

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences biologique  
Spécialité : *génétique moléculaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Implication du gène *HLA G* dans l'infertilité du couple :  
Étude bibliographique et statistique**

---

Présenté par : ZOUAOUI Nesrine

Le 21 /06/2022

DEBBACHE Iness

BOUROUH Yasser

Jury d'évaluation :

**Encadreur :** Dr DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).

**Examineur 1 :** Pr CHELLAT-REZGOUNE Djalila (Prof - UFM, Constantine 1).

**Examineur 2 :** Dr SEDRATI- ZAAF Khadidja (MCB - UFM, Constantine 1).

**Année universitaire  
2021 – 2022**



# Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
L'amour, le respect, et la reconnaissance.  
Aussi, c'est tout simplement que :*



***Nous dédie cette thèse à...***

***A mes très chers parents Zouaoui Abdallah et Elghaia***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ce que vous représente pour moi. Pour vous, pour tous les sacrifices, toutes les nuits sans sommeil, pour tous les moments où vous n'avez épargné aucun effort pour m'encourager et m'aider à devenir la personne que je suis devenue. Je vous dois tout ce que j'ai et tout ce que je suis. Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux et vos prières, puisse Dieu vous accorder santé et longue vie. Mon amour pour vous ne s'éteindra qu'avec ma vie.*

***A mon frère Belkacem et mes sœurs Houda et Manel***

*Que j'aime de tout mon cœur ; pour votre encouragements et votre soutien moral.*

***A mon mari Belouanas Ali***

*Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, Merci pour ton encouragement ta compréhension et aussi pour ta patience. Merci pour ton grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer.*

*Ma vie ne serait pas aussi magique sans ton présence et ton amour.*

***A mes enfants Adem Haithem, Djad Allah et ma princesse Amina***

*Vous êtes l'espoir et le futur de ma petite famille, sachez que je serai toujours présente pour vous guider, vous écouter, et vous soutenir dans tous les moments de votre vie, j'espère pouvoir être votre amie et la meilleure maman. Que Dieu vous protège et vous comble de bonheur.*

***A ma belle-mère Kaim Nassira***

*Je ne trouve pas les mots pour te remercier pour l'amour que tu m'as témoigné au cours des années, les paroles d'encouragement et le soutien que tu m'as offert. Tu es pour moi un exemple à suivre. Merci d'être toujours à mes côtés par votre tendresse. Je prie Dieu, le plus puissent, pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.*

***A mon équipe de travail***

*Merci pour votre travail et votre esprit de sentiments et de responsabilité. Merci pour votre diligence et votre persévérance à compléter ce mémoire. Merci pour l'esprit d'équipe, la compréhension et le respect mutuel.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

*Merci d'accepter ce travail que je vous dédie avec toute mon affection.*

*(Zouaoui Nesrine)*

*Mon très cher Père DEBBACHE NACEUR,*

*Qui a été toujours là pour me soutenir et m'encourager.*

*Ma très chère mère DEBBACHE RATIBA,*

*Qui, quoi que je fasse, quoi que je dise, je ne pourrai jamais te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force.*

*Mes sœurs Lamia, Maram et frère Chawki*

*Pour l'aide, la confiance et le soutien dont elles ont fait preuve tout ou long du cycle de cette formation.*

*À toute la famille DEBBACHE*

*Pour l'amour et le respect qu'ils m'ont toujours accordé. Que ce travail fasse votre fierté.*

*À mon trinôme*

*Nesrine pour la sœur agréable qu'elle était et qu'elle restera pour moi, merci Enormément pour son grand cœur et toutes ses qualités. Et Yasser Un frère et un ami qui encourage et qui est optimiste et qui inspire un esprit d'aide et de persévérance dans les études.*

*Merci, mes amis, pour ces belles journées et ces beaux souvenirs.*

*À mes amis*

*J'exprime également ma gratitude et ma reconnaissance à Nada, Nadjet, Laila et Houda qui m'ont soutenu et encouragé pour réaliser ce travail.*

*(Debbache Iness)*

*A ma très chère mère AMEL*

*Je ne trouve pas les mots pour te remercier pour l'amour que tu m'as témoigné au cours des années, les paroles d'encouragement et le soutien que tu m'as offert. Tu es pour moi la meilleure mère, la partenaire de voyages, et un exemple à suivre.*

*Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*Merci de m'avoir épaulé dans tous les hauts et les bas de la vie.*

*A mon très cher père BOUROUH MOHAMED*

*Mon cher Père, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour, l'affection et le respect que je porte pour toi. Tu as toujours été un ange gardien, et je sais que je peux toujours compter sur toi, même dans les moments les plus difficiles. Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude.*

*Je prie Dieu puisse-t-il nous garder éternellement unis.*

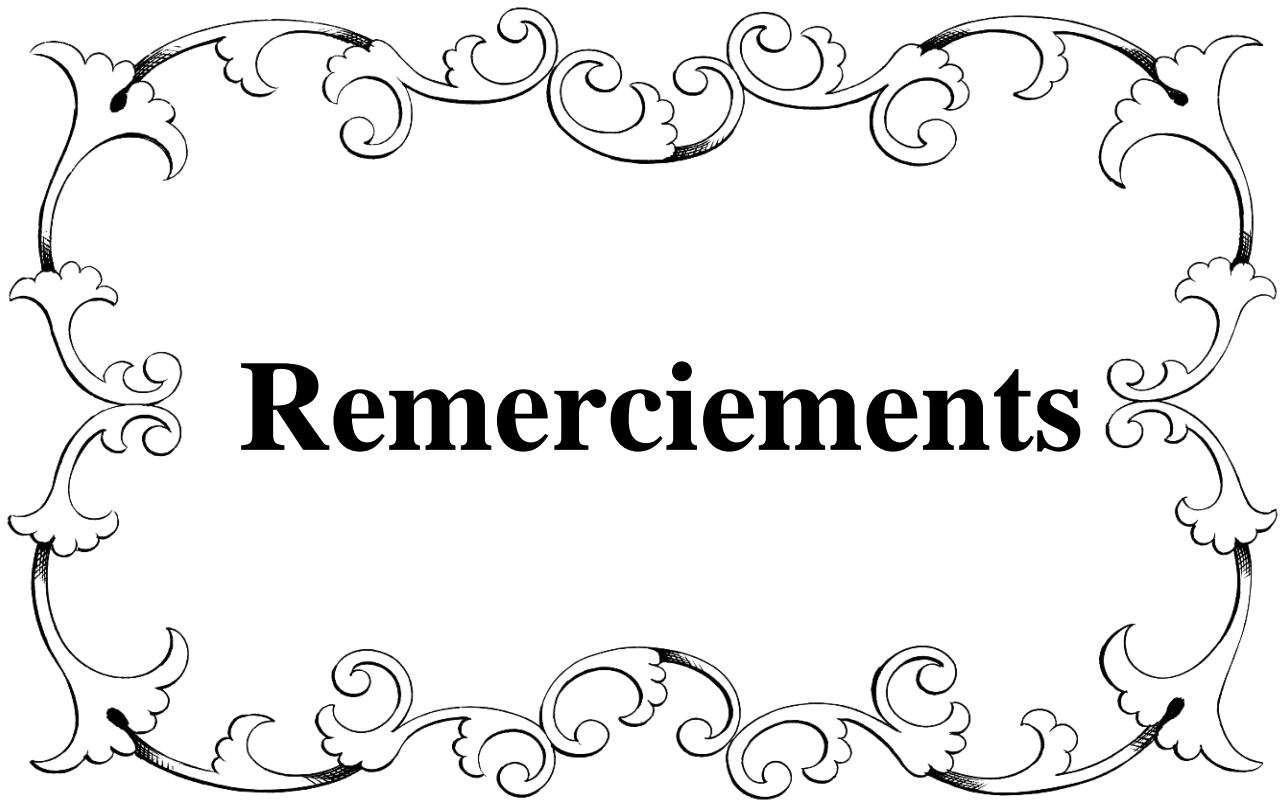
*A mes belles sœurs NESRINE, FATIMA et BESMA*

*Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout Réussite*

*A toute ma famille Bourouh*

*A mes intimes et mes amis*

*(Bourouh Yasser)*



**Remerciements**

*Nous remercions tout d'abord Dieu le tout puissant qui nous éclaire toujours le droit chemin et sans qui ce travail n'aurait jamais vu là le jour.*



*Nous voudrions exprimer nos vifs remerciements et adresser toute nous gratitude à notre encadreur pédagogique Dr DAOUI Zineb, pour sa patience, son support inestimable, sa disponibilité et ses judicieux conseils qui nous ont permis d'alimenter notre réflexion et de forcer notre volonté lors de l'élaboration de ce mémoire.*

*Aux membres du jury ;*

*Au professeur CHELLAT Djalila & Dr SEDRATI Khadidja*

*Qui ont fait l'honneur de faire partie de notre jury de notre projet de fin d'étude. Votre présence, votre savoir et votre grande expérience vont ajouter incontestablement une valeur scientifique à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*Merci infiniment.*



# Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction .....1

## Etude bibliographique

### Chapitre I : Physiologie de la Grossesse

<b>1. Fertilité naturelle de la femme</b> .....	<b>3</b>
1.1. Durée de la phase fertile.....	3
1.2. Anatomie de l'appareil reproducteur de la femme .....	3
1.3. Ovocyte.....	4
1.4. Phases du cycle reproducteur de la femme .....	4
A. phase folliculaire.....	5
B. phase ovulatoire.....	5
C. phase lutéale.....	5
<b>2. Fertilité naturelle de l'homme</b> .....	<b>6</b>
2.1. Système reproducteur de l'homme.....	7
2.2. Sperme.....	7
2.3. Régulation du fonctionnement des testicules.....	8
<b>3. Fécondation.....</b>	<b>8</b>
3.1. Blastocyste.....	9
<b>4. Cytotrophoblaste ou futur placenta.....</b>	<b>9</b>
4.1. Evolution du placenta .....	10
4.2. Circulation placentaire.....	11

### Chapitre II : L'infertilité du couple

<b>1. Epidémiologie.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Facteurs généraux influençant la fertilité du couple.....</b>	<b>14</b>
2.1. Age de la mère .....	14
2.2. Age du père .....	15
2.3. Troubles de la fécondité chez la femme.....	15
2.3.1. Troubles de l'ovulation .....	15
2.3.2. Facteurs cervicaux ou utérins.....	15
2.3.3. Obstacle tubaire.....	15
2.3.4. Autres facteurs .....	16

<b>3. Exploration des infertilités.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Exploration de l'infertilité féminine .....</b>	<b>17</b>
3.1.1. Interrogatoire et examen clinique .....	17
3.1.2. Evaluation de la qualité de l'ovulation .....	17
3.1.2.1. Exploration hormonale est différente selon le contexte.....	17
3.1.2.2. Echographie ovarienne .....	18
3.1.3. Evaluation de la glaire cervicale .....	18
3.1.4. Evaluation des trompes et de l'utérus .....	18
3.1.4.1. Étiologie de l'infertilité d'origine endométriale détectable par échographie endovaginale.....	19
3.1.4.2. Examen des trompes .....	19
<b>3.2. Exploration de l'infertilité masculine .....</b>	<b>20</b>
3.2.1. Interrogatoire et examen clinique .....	20
3.2.2. Exploration du sperme .....	20
<b>3.3. Troubles de la fertilité chez l'homme.....</b>	<b>21</b>
3.3.1. Malformations anatomiques .....	21
3.3.2. Infections.....	22
3.3.3. Troubles de la maturation des spermatozoïdes .....	22
3.3.3.1. Altération définitive de la production des spermatozoïdes.....	22
3.3.3.2. Altérations ponctuelles .....	22
3.3.3.3. Anomalies immunologiques .....	22
<b>3.4. Infertilité idiopathique.....</b>	<b>23</b>
<b>Chapitre III : Immunologie de la grossesse</b>	
<b>1. Placenta et grossesse.....</b>	<b>24</b>
1.1. Rôles du placenta.....	25
1.2. Immunologie du placenta.....	25
<b>2. Tolérance à l'interface fœto-maternelle.....</b>	<b>26</b>
2.1 Cellule immunitaire à l'interface fœtale-materno.....	26
<b>3. Complexe HLA G.....</b>	<b>27</b>
3.1. Caractéristiques du complexe HLA G.....	27
3.2. HLA G : une molécule HLA de classe I non classique.....	28
3.3. Rôle de l'HLA-G, dans tolérance fœtale-maternelle .....	29
3.4. HLA-G et grossesse.....	30
3.5. Haplotypes de HLA-G.....	30
3.6. Polymorphisme insertion/délétion de 14 paires de bases.....	31

3.7. Association du polymorphisme génétique HLA-G avec la fécondation in vitro.....	31
3.8. Association génotype/expression/maladie HLA-G.....	33
3.9. Expression et régulation de HLA-G.....	34
<b>4. HLA-G et infertilité.....</b>	<b>35</b>
<b>Chapitre IV : Prise en charge de l'infertilité</b>	
<b>1. Insémination intra utérine .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Fécondation in vitro .....</b>	<b>36</b>
<b>Méthodologie</b>	
<b>1. Recrutement des patients.....</b>	<b>39</b>
1.1. Critères d'inclusion.....	39
1.2. Critères d'exclusion.....	39
<b>2. Collecte des données.....</b>	<b>39</b>
<b>3. Etude statistique.....</b>	<b>39</b>
<b>Résultats et discussions</b>	
<b>1. Caractéristique épidémiologique des couples.....</b>	<b>40</b>
1.1. Age.....	40
1.2. Type d'infertilité.....	41
1.3. Type d'indice de masse corporelle (IMC) .....	42
1.4. Groupes sanguins.....	44
<b>2. Données cliniques et biologiques chez l'homme.....</b>	<b>45</b>
2.1. Antécédents urogénitaux.....	45
2.2. Antécédents familiaux.....	46
2.3. Antécédents chirurgicaux.....	47
2.4. Résultats du spermogramme.....	48
2.4.1. Répartition des sujets selon les cas normaux et pathologiques.....	48
2.4.2. Répartition des patients selon les anomalies spermatiques .....	49
<b>3. Données cliniques et biologiques chez la femme.....</b>	<b>50</b>
3.1. Antécédents médicaux.....	50
3.2. Antécédents chirurgicaux.....	51
3.3. Antécédents familiaux.....	52
3.4. Répartition des femmes selon la grossesse antérieure.....	53
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>54</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>55</b>
<b>Annexes</b>	
<b>Résumés</b>	

## Liste des abréviations

<b>ADGRG2</b>	Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AMP</b>	Assistance Médicale a la Procréation
<b>ARNm</b>	Acide Rubonucléique Messenger
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'histocompatibilité
<b>EEV</b>	Echographie Endo-Vaginale
<b>ESHRE</b>	European Society of Human Reproduction and Embryology
<b>EVT</b>	Trophoblaste Extravilleux
<b>FIV</b>	Fécondation In Vitro
<b>FIV-ET</b>	Transferts d'embryons par la FIV
<b>FSH</b>	Follicule Stimulating Hormone
<b>GM-CSF</b>	Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes et de Macrophagesuma
<b>Hcg</b>	Human Chorionic Gonadotropin
<b>HLA</b>	Human Leukocyt Antigen
<b>HLA-G</b>	Human Leucocyte Antigen-G
<b>HPL</b>	Human Placenta Lactogen
<b>HSO</b>	Hyper Stimulation Ovarienne
<b>I/D</b>	Insertion/Délétion
<b>ICSI</b>	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
<b>IDO</b>	Indoleamine 2,3-Dioxygénase
<b>IUI</b>	Insémination Artificielle Intra Utérine
<b>IL-10</b>	Cytokine Anti-Inflammatoires
<b>IL2</b>	Interleukine 2
<b>IL4</b>	Interleukine 4

<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporel
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IVG</b>	Interruption Volontaire de Grossesse
<b>Kd</b>	Kilo dalton
<b>KIR2DL4</b>	Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor 2DL4
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone
<b>Mb</b>	Mega base
<b>MCI</b>	Masse Cellulaire Interne
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Facteur Nucléaire-Amplificateur de Chaîne Légère de Cellules B
<b>NK</b>	Naturel Killer
<b>OATS</b>	Oligo-Asthéno-Tératospermie
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de La Santé
<b>Pb</b>	paire de base
<b>q</b>	Bras Long d'un Chromosome
<b>RIF</b>	Echec d'implantation récurrent
<b>sHLA-G</b>	HLA-G Soluble
<b>SNP</b>	Single Nucleotidepolymorphism
<b>SOPK</b>	Syndrome d'Ovaire Polykystique
<b>TAR</b>	Reproduction Artificielle
<b>TSH</b>	Thyroid Stimulating Hormon
<b>UTR</b>	Untranslated Region

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Anatomie de l'appareil reproducteur de la femme.....	4
<b>Figure 2</b> : Schéma générale de l'ovulation.....	6
<b>Figure 3</b> : Appareil génital masculin.....	7
<b>Figure 4</b> : Schéma de la fécondation.....	8
<b>Figure 5</b> : Formation du placenta .....	10
<b>Figure 6</b> : Détail d'une villosité placentaire.....	11
<b>Figure 7</b> : Fertilité relative de la femme en fonction de son âge.....	14
<b>Figure 8</b> : Incidence des causes d'infertilité féminine.....	16
<b>Figure 9</b> : Présence appropriée du phénotype et la fonction des cellules immunitaires maternelles..	27
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique des transcrits et isoformes de HLA G.....	29
<b>Figure 11</b> : Polymorphismes de la région non traduite (UTR) de HLA-G.....	31
<b>Figure 12</b> : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	40
<b>Figure 13</b> : Répartition des couples selon le type d'infertilité.....	42
<b>Figure 14</b> : Classification des patients selon l'indice de masse corporelle(IMC) .....	43
<b>Figure 15</b> : Répartition des patients selon les phénotypes des systèmes sanguins ABO et Rhésus ...	44
<b>Figure 16</b> : Répartition des hommes selon les antécédents urogénitaux.....	45
<b>Figure 17</b> : Répartition des hommes selon les antécédents familiaux.....	46
<b>Figure 18</b> : Répartition des hommes selon les antécédents chirurgicaux.....	47
<b>Figure 19</b> : Répartition des sujets selon les cas normaux et pathologiques .....	48
<b>Figure 20</b> : Répartition des patients selon les anomalies spermatique .....	49
<b>Figure 21</b> : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.....	50
<b>Figure 22</b> : Répartition des femmes selon les antécédents chirurgicaux .....	51
<b>Figure 23</b> : Répartition des femmes selon les antécédents familiaux .....	52
<b>Figure 24</b> : Répartition des femmes selon la grossesse antérieure.....	53

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Estimation du taux de prévalence de l'infertilité primaire et secondaire chez les femmes âgées de 20-49ans.....	13
--	----



**Introduction**



## Introduction

---

La fertilité désigne l'aptitude à se reproduire. La fertilité féminine implique la présence d'organes sexuels sans anomalie : un utérus, des trompes et des ovaires fonctionnels, une absence d'anomalie hormonale avec des cycles menstruels apparents. Chez l'homme, la fertilité implique la production de spermatozoïdes en quantité et qualité suffisantes et la capacité d'éjaculation. La fertilité est multifactorielle, et est plus ou moins influencée par l'état psychologique, la qualité de vie, la bonne santé générale, l'alimentation ou la prise de médicaments (Johana, 2022).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'infertilité est l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés (OMS, 2010).

L'infertilité est classée en 3 formes, l'infertilité primaire où un couple n'a jamais eu de grossesse antérieure après un minimum de deux ans de rapports sexuels réguliers non protégés. Alors que l'infertilité secondaire est définie par l'absence de grossesse après un minimum de deux ans de rapports sexuels réguliers non protégés chez une femme qui a déjà eu une ou plusieurs grossesses. L'infertilité primo-secondaire c'est quand une grossesse a démarré mais sans naissance d'un enfant, (sans aller à terme) c'est notamment le cas après une fausse couche, interruption de grossesse, grossesse extra-utérine (Claude, 2020).

L'infertilité a des causes et des effets multiples qui varient selon le sexe, le mode de vie, les antécédents sexuels, le milieu social et l'environnement culturel (Geister *et al.*, 2015).

Les causes de l'infertilité peuvent être divisées en quatre grandes catégories : le facteur féminin ; le facteur masculin ; les facteurs combinés ; et l'infertilité inexplicée. Il est difficile d'attribuer un pourcentage exact à chacune de ces catégories ; or, il est généralement rapporté que dans environ 35% des cas, l'infertilité est principalement due à un facteur féminin, dans 30% à un facteur masculin, dans 20% à des anomalies détectées chez les deux partenaires, et dans 15% des cas aucun diagnostic ne peut être posé (Bydlowski, 2003).

La génétique de l'infertilité est un nouveau champ de recherche qui a connu un essor au cours de ces dernières années. Des preuves ont montré que le système complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-G) est impliqué dans les problèmes de fertilité observés dans certaines populations. (Fan *et al.*, 2019).

Le gène *HLA-G*, est localisé sur le bras court du chromosome 6 en p21.3 où, mesurant environ 43 Kb et constitué de trois parties principales (Caillat, 2002). Une région non codante ou région 3'UTR (untranslated region), une région codante constituée de 8 exons, et une région promotrice ou 5'URR (upstream regulatory region), et son épissage alternatif génère sept polymorphismes : quatre membranaires (HLA-G1, -G2, -G3, -G4) et trois solubles (HLA-G5, -G6, et -G7) ; dont la distribution tissulaire est limitée au fœtus normal tandis qu'à l'âge l'adulte, le tissu présente une fonction

## Introduction

---


tolérogène vis-à-vis des cellules immunitaires innées et acquises (Carosella, 2015 ; Rouas-Freiss *et al.*, 2021).

Au cours de la grossesse, l'expression de la molécule HLA-G dans le trophoblaste et plus précisément le syncytio-trophoblaste, neutralise la fonction destructrice des cellules Natural Killer (NK) (L'expression de cette molécule, dite molécule de tolérance, constitue un mécanisme d'échappement à l'immuno-surveillance et protège les cellules fœtales de l'agression des cellules immunes maternelles). Un défaut d'expression de HLA-G conduit à une rupture de la tolérance fœto-maternelle et au rejet du fœtus (Fuzzi *et al.*, 2002).

Le manque d'expression des molécules de HLA-G par une cellule trophoblastique l'expose à une attaque par les cellules NK, ce qui peut entraîner une perte de maintien de la grossesse, entraînant une perte d'embryons sous forme de fausse couche récurrente inexplicée (Zhu *et al.*, 2010).

Le but de ce travail est de :

- faire une recherche bibliographique sur l'implication du gène *HLA-G* dans l'infertilité du couple.
- analyser les paramètres épidémiologiques et anatomo-cliniques des couples infertiles.
- étudier les facteurs de risque impliqués dans l'apparition de l'infertilité chez les femmes et les hommes algériens.

A decorative border composed of intricate, symmetrical floral and scrollwork patterns, framing the central text. The border is rendered in black outlines on a white background.

**Etude**  
**bibliographique**

## 1. Fertilité naturelle de la femme

La fertilité féminine est liée aux cycles d'ovulation de la femme. Elle commence à la puberté et est régie par les hormones stéroïdes, œstrogènes et progestérone, produites par les ovaires et contrôlées par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Dubois-Bunel, 2016).

La période pendant laquelle un rapport peut être fécondant, appelée période fertile ou fenêtre de fertilité, dure de 5 à 8 jours en fonction des couples. Elle correspond aux quelques jours par mois où un couple humain a des chances de concevoir. Pendant le reste de son cycle, la femme est non fertile (Dubois-Bunel, 2016).

La fertilité chez la femme dépend ainsi de plusieurs facteurs :

- un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de bonne qualité.
- des sécrétions hormonales adéquates.
- des trompes perméables pour permettre la migration de l'ovocyte et des spermatozoïdes.
- ou encore la présence d'un utérus nécessaire à l'implantation (Vaiman *et al.*, 2019).

### 1.1. Durée de la phase fertile

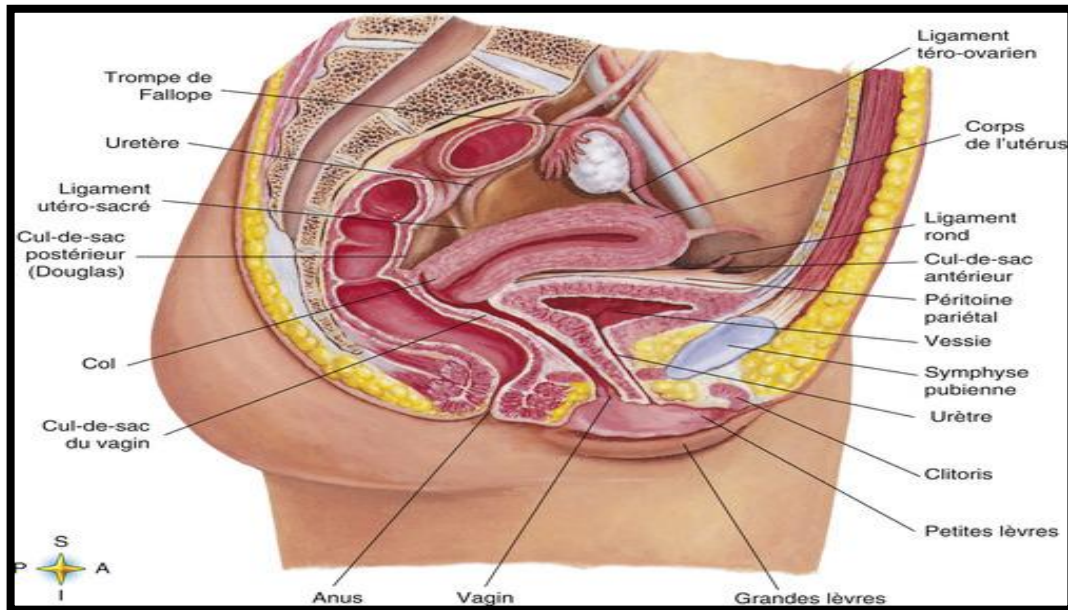
Si l'homme est fertile chaque jour, la fertilité de la femme est cyclique. La femme est fertile les derniers jours de la phase folliculaire, juste avant l'ovulation (environ 3 jours) et environ 24 heures après l'ovulation (Dasinieres, 2020).

La durée de vie d'un spermatozoïde est d'environ trois jours. La fenêtre de fertilité se calcule en tenant compte de la durée de vie des spermatozoïdes dans la glaire cervicale et la durée de vie de l'ovule dans la trompe utérine et dure théoriquement environ 4 jours) (Dasinieres, 2020).

### 1.2. Anatomie de l'appareil reproducteur de la femme

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes chargés de la reproduction.

- les glandes élaborant les gamètes femelles : les ovaires ;
- deux conduits amenant les ovules jusqu'à l'organe de la nidation : les trompes utérines ou trompes de Fallope ;
- l'organe de la nidation et de la gestation où se développe l'ovule fécondé : l'utérus ;
- les organes de la lactation : les glandes mammaires (Figure 1) (Coussieu, 2004).



**Figure 1 :** Anatomie de l'appareil reproducteur de la femme (Larousse, 2014).

### 1.3 Ovocyte

Il s'agit d'une grosse cellule sphérique, immobile, mesurant environ  $140\mu$  de diamètre en fin de phase de croissance. Elle est entourée d'une enveloppe translucide, formée de protéines : la zone pellucide (Théry *et al.*, 2006).

A l'extérieur de la zone pellucide, l'ovocyte est inclus dans une masse cellulaire, appelée cumulus oophorus, dont la couche en contact avec la zone pellucide est nommée corona radiata. Il s'agit deux types d'ovocyte : l'ovocyte I et l'ovocyte II (Théry *et al.*, 2006).

### 1.4. Phases du cycle reproducteur de la femme

A La naissance, les ovaires renferment des millions de follicules ovariens primaires. Dès la puberté, les cycles menstruels apparaissent. Le mécanisme initial démarre dans l'axe hypothalamo-hypophysaire par la production d'hormones (FSH, LH) agissant sur les ovaires et les follicules subissent leurs développements pour libérer un ovocyte II à chaque cycle.

Chez la femme, les cycles durent généralement 28 à 30 jours et une succession de modifications vont se produire au niveau des ovaires et de l'utérus, orchestrée par des molécules spécialisées produites de manière cyclique, les hormones (œstrogènes et progestérone) assurant la communication entre tous les organes de l'appareil génital sous contrôle de l'axe hypothalamo hypophysaire (Gougeon, 1996).

Le cycle menstruel est régulé par l'interaction complexe des hormones : les hormones lutéinisantes, les hormones folliculo-stimulantes et les hormones sexuelles féminines, les œstrogènes et la progestérone (Gougeon, 1996).

### **A. Phase folliculaire**

Au début de la phase folliculaire, les taux d'œstrogènes et de progestérone sont bas. En conséquence, les couches superficielles de la muqueuse utérine (endomètre), qui s'est épaissie, se délitent et sont évacuées, et le saignement menstruel apparaît. À ce stade, le taux de l'hormone folliculo-stimulante augmente légèrement, induisant le développement de nombreux follicules. Chaque follicule contient un ovule. Plus tard au cours de cette phase, lorsque le taux d'hormone folliculo-stimulante diminue, un seul follicule continue à se développer, ce follicule produit les œstrogènes (Yamamoto *et al.*, 1992).

### **B. Phase ovulatoire**

La phase ovulatoire débute par la montée du taux de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). L'hormone lutéinisante stimule la libération de l'ovule (ovulation), qui se produit habituellement 16 à 32 heures après le début du pic hormonal. Le taux d'œstrogènes diminue lors de ce pic, et commence alors l'augmentation du taux de progestérone (Aittomäki *et al.*, 1996).

### **C. Phase lutéale**

Pendant la phase lutéale, les taux d'hormone lutéinisante et d'hormone folliculo-stimulante diminuent. Le follicule rompu après avoir libéré l'ovule se referme et forme le corps jaune qui sécrète la progestérone. Pendant presque toute cette phase, le taux d'œstrogènes est élevé. La progestérone et les œstrogènes provoquent l'épaississement progressif de la muqueuse utérine en préparation d'une éventuelle fécondation.

Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune dégénère et ne produit plus de progestérone, le taux d'œstrogènes diminue, la muqueuse utérine dégénère et s'élimine, les saignements menstruels se produisent (début d'un nouveau cycle).

Si l'ovule est fécondé, le corps jaune continue à fonctionner en début de grossesse. Il contribue au maintien de la grossesse (Maruo *et al.*, 1993).

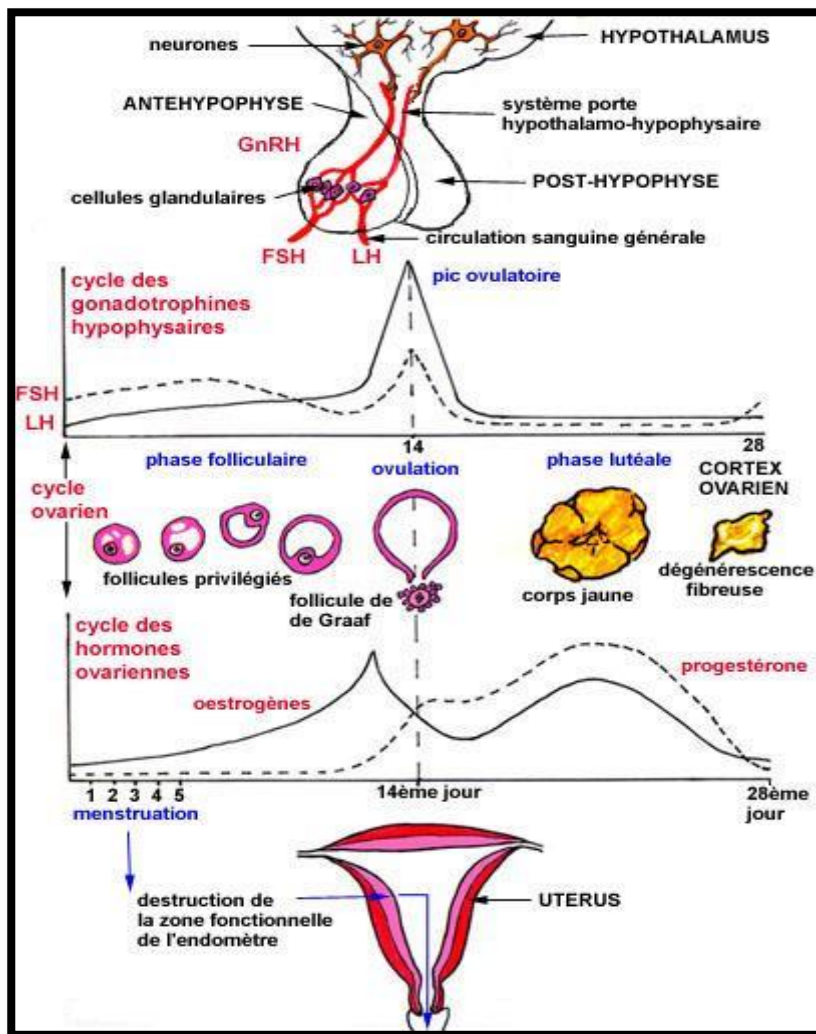


Figure 2 : Schéma générale de l'ovulation (Faure, 2010).

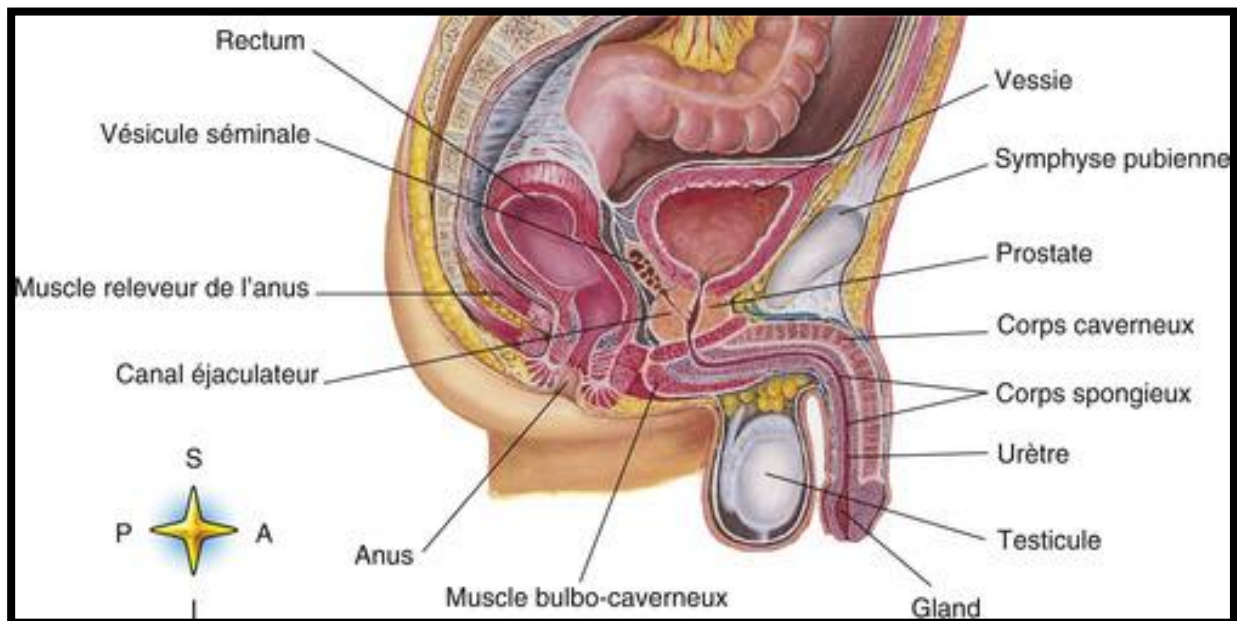
## 2. Fertilité naturelle de l'homme

La fertilité mâle est continue et commence à partir de la puberté. Elle est marquée par la production de sperme et des androgènes (testostérone) par les testicules ; elle est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. La qualité du sperme est aussi importante que celle des ovocytes pour la fertilité du couple.

L'âge impacte la fertilité masculine, mais de façon beaucoup moins marquée que chez la femme. Avec les années, la qualité des spermatozoïdes, et notamment leur mobilité, a tendance à diminuer (Bashamboo, 2010).

## 2.1. Système reproducteur de l'homme

L'ensemble du système reproducteur de l'homme est représenté par les testicules (produisant les gamètes « les spermatozoïdes » et sécrètent des hormones, dont la principale est la testostérone), un ensemble de canaux (l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculateur, l'uretère et l'urètre) et des glandes annexes (les vésicules séminales, la prostate, les glandes bulbo-urétrales ou les glandes de Cowper) produisant le sperme ou le liquide séminal (Figure 3) (Thibault *et al.*, 2001).



**Figure 3** : Appareil génital masculin (Larousse, 2014).

## 2.2. Sperme

Les spermatozoïdes, après leur maturation, sont libérés à l'intérieur des tubules séminifères et vont être stockés dans l'épididyme où ils vont terminer leur maturation (acquisition de la mobilité). Lors de l'éjaculation, les spermatozoïdes (ainsi que les sécrétions de l'épididyme) vont passer dans les canaux déférents, se mélanger avec les sécrétions des vésicules séminales puis de la prostate ce qui permet la formation du sperme. Le sperme passe ensuite dans l'urètre et est éjaculé vers l'extérieur au niveau du gland (Océane, 2022).

Le sperme ou liquide séminal est constitué du plasma séminal, des spermatozoïdes et d'autres éléments cellulaires (macrophages, polynucléaires, cellules épithéliales, cellules germinales). Le sperme est un milieu extrêmement riche et complexe contenant : glucides (fructose), substances azotées non protéiques, protéines sériques et cellulaires, lipides, enzymes ...



Ce produit de l'éjaculation provient des glandes annexes : les vésicules séminales (66%), la prostate (25%), les glandes de Cowper ou bulbo-urétrales (5%) (Océane, 2022).

### 2.3. Régulation du fonctionnement des testicules

Tout comme les ovaires, les testicules sont sous le contrôle des hormones FSH et LH qui vont stimuler la spermatogenèse et la synthèse des androgènes. Par contre, ici le fonctionnement n'est pas cyclique mais continu. De plus, les testicules sont contrôlés par la température. En effet, la position externe des bourses permet de maintenir les testicules à une température d'environ 35° et non de 37° comme le reste du corps. Cette faible température est indispensable à la spermatogenèse et toute élévation thermique peut bloquer celle-ci (Livera *et al.*, 2002).

## 3. Fécondation

La fécondation proprement dite est l'ensemble des phénomènes qui résultent de la rencontre du gamète mâle (spermatozoïde) avec le gamète femelle (ovocyte). Cette rencontre est précédée de transformations cellulaires des cellules de la lignée germinale (gamétogenèse) et d'un long cheminement des gamètes dans les voies génitales. (Figure 4) Ces événements, qui conditionnent la fécondation, sont décrits avant ceux de la fusion cellulaire à l'origine de la formation de l'œuf ou zygote (Ilsley *et al.*, 2020).

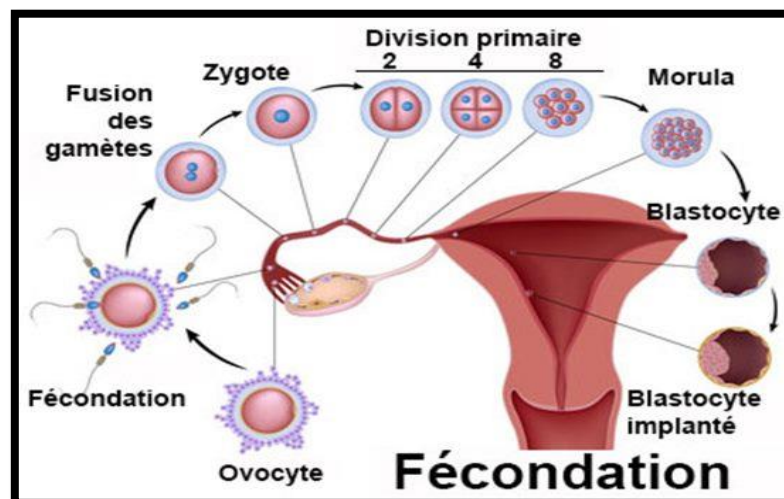


Figure 4 : Schéma de la fécondation (Sdiesel, 2018).

Le futur embryon ou blastocyste s'implante dans la muqueuse utérine, se développe et secrète une hormone, la hCG, qui permet le maintien du corps jaune assurant dans un premier temps la gestation. Le blastocyste comprend une couche périphérique de blastomères : le trophoblaste ou cytotrophoblaste (futur placenta) et une masse cellulaire interne : l'embryoblaste (futur embryon) (Hsley *et al.*, 2020).

### 3.1. Blastocyste

Le blastocyste est un stade embryonnaire des mammifères, correspondant à celle de la blastula chez d'autres animaux. Il est formé dans les étapes initiales du processus d'embryogenèse, avec l'apparition du blastocèle. D'une manière générale, le blastocyste existe du 4 au 14e jour après la fécondation chez l'Homme. Il s'attachera à l'endomètre.

Le stade blastocyste comprend l'embryoblaste (masse cellulaire interne, MCI) qui donnera naissance au fœtus, le trophoblaste (trophoblaste et zone pellucide), qui formera le placenta, et la cavité remplie de liquide appelée blastocèle (ou blastocoele) (Hardarson *et al.*, 2012).

## 4. Cytotrophoblaste ou futur placenta

Les tissus de la mère et de l'embryon participent tous les deux à l'implantation : le placenta est produit par l'interaction entre l'endomètre et les tissus de l'embryon. L'implantation du blastocyste semble impliquer une reconnaissance cellulaire avec des glycoprotéines membranaires (Wheater *et al.*, 2001).

Les cellules du trophoblaste prolifèrent en formant 2 couches :

- une couche interne de cellules mononuclées : le cytotrophoblaste (couche de Langhans).
- une couche externe provenant de la fusion de cellules du cytotrophoblaste pour donner un syncytium multinucléé continu : le syncytiotrophoblaste.

Le cytotrophoblaste va également doublé vers l'intérieur : la somatopleure extra-embryonnaire (mésoderme). Trophoblaste et somatopleure extra-embryonnaire, constituent le chorion. En même temps, une cavité appelée cœlome extra-embryonnaire se forme (Wheater *et al.*, 2001).

Le tissu trophoblastique pénètre profondément dans la muqueuse utérine, provoquant une atteinte plus ou moins poussée du système vasculaire utérin d'où l'appellation placenta hémochorial : chez l'homme et les primates (Figure 5).

Le chorion a corrodé de façon plus poussée le tissu maternel : les parois des vaisseaux maternels sont détruites.

Il se forme des lacunes sanguines au sein du syncytiotrophoblaste. L'embryon s'enfonce complètement dans la muqueuse utérine et chez la femme, la pénétration de l'embryon à l'intérieur de la muqueuse utérine est totale au 13<sup>ème</sup> jour de gestation. (Wheater *et al.*, 2001).

Par contre, les parois vasculaires chorioniques (embryonnaires) ne sont pas détruites. Ainsi, on n'observe jamais de mélange sanguin entre les deux circulations fœtale et maternelle. Les villosités ne subsistent que sous la forme d'une ou deux plages discoïdales, c'est le placenta discoïdal (Wheater *et al.*, 2001).

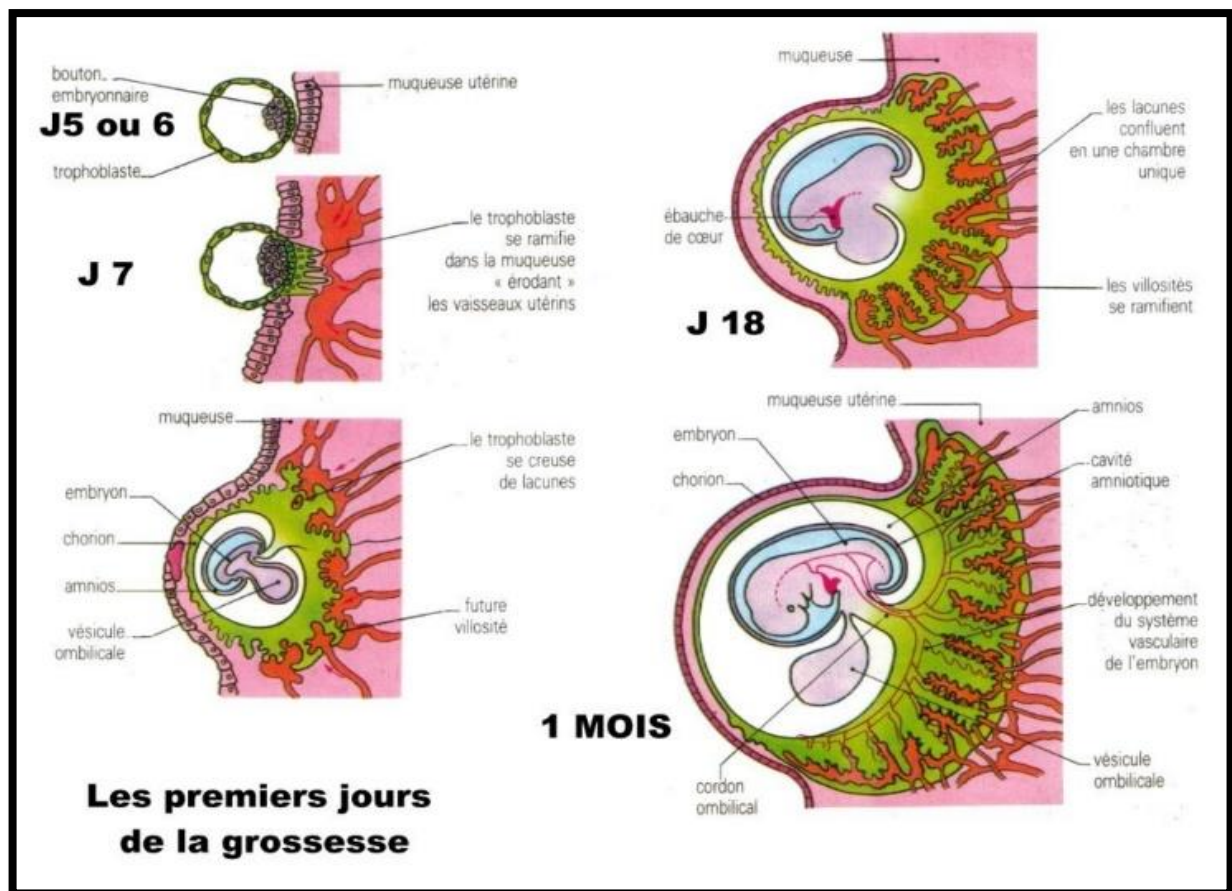


Figure 5 : Formation du placenta (Vaillant, 2011).

#### 4.1. Evolution du placenta

Au début de la 3<sup>ème</sup> semaine après la fécondation, les travées de syncytiotrophoblaste situées entre les lacunes sont envahies par des colonnes de cellules cytotrophoblastiques : ce sont les villosités primaires, qui s'allongent vers la périphérie. Rapidement, du mésenchyme issu de la somatopleure s'infiltré dans le cytotrophoblaste, les villosités primaires développent un axe central mésenchymateux et deviennent des villosités secondaires (Wheater *et al.*, 2001).

Environ 2 semaines après l'implantation (3 semaines après la fécondation), dans le mésenchyme se développe un réseau de capillaires sanguins, en connexion avec le système circulatoire intra-embryonnaire. Donc il y a des villosités chorales tertiaires. Les couches de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste constituent le revêtement épithélial des villosités (Figure 6).

A partir de la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse, les villosités chorales du pôle embryonnaire grandissent et se ramifient davantage. Les villosités plus petites flottent dans les lacunes baignées par le sang maternel (Wheater *et al.*, 2001).

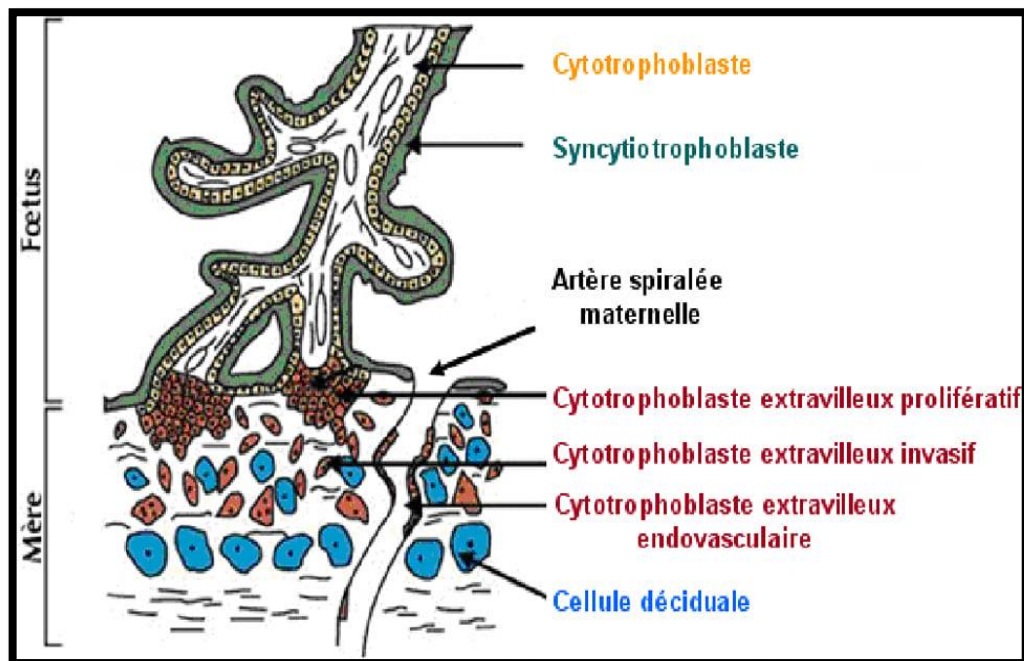


Figure 6 : Détail d'une villosité placentaire (Marieb, 1999).

#### 4.2. Circulation placentaire

Le sang maternel arrive dans la chambre inter villositaire par une centaine d'artères spiralées utéroplacentaires, la pression est d'environ 80mm d'Hg, comme dans tout système vasculaire, le sang circule d'un système de haute pression vers un système à basse pression, donc le jet sanguin provenant des artères spiralées va se briser sur le plafond de la chambre inter villositaire et le sang maternel est récupéré à ce moment-là par les veines inter-placentaires où la pression est basse (8mm Hg) (Wheater *et al.*, 2001).

Le sang fœtal arrive dans les villosités par l'intermédiaire de capillaires artériels, pauvre en oxygène, donc le sang artériel se charge en oxygène et regagne l'embryon par des capillaires veineux avec du sang riche en oxygène (contraire à la circulation maternel) (Wheater *et al.*, 2001).

La circulation fœtale se caractérise par le maintien de la circulation ombilicale qui, en l'absence d'une circulation pulmonaire fonctionnelle, apporte au fœtus le sang enrichi en oxygène au niveau du placenta. Ce flux sanguin, afférent pour le fœtus, emprunte le trajet de la veine ombilicale qui aboutit dans la circulation veineuse au niveau du foie et suit le trajet de la veine cave inférieure pour aboutir à l'oreillette droite. Cette dernière reçoit également la circulation de retour des vaisseaux périphériques du fœtus par l'intermédiaire des veines caves inférieure et supérieure (Wheater *et al.*, 2001).

## 1. Epidémiologie

En 2010, l'organisation mondiale de santé (OMS) a analysé les résultats de données de 277 enquêtes démographiques sur la prévalence de l'infertilité (nationale, régionale, et mondiale). Cette étude avait pour but d'estimer la prévalence et les tendances de l'infertilité dans 190 pays, les résultats ont montré que 48,5 millions de couple souffraient d'infertilité, et la prévalence était plus élevée en Asie du Sud, en Afrique subsaharienne, Afrique du Nord / Moyen-Orient et Europe centrale / et en Asie centrale (Maya *et al.*, 2012). Environ 15% des couples en âge de procréer consultent pour infertilité. Un couple sur dix est confronté à une infertilité primaire ou secondaire. Elle est due à des facteurs féminins (30%), masculins (20%) ou associés (40%). Il reste 10% d'infertilité idiopathique (Coatet *et al.*, 2011). Une étude menée par Mascarenhas et ses collaborateurs estime la prévalence de l'infertilité féminine dans différents pays du monde (Tableau1).

**Tableau 1 :** Estimation du taux de prévalence de l'infertilité primaire et secondaire chez les femmes âgées de 20-49ans (Mascarenhas *et al.*, 2012).

Pays	Année	Prévalence Primaire	Prévalence Secondaire
Viêt-Nam	2002	0,8	13,8
Turquie	2003	2,3	15,9
Philippines	2003	2,7	17,7
Kenya	2003	1,0	11,6
Tanzanie	2004	1,8	16,5
Bangladesh	2004	1,7	20,5
Arménie	2005	1,3	32,6
Moldavie	2005	3,2	29,5
Inde	2005	2,7	24,6
Indonésie	2007	2,1	17,7
Egypte	2008	3,1	14,7

En France cette prévalence est augmentée jusqu'au 59% (Thonneau *et al.*, 1991), alors qu'au Canada, elle se situe entre 30-40 % (Gunby *et al.*, 2010). Les études maghrébines montrent que l'infertilité est d'origine masculine chez environ 30% des cas (Huyghe *et al.*, 2008). Selon les enquêtes nationales menées par le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière entre 1992 et 2002, l'Algérie compte plus de 300.000 couples souffrant de l'infertilité (Hamdi, 2013).

## 2. Facteurs généraux influençant la fertilité du couple

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'infertilité au sein d'un couple dont l'origine est soit masculine, soit féminine soit commune.

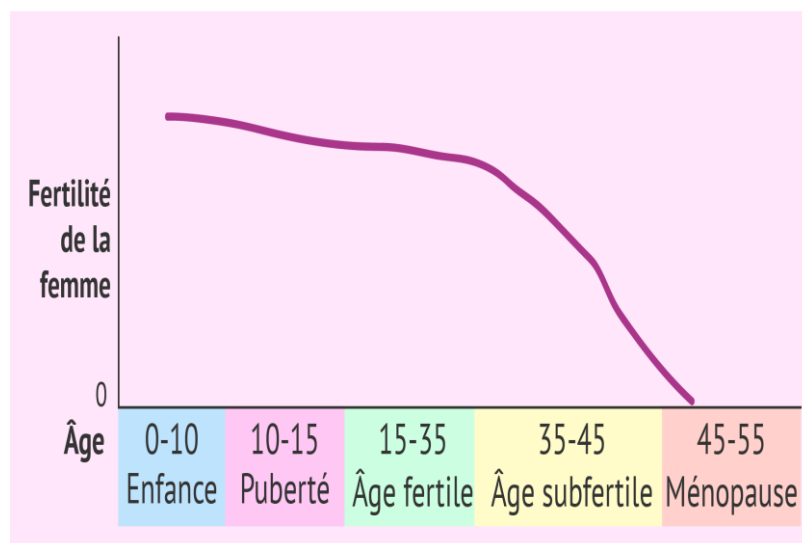
### 2.1. Age de la mère

L'augmentation de l'âge maternel a des effets marqués surtout sur la baisse de la fécondabilité et sur l'augmentation du risque d'avortements. La baisse de la fertilité avec l'âge s'explique par la diminution avec les années de la réserve ovarienne, de la qualité ovocytaire et de la réceptivité utérine (Brzakowski *et al.* 2009).

La fertilité des femmes est à son maximum vers 20 ans puis elle diminue lentement à partir de 30 ans jusqu'à 35 ans et beaucoup plus rapidement après (Kinney *et al.*, 2007) (Figure7).

La probabilité d'avoir un enfant est :

- de 25% par cycle à 25 ans.
- de 12% à 35 ans.
- de 6% à 40
- la fertilité des femmes est presque nulle après 45 ans.



**Figure 7** : Fertilité relative de la femme en fonction de son âge (OMS, 2010).

## 2.2. Age du père

L'avancée d'âge chez l'homme s'accompagne d'une chute du nombre des spermatozoïdes ainsi que d'une altération de leur morphologie et de leur mobilité, ce qui entraîne une diminution progressive de la fertilité. Cette qualité des gamètes est basse, aussi, lorsque l'homme est très jeune ; elle passe par un maximum autour de la trentaine (Lansac et Guérif, 2005).

Un âge supérieur à 55 ans diminue nettement les chances d'avoir un enfant ou provoque un risque accru d'avoir un enfant anormal. L'âge est responsable d'une altération de la spermatogénèse. La plupart des études ont montré que le vieillissement paternel est associé à des changements dans les paramètres du sperme. Plus précisément, il est lié à la baisse du volume de sperme, la motilité des spermatozoïdes et leur morphologie (Brzakowskia *et al.*, 2009).

## 2.3. Troubles de la fécondité chez la femme

### 2.3.1. Troubles de l'ovulation

L'ovulation est le résultat d'un équilibre très subtil. Les troubles les plus importants peuvent entraîner l'arrêt des règles ou une aménorrhée. Cependant, les troubles de la fonction ovarienne peuvent également apparaître chez des femmes ayant un cycle apparemment normal.

Les différents facteurs pouvant manifester des troubles de l'ovulation sont l'anorexie, les problèmes thyroïdiens, la prise de médicaments et surtout un déséquilibre hormonal appelé syndrome des ovaires poly kystiques, relié à une insuffisance lutéale (Hatcher et Depo-Provera, 2004).

### 2.3.2. Facteurs cervicaux ou utérins

Les malformations utérines semblent être diagnostiquées plus fréquemment dans certains groupes de patientes, par exemple lors d'un suivi pour l'infertilité ou pour des fausses couches à répétition (Raga *et al.*, 1997 ; Poncelet et Aissaoui, 2007). L'utérus cloisonné est la malformation utérine la plus fréquente, comptant pour 30 à 50% des cas, suivie par les malformations utérines de type utérus bicorne et utérus unicorne (Troiano et McCarthy, 2004).

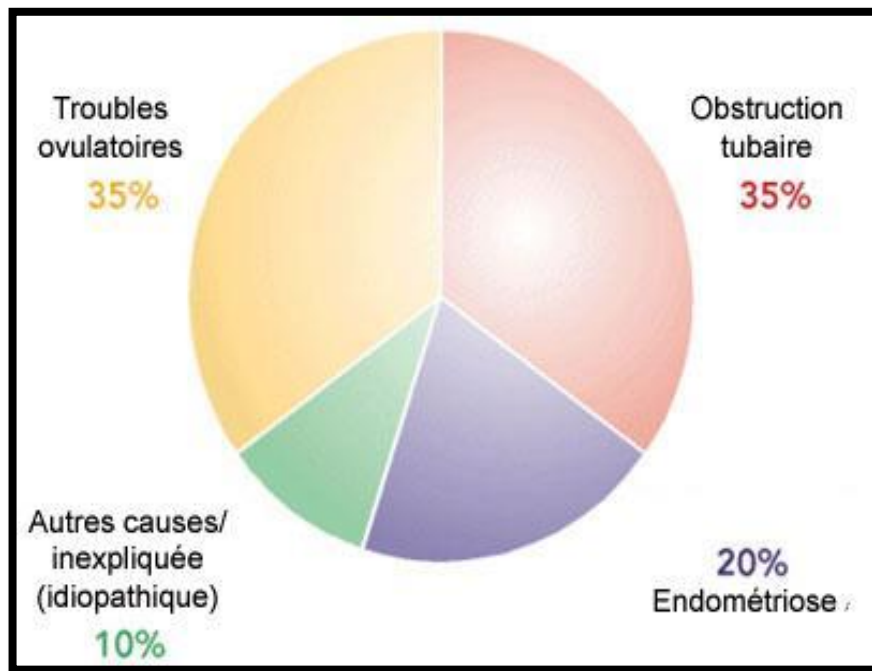
### 2.3.3. Obstacle tubaire

Il s'agit d'une cause majeure de l'infertilité féminine. Le plus souvent l'obstacle tubaire est secondaire à une salpingite, un traumatisme chirurgical ou une endométriose.

Le diagnostic repose sur l'hystérosalpingographie qui montre l'obstacle, son caractère uni ou bilatéral ou l'existence de diverticules évocateurs d'endométriose. Des lésions endométriosiques sont retrouvées chez 50% des femmes consultant pour infertilité idiopathique (Nelson *et al.*, 2004).



La grossesse extra-utérine peut entraîner également une infertilité tubaire (Figure 8).



**Figure 8** : Incidence des causes d'infertilité féminine (OMS, 2010).

#### 2.3.4. Autres facteurs

- **Le poids** : les femmes à poids insuffisant ou excessif peuvent connaître des irrégularités menstruelles influençant leur fertilité.
- **L'exercice** : s'il est en excès (plus de 60 minutes par jour), il entraîne également des cycles menstruels irréguliers et peut produire une infertilité réversible.
- **Le stress et les facteurs psychologiques** : Aucune corrélation directe n'a été établie entre l'infertilité et ces facteurs, mais il semble qu'ils contribuent à l'infertilité chez la femme en entraînant l'irrégularité du cycle menstruel, le vaginisme (contraction douloureuse et spasmodique du vagin qui rend souvent la relation sexuelle impossible).
- **L'alcoolisme** : Aucune étude scientifique ne permet actuellement de déterminer si une consommation modérée d'alcool entraîne des irrégularités menstruelles et des anomalies fœtales, se traduisant par un taux plus élevé de fausses couches, mais l'abus d'alcool a souvent été lié à ces effets.
- **Le tabagisme** : Il a un effet sur l'action endocrinienne anti-œstrogéniques avec altération de la glaire cervicale, une action toxique directe sur l'ovaire et des altérations de la fonction ciliaire des trompes sont impliquées. Aussi il serait responsable de la diminution de la fertilité de l'ordre de 10 à 20% en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour (effet dose dépendant) (Pla et Beaumel, 2009).

- **Les facteurs chimiques, physiques et risques professionnels** : Dans de nombreux processus de fabrication; les solvants organiques (colle, plastique, caoutchouc, graisses pour les pièces métalliques, teintures, cosmétiques, diluant des peintures, produits de coiffure, dissolvant du nettoyage à sec...) libèrent des substances volatiles ayant des répercussions sur la fertilité de femme et on constate chez cette dernière une augmentation du risque de fausses couches, ainsi que des anomalies chromosomiques au niveau des ovocytes. Ces effets néfastes sont dose dépendants et donc plus marqués chez les professionnelles exposées (Pla et Beaumel, 2009).

### 3. Exploration des infertilités

#### 3.1. Exploration de l'infertilité féminine

##### 3.1.1. Interrogatoire et examen clinique

Cet interrogatoire est effectué par un gynécologue ; il permet de déceler des facteurs de risque d'infertilité et des anomalies morphologiques de l'appareil génital (Watrelet, 1999).

##### 3.1.2. Evaluation de la qualité de l'ovulation

L'évaluation de la qualité de l'ovulation reste le premier examen à demander malgré ses limites, elle devra être réalisée sur une période maximale de 3 mois.

L'origine précise des troubles de l'ovulation sera identifiée par un bilan hormonal effectué dans les premiers jours du cycle et par une échographie (Imthurna *et al.*, 2008).

##### 3.1.2.1. Exploration hormonale est différente selon le contexte

Le bilan hormonal représente un élément important du diagnostic car les hormones régulent l'ensemble des étapes de la reproduction.

Les dosages hormonaux sont indispensables pour confirmer un diagnostic et pour suivre l'évolution du taux des hormones lors de stimulation, d'insémination artificielle ou de fécondation in vitro par exemple. Les valeurs normales de ces hormones dépendent de chaque laboratoire (Imthurna *et al.*, 2008).

La réserve ovarienne permettant de vérifier le bon fonctionnement des ovaires :

- L'œstradiol est une hormone sécrétée par les cellules qui entourent l'ovocyte.
- La progestérone apparaît juste avant l'ovulation et témoigne de la survenue d'une ovulation. Elle est synthétisée par le corps jaune des ovaires.
- La FSH et la LH sont les hormones hypophysaires.

Le bilan hormonal permet de différencier des ovaires fonctionnant mais ne recevant plus d'ordre de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, et une hypothyroïdie provoquant une surcharge pondérale :

un traitement adapté améliore cette anomalie et permet en général de résoudre le problème de stérilité (Imthurna *et al.*, 2008).

En cas d'aménorrhée ou d'irrégularités des cycles, il faut d'abord préciser leur mécanisme.

Le test à la progestérone permet d'apprécier le degré de carence oestrogénique, il est faible si le test est positif et sévère dans le cas contraire. Les dosages les plus utiles dans un premier temps sont ceux de l'oestradiol, de LH, de FSH et de la Prolactine plasmatique.

Si les cycles sont réguliers, il faut préciser leur caractère ovulatoire par un dosage de progestérone plasmatique 6 à 7 jours après le décalage de la courbe thermique (Imthurna *et al.*, 2008).

### 3.1.2.2. Echographie ovarienne

Effectuée de préférence par voie endovaginale, elle précise la taille et l'aspect des ovaires, elle permet d'évaluer le nombre des follicules antraux (facteur pronostic : < 5/ovaire, mauvais ; entre 5 et 10/ovaire : bon ; > 10/ovaire syndrome des ovaires polymicrokystiques avec un aspect en couronne et une hypertrophie du stroma ovarien). Elle mesure l'épaisseur de la muqueuse utérine (Kupesic et Kurjak, 2002).

### 3.1.3. Evaluation de la glaire cervicale

L'évaluation de la glaire se réalise en période pré-ovulatoire par l'intermédiaire d'un prélèvement pour établir un score (Insler) basé sur la quantité et l'aspect de la glaire (Kupesic et Kurjak, 2002).

### 3.1.4. Evaluation des trompes et de l'utérus

Une infertilité de cause endométriale peut être recherchée par de nombreuses techniques :

- Hystérosalpingographie,
- IRM,
- Hystérocopie et biopsie endométriale.
- Echographie spécialement par voie endovaginale (c'est une visualisation directe à l'aide d'un système optique introduit par le col sous anesthésie locale (hystérocopie) ou par échographie endo-vaginale (EEV)).

**En phase lutéale** ; deux variations physiologiques sont à connaître, concernant d'une part l'épaisseur de l'endomètre et d'autre part l'aspect hyperéchogène.

- **L'épaisseur de l'endomètre** : est susceptible de varier selon l'âge de la femme comme l'ont démontré Fitzgerald (Fitzgerald *et al.*, 1994) qui observent une épaisseur maximale moyenne de l'endomètre lutéal de 12,1 mm chez des femmes de 21 à 25 ans et de 15,9 mm chez des femmes de 37 à 45 ans ( $p < 0,001$ ).

- **L'hyperéchogénéité** : habituellement très homogène en milieu de phase lutéale, elle peut être remplacée par un aspect inhomogène de l'endomètre, associé à une faible fertilité potentielle selon Check (Check *et al.*, 2003).

#### 3.1.4.1. Étiologie de l'infertilité d'origine endométriale

Les lésions endométriales détectables par l'échographie sont :

- **les anomalies congénitales de l'utérus.**
- **les fibromes** : Ils peuvent gêner la reproduction, soit en bouchant la trompe de Fallope ou le canal cervical, ou en gênant l'implantation. Cependant, ils sont rarement la seule cause d'infertilité (Rackow et Arici, 2005 ; Kolankaya et Arici, 2006).

Les aspects échographiques comprennent une augmentation de volume de l'utérus, une déformation des contours et de la cavité utérine et une modification de l'écho structure.

- **les polypes** : Le mécanisme par lequel les polypes endométriaux peuvent retentir sur l'infertilité reste aussi mal compris et peut être lié à l'effet mécanique sur le transport spermatique ou sur l'implantation embryonnaire ou par l'effet de l'augmentation de la sécrétion de facteurs inhibiteurs, comme la glycodéline qui peut inhiber l'action des lymphocytes natural killer (Richlin *et al.*, 2002).

Les polypes endométriaux se présentent en échographie, sous forme de plages hyperéchogènes, intracavitaires, leur taille peut aller de quelques millimètres à 5 cm de diamètre (Simpson *et al.*, 2006).

- **les synéchies** : Les synéchies sont à l'origine d'un défaut d'implantation de l'embryon, notamment quand elles touchent le fond utérin, elles peuvent également agir en amont de la fécondation, du fait de leur impact potentiel sur : Altération de la migration des spermatozoïdes ; Altération vasculaire endométriale ; Réduction de la taille de l'expansion de la cavité utérine (Simpson *et al.*, 2006).

#### 3.1.4.2. Examen des trompes

L'examen des trompes peut être précisé par coelioscopie avec épreuve au bleu de méthylène. Il s'agit d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale qui consiste à introduire dans l'abdomen un système optique par une petite incision cutanée. Elle permet une visualisation directe de l'appareil génital (ovaires, trompes, utérus). La coelioscopie et l'hystérocopie peuvent éventuellement être associées à la réparation de certaines lésions (Imthurna *et al.*, 2008).

## 3.2. Exploration de l'infertilité masculine

### 3.2.1. Interrogatoire et examen clinique

Ces examens permettent de déceler des facteurs de risques d'infertilité et des anomalies morphologiques de l'appareil génital (Watrelet, 1999).

### 3.2.2. Exploration du sperme

- **Spermogramme** : Il évalue le nombre, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes.
- **Spermatocytozoïdes ou spermatocytogramme** : apprécie la morphologie des spermatozoïdes.
- **Spermoculture** : Recherche une infection dans le sperme. Après exploration du spermogramme :
  - **Oligospermie** : Chez un homme fertile, il y a 20 millions de spermatozoïdes/ml. C'est au-dessous de 10 millions/ml qu'on peut parler d'infertilité.
  - **Azoospermie** : Il peut s'agir d'une absence de production de spermatozoïdes par les testicules ou d'une obturation des canaux permettant l'extériorisation des spermatozoïdes (épididymes, canaux déférents ou canaux éjaculateurs) malgré une production normale de spermatozoïdes par les testicules.
  - **Asthénospermie** : Dans l'état normal, il y a au moins 40% de spermatozoïdes mobiles dans le sperme. En dessous de ce seuil, on parle d'Asthénospermie.
  - **Nécrospermie** : Elle est souvent due à des infections et caractérisée par un pourcentage élevé de spermatozoïdes morts.
  - **Tératospermie** : Il se caractérise de la présence d'un taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux.
  - **Anticorps anti-spermatozoïdes** : Dans certains cas (traumatismes par exemple) les hommes peuvent s'immuniser contre leurs propres spermatozoïdes, ceci entraîne une diminution de la motilité et la capacité fécondante.
  - **Les troubles de l'éjaculation** : Dans certains cas, le sperme peut être éjaculé non pas vers l'extérieur mais vers la vessie, c'est l'éjaculation rétrograde. Ces troubles sont liés à des maladies neurologiques, souvent dues à des complications du diabète (Porst *et al.*, 2007)

Les paramètres spermatiques analysés permettent de différencier différents types d'anomalies responsables de l'infertilité masculine (Annexe I) (OMS 2010).

- diminution du volume éjaculé → hypospermie ;
- diminution du nombre de spermatozoïde → oligospermie ;
- absence de spermatozoïdes → azospermie ;
- diminution de la mobilité → asthénospermie ;
- altération de la morphologie → tératospermie ;

La morphologie des spermatozoïdes est étudiée sur le spermato-cytogramme. Les anomalies morphologiques peuvent concerner la tête, la pièce intermédiaire et/ou le flagelle.

Le spermogramme est une étape clé dans l'exploration d'une infertilité masculine. Souvent demandé de première intention, il consiste à analyser les paramètres spermatiques de base : volume et pH de l'éjaculat, concentration, mobilité, vitalité et morphologie des spermatozoïdes. La réalisation du spermogramme est basée sur l'évaluation microscopique d'un observateur humain, d'où un risque accru d'erreur comparativement à d'autres analyses biologiques effectuées selon des procédures automatisées (Macro, 2004).

La variabilité des résultats est étroitement liée à la qualité de l'apprentissage initial, au niveau de compétence de l'examineur et au choix de la méthode d'analyse par le laboratoire.

Malgré les essais de standardisation des procédures d'analyse du sperme notamment par la publication régulière par (OMS) de recommandations de bonnes pratiques en spermologie (Clément.,2004) une hétérogénéité des pratiques et des résultats a été soulignée par plusieurs rapports (Check *et al.*, 2003 ; Rama *et al.*, 2006 ). Ceci ne peut être sans conséquences pour les couples infertiles, compte tenu de l'importance des résultats du spermogramme dans leur prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique (Clément., 2004).

### **3.3. Troubles de la fertilité chez l'homme**

#### **3.3.1. Malformations anatomiques**

Au cours de la croissance du fœtus, les testicules ont une origine abdominale puis s'extériorisent au niveau des bourses au 7ème mois du développement. En cas d'absence de migration (cryptorchidie), les testicules restent en position intra-abdominale et perdent leur fonction (May-Panloup, 2016).

La varicocèle est le développement de varices au niveau des bourses entraîne également une diminution de la fonction des testicules (Lee, 2005).

L'obstruction des canaux déférents empêche la sortie des spermatozoïdes. Elle est le plus souvent la conséquence d'une infection (Lee, 2005).

### 3.3.2. Infections

Les infections génitales perturbent la production de spermatozoïdes. Il peut s'agir d'une séquelle d'une infection par le virus des oreillons durant l'enfance ou d'une maladie sexuellement transmissible, à Chlamydia par exemple (Forti *et al.*, 2003).

### 3.3.3. Troubles de la maturation des spermatozoïdes

La production des spermatozoïdes est continue. Elle peut donc être ponctuellement ou définitivement altérée selon la durée de l'exposition aux produits toxiques (les pesticides comme perturbateurs endocriniens) (Forti *et al.*, 2003).

#### 3.3.3.1. Altération définitive de la production des spermatozoïdes

L'altération peut être due à :

- Chimiothérapie anticancéreuse.
- Radiothérapie au niveau du bassin.
- Anomalie génétique (Forti *et al.*, 2003).

#### 3.3.3.2. Altérations ponctuelles

La maturation des spermatozoïdes étant de deux mois et demi, l'effet sur la qualité du sperme ne sera visible qu'après ce temps. Il sera perceptible en fonction de la durée de l'exposition (état grippal, stress, prise de médicaments, tabagisme, alcoolisme).

En effet, certains métiers peuvent entraîner des altérations de la maturation des spermatozoïdes : l'exposition à la chaleur (cuisinier, boulanger, soudeur...), l'exposition à des solvants et des pesticides (Forti *et al.*, 2003).

#### 3.3.3.3. Anomalies immunologiques

Des données récentes sur les interactions immunologiques se déroulant à l'interface materno-fœtale ont permis de fournir quelques explications physiopathologiques aux échecs de grossesses précoces et ont permis de situer les défaillances immunologiques potentiellement responsables des échecs d'implantation à trois niveaux (Meinardi *et al.*, 1999) :

- La réaction pathologique auto-immune.
- La réaction allo-immune maternelle.
- L'immunité naturelle.

Le rôle du système immunitaire est de défendre un organisme contre les antigènes étrangers. Au cours de la grossesse, le fœtus, antigéniquement étranger à sa mère, devra échapper aux réactions de rejet grâce à l'adaptation du système immunitaire maternel, le fœtus étant considéré comme une allogreffe (Meinardi *et al.*, 1999).

### 3.4. Infertilité idiopathique

L'infertilité est dite inexpliquée lorsque les tests standards de l'ovulation, la perméabilité des trompes et l'analyse du sperme, sont normaux. Le comité de pratique de la société américaine de médecine de reproduction (ASRM) a publié des lignes directrices pour une évaluation de l'infertilité qui comprend une analyse du sperme, l'évaluation de l'ovulation, une hystérosalpingographie, et, le cas échéant, des tests pour la réserve ovarienne et la laparoscopie (Bhattacharya et Hamilton, 2014).

Lorsque les résultats d'une évaluation de l'infertilité sont normaux, les praticiens attribuent un diagnostic d'infertilité inexpliquée. Bien que les estimations varient, la probabilité que les résultats de tous ces tests pour un couple infertile soient normaux (à savoir que le couple a une infertilité inexpliquée) est d'environ 15% à 30% (ASRM, 2006).

La prévalence de l'infertilité inexpliquée est d'environ 25%, mais la condition est plus souvent diagnostiquée chez les femmes de plus de 35 ans, ce qui indique que la diminution des réserves ovarienne pourrait être un facteur contributif (Bhattacharya et Hamilton, 2014).

Comme les tests standard de fertilité ne sont pas exhaustifs, ils sont susceptibles de ne pas trouver d'anomalies subtiles dans la voie de la reproduction, y compris endocrinologique, immunologique et facteurs génétiques.

La pertinence du terme «infertilité inexpliquée» a donc été remise en question, car elle est sensible au nombre, nature et qualité des enquêtes utilisées (Bhattacharya et Hamilton, 2014).



La grossesse représente une allogreffe qui nécessite une tolérance du système immunitaire maternel par rapport au produit de conception, semi allo génique. En passant par la théorie de la tolérance foeto-maternelle jusqu'à l'expansion locale du système immunitaire maternel peut expliquer comment prévenir l'agressivité immunitaire maternelle contre le fœtus ; ces théories ayant pour but d'expliquer au plan immunologique comment une grossesse évolue normalement jusqu'au terme (Kayem et Batteux, 2008).

Le trophoblaste est au centre de mécanismes de la tolérance ; il attire les bonnes cellules immunitaires, et module son antigénicité en participant à presque tous les mécanismes de tolérance qui se mettent en place. Pendant la grossesse, les cellules naturelles killer (NK) utérines seront remplacées par les cellules NK déciduales. Les cellules NK déciduales ont une cytotoxicité réduite ; il semblait qu'elles jouent un rôle dans l'angiogenèse déciduale et placentaire, dans l'invasion du trophoblaste et probablement, dans l'adaptation vasculaire de l'utérus gravide. Il paraît que, l'altération du nombre ou de la fonction des cellules NK puisse jouer un rôle dans l'infertilité, avortements spontanés répétitifs et prééclampsie (Kayem et Batteux, 2008).

## 1. Placenta et grossesse

Le placenta est la seule greffe de tissus allo génique de la nature. Le placenta humain est un organe fœtal qui est en contact intime et prolongé avec les systèmes immunitaire et cardiovasculaire maternels. Il résiste à la lyse par les anticorps cytotoxiques maternels anti paternels, en inhibant l'activation du complément par des molécules régulatrices (Le Bouteiller et Tabiasco, 2006).

Au moment de l'implantation au tout début de la grossesse, les cellules trophoblastiques placentaires interagissent directement avec les cellules du système immunitaire maternel qui sont soit en circulation, résident dans l'endomètre de la grossesse, la caduque, ou recrutés à l'interface materno-fœtale. Malgré d'importants progrès de la recherche, il reste à comprendre le phénomène d'expression d'antigènes paternels par les cellules placentaires (non soi) afin d'échapper à l'attaque immunitaire de la mère et comment ils transforment l'utérus en système immunisant, mais propre, dans lequel le placenta et le fœtus sont capables de se développer pendant la durée de la grossesse (Tong et Abrahams, 2020).

## 1.1. Rôles du placenta

Le placenta humain est l'organe temporaire extra-embryonnaire qui n'est présent que pendant la grossesse ; longtemps considéré comme une barrière protégeant le fœtus renforcée par la présence d'acide sialique, les mucopolysaccharides et les effets des hormones hCG (*humanChorionicGonadotropin*) et HPL (*Human Placenta lactogen*). Il assure plusieurs fonctions, y compris le transport de nutriments et du gaz (Hanssens *et al*, 2012).

De plus, il préserve le fœtus des lymphocytes T maternels par plusieurs mécanismes complémentaires: l'absence d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), l'expression de l'HLA-G et un mécanisme d'épuisement actif du tryptophane par le biais d'une enzyme : Indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui est fortement exprimée par le trophoblaste, et en particulier le trophoblaste extravilleux (EVT). L'IDO catabolise le tryptophane dont les cellules T ont besoin pour leur activité (Kayem et Batteux, 2008).

Le trophoblaste est le chef d'orchestre de l'installation de la tolérance au cours de la grossesse vu qu'il interfère avec le fonctionnement de la plupart des effecteurs de l'immunité : les cellules NK, les macrophages et les cellules dendritiques ainsi que les cellules T (Kayem et Batteux, 2008).

En intervenant sur ces effecteurs, il intervient au cours de la plupart des mécanismes de tolérance rencontrés pendant la grossesse :

- par son antigénicité particulière,
- par son intervention sur l'activation des cellules T,
- par l'induction de cellules régulatrices et suppressives,
- par l'induction de l'apoptose des cellules immunitaires,
- par la libération de corps apoptotiques et d'exosomes,
- par altération du métabolisme du tryptophane (Mesdag *et al.*, 2014).

## 2.1. Immunologie du placenta

L'embryon présente à la surface de ses cellules des protéines HLA différentes de celles de sa mère, puisque la moitié de ses gènes lui sont apportés par le pronucléus paternel. Pour le système immunitaire de la mère, il constitue donc le «non soi» et devrait être éliminé s'il n'existait pas des mécanismes de protection (Fanchin *et al.*, 2007).

Les tissus fœtaux et plus particulièrement ceux du placenta constituant l'interface directe entre la mère et l'enfant, à savoir le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste des villosités n'expriment pas d'antigènes d'histocompatibilité (Fanchin *et al.*, 2007).

Après l'implantation, le cytotrophoblaste extra villose présente des antigènes d'histocompatibilité monomorphes de type HLA G (invariables entre individus de la même espèce). L'antigène HLA G exercerait à la fois une fonction antivirale, une fonction immunosuppressive et des fonctions de type non immunologique (Fanchin *et al.*, 2007).

## 2. Tolérance à l'interface fœto-maternelle

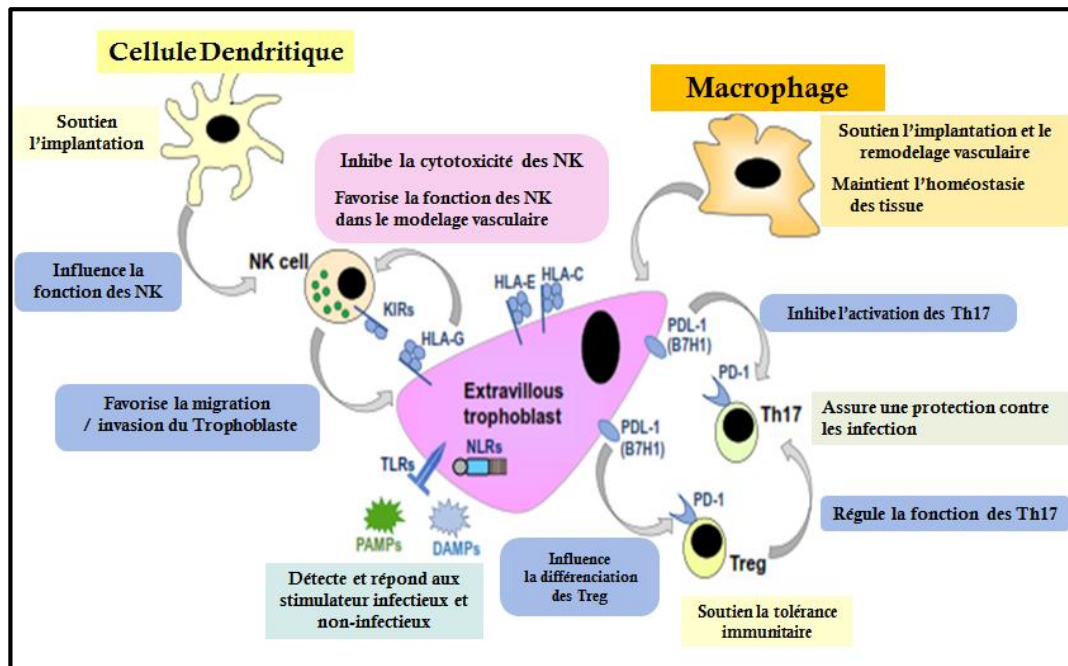
La tolérance fœto-maternelle représente le seul exemple non pathologique de tolérance naturelle induite par une greffe semi-allogénique. Le placenta utilise plusieurs mécanismes pour réguler et adapter la tolérance immunitaire maternelle. Il a la capacité de détecter les déclencheurs infectieux et non infectieux et de générer les réponses innées de type immunitaire (Robertson *et al.*, 2015).

Durant la grossesse, le fœtus semi-allogénique est accepté par le système immunitaire maternel. C'est le résultat de l'installation d'une tolérance active dirigée par le trophoblaste. Dès le début de la grossesse, le trophoblaste sécrète de l'hCG, hormone aux vertus de tolérance, il se protège contre les effecteurs de l'immunité en n'exprimant pas les antigènes HLA I et II classiques, mais une molécule HLA I non classique, HLA-G, intervenant dans plusieurs mécanismes de tolérance. Le trophoblaste attire les cellules immunitaires dans la décidua où il maintient un environnement éduquant les cellules immunitaires vers la tolérance (Chaouat *et al.*, 2010).

### 2.1. Cellule immunitaire à l'interface fœtale-maternelle

L'interface fœtale-maternelle se compose principalement de stroma maternel décidual, envahissant le trophoblaste placentaire et les cellules immunitaires maternelles. Leur présence est appropriée selon le phénotype/fonction de ces cellules immunitaires maternelles est absolument nécessaire pour un succès d'une grossesse. Au cours du premier trimestre de la grossesse, la plupart des leucocytes maternels présents dans la caduque sont les NK, avec les autres étant des macrophages, des cellules T et des cellules dendritiques (Mor et Abrahams, 2017).

D'autres cellules immunitaires tels que les mastocytes, les cellules B et les cellules lymphoïdes innées sont également présents à faible nombre. Bien que le nombre de cellules NK reste relativement stable tout au long de la gestation, il y a une expansion des cellules T régulatrices (Tregs) avec la gestation qui s'accumulent autour des trophoblastes envahissants. Les rôles potentiels du système immunitaire dominant les cellules à l'interface materno-fœtale sont brièvement décrits dans la figure 9 (Tong et Abrahams, 2020).



**Figure 9 :** Présence appropriée du phénotype et la fonction des cellules immunitaires maternelles (Tong et Abrahams, 2020).

### 3. Complexe HLA G

Les groupes non classiques de CMH de classe I ayant une distribution tissulaire plus restreinte et un polymorphisme plus limité sont également décrits. Ce sont les complexes HLA E, HLA F et HLA G. Ce dernier est exprimé de façon importante sur les cellules du trophoblaste sous deux formes différentes : récepteur membranaire et forme soluble (Fanchin *et al.*, 2007).

#### 3.1. Caractéristiques du complexe HLA G

Contrairement aux antigènes HLA du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (classique), HLA A, B et C dont le polymorphisme est élevé et jouant un rôle important dans l'induction d'une réponse immunitaire spécifique via la présentation antigénique aux cellules T, la molécule HLA G est un antigène de classe I non classique du CMH impliquée dans la tolérance immunitaire.

Elle a été initialement décrite comme une molécule exprimée sélectivement lors de la grossesse sur le tissu trophoblastique situé à l'interface foëto-maternelle (Fanchin *et al.*, 2007).

### 3.2. HLA G : une molécule HLA de classe I non classique

La molécule HLA-G (39kDa) exprimée par les cellules du système immunitaire et les cellules épithéliales, intervient dans les mécanismes de tolérance périphérique en transplantation d'organe, en inhibant les effecteurs d'allo-immunisation par des récepteurs spécifiques et constitue ainsi une protection contre la réaction de rejet (Naji *et al.*, 2007).

HLA G se distingue des autres molécules HLA de classe I par trois caractéristiques principales :

**A.** L'existence d'un épissage alternatif du transcrite primaire du gène HLA G conduit à sept transcrits alternatifs codant sept isoformes protéiques. (Sous forme soluble et sous forme membranaire) (Quatre isoformes membranaires HLA G1, G2, G3, G4 et trois isoformes solubles HLA G5, G6 et G7). L'isoforme HLAG1 présente une structure similaire à celle des autres molécules HLA de classe I avec trois domaines globulaires :

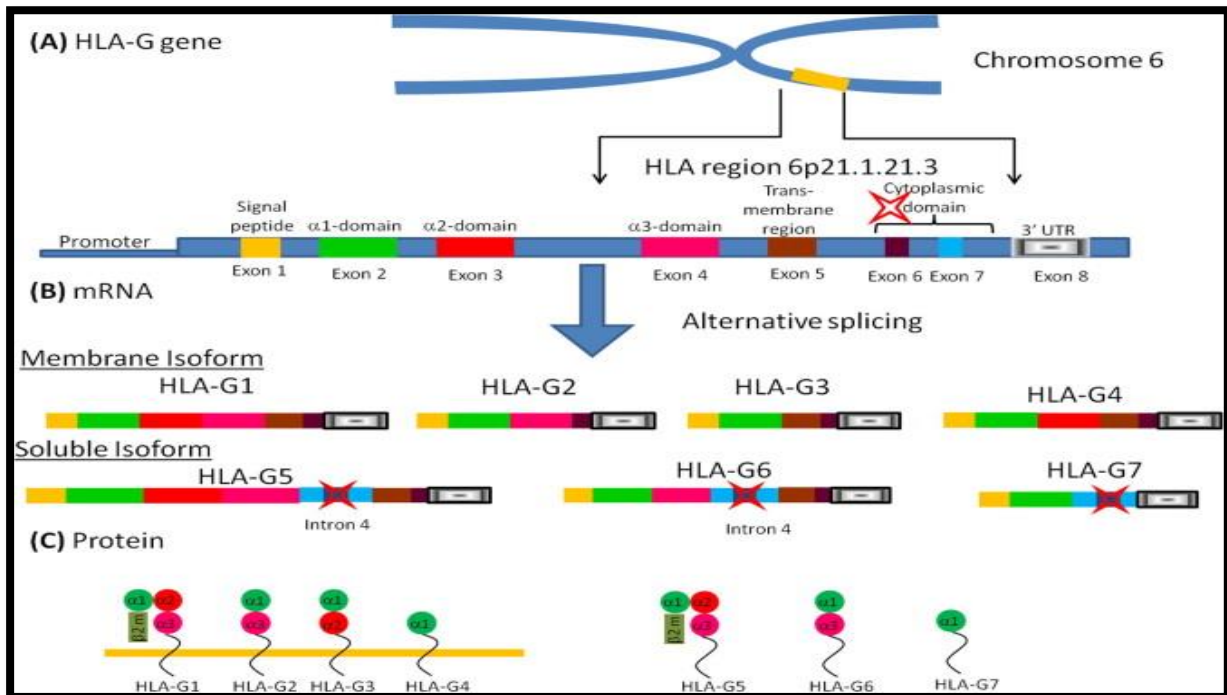
- Extracellulaires  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ , et  $\alpha 3$ , associés à la  $\beta 2$ - micro globuline.
- Un domaine transmembranaire.
- Une partie intra cytoplasmique.

En revanche, les transcrits codant les isoformes HLA G2, G3 et G4 présentent la particularité d'avoir perdu au cours de l'épissage un ou deux exons codant les domaines extracellulaires  $\alpha 2$  ou  $\alpha 3$  ( $\alpha 2$  pour HLA G2,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$  pour HLA G3, et  $\alpha 3$  pour HLA G4) (Figure 10)

De plus, la présence d'un codon stop au niveau de l'intron 4 ou de l'intron 2 conduit à l'absence des domaines transmembranaires et intra cytoplasmiques générant de ce fait, trois isoformes solubles : HLA G5, G6 et G7 (Naji *et al.*, 2007).

**B.** Un quasi-monomorphisme du gène HLA G puisque quinze allèles, décrits jusqu'à ce jour codant seulement sept protéines différentes du fait de nombreuses mutations silencieuses.

**C.** L'expression de la protéine HLA G sur les tissus sains est restreinte chez le fœtus à l'ovocyte fécondé, au cytotrophoblaste extravilleux, à la membrane amniotique et aux cellules endothéliales des vaisseaux du chorion au cours du premier trimestre de la grossesse (Naji *et al.*, 2007).



**Figure 10** : Représentation schématique des transcrits et isoformes de HLA G

(Carosella, 2008).

### 3.3. Rôle de l'HLA G dans la tolérance fœto-maternelle

La molécule HLA-G est un antigène non classique HLA de classe I. Elle est principalement exprimée dans des conditions non pathologiques sur le cytotrophoblaste et le thymus. Elle joue un rôle essentiel dans la tolérance fœto-maternelle, cette molécule était présente sur le cytotrophoblaste et était capable d'inhiber la lyse des cellules (NK) infiltrant la decidua utérine maternelle, évitant ainsi le rejet des cellules fœtales par les cellules immunes maternelles (Edgardo et Carosella, 2002).

Cette molécule agit à travers l'inhibition de la réponse allogénique. Elle est capable d'inhiber la réponse cytotoxique des cellules NK et des cellules T ainsi que la réponse proliférative allogénique primaire, et cela à travers des récepteurs spécifiques : ILT2, ILT4, KIR2DL4. La protéine soluble inhibe aussi la réponse proliférative et lymphocytaire T au cours de la réaction allogénique primaire. Par ailleurs, c'est au cours de cette réponse que les cellules T Helper (CD4) peuvent sécréter cette molécule et ainsi autoréguler l'intensité de cette prolifération. C'est à travers ce mécanisme que l'embryon se protège de la réaction de rejet et que les cellules fœtales peuvent s'introduire dans le réseau sanguin maternel et infiltrer ses tissus, particulièrement cutanés (Edgardo et Carosella, 2002).

### 3.4. HLA-G et grossesse

La molécule HLA-G est principalement exprimée en condition physiologique non pathologique au niveau des cellules trophoblastiques (placenta) infiltrant le tissu maternel. Son expression crée un équilibre dans la relation fœto-maternelle en inhibant l'agression des cellules immunitaires maternelles (Edgardo et Carosella, 2002).

La molécule HLA-G présente à la surface de ces cellules inhibe l'activité cytotoxique des lymphocytes NK infiltrant le tissu maternel.

Ceci est dû à l'interaction entre les récepteurs inhibiteurs de la lyse NK et HLA-G. La molécule HLA-G a également la capacité de contrer l'action des cellules T cytotoxiques en inhibant leur capacité lytique antigène-spécifique. Entre autre, la molécule HLA-G inhibe la prolifération allogénique, c'est-à-dire la capacité d'une cellule de se multiplier face à une autre cellule étrangère à son organisme (Edgardo et Carosella, 2002).

### 3.5 Haplotypes de *HLA-G*

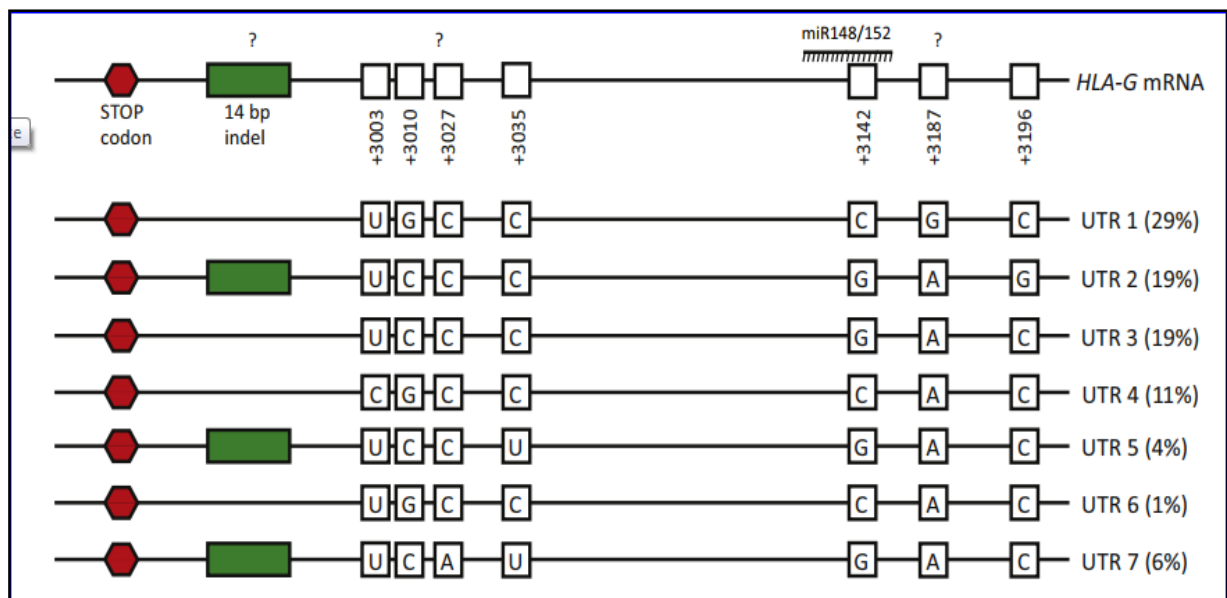
Le gène *HLA-G* possède 74 allèles codant pour 24 protéines de longueur différentes et quatre allèles codant pour des protéines tronquées. Jusqu'à présent, au moins 32 polymorphismes dans la région 5' non codante (5'UTR), 75 dans la région codante et 16 en 3'UTR ont été décrits dont seulement neuf ont été reconnus comme de véritables polymorphismes : Le polymorphisme I/D de 14 pb , +3003 C/G, +3010 G/C , +3027 C/A, +3035 C/T, +3142 C/G, +3187 A/G, +3196 C/G et +3227 G/A (Annexe II) (Castelli, 2014).

Un degré de variation relativement supérieur est observé dans le 5'URR et dans le 3'UTR, et les polymorphismes survenant dans ces régions sont impliqués dans la régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle de *HLA-G* (Amodio *et al.*, 2016).

Le locus *HLA-G*, contrairement au gène HLA I classique, est hautement polymorphe dans la région non traduite 3' non codante (UTR) et dans la région régulatrice en amont 5' (5' URR). La variabilité de ces régions influence l'expression de *HLA-G* en modifiant la stabilité de l'ARNm ou en permettant une régulation post-transcriptionnelle dans le cas de 3'UTR ou en détectant le microenvironnement et en répondant à des stimuli spécifiques dans le cas des régions promotrices *HLA-G* (5'URR) (Amodio *et al.*, 2016 ; Amodio et Gregori, 2020).

### 3.6 Polymorphisme insertion/délétion de 14 paires de bases

Le premier polymorphisme identifié et le plus étudié des locus *HLA-G* dans les troubles de la reproduction était une insertion/délétion de 14 paires de bases (14 pb I/D) survenant dans la 3' UTR. Cependant, l'I/D de 14 pb a été associée à une diminution ou à une augmentation de la production et de la stabilité de l'ARNm de *HLA-G* (Hviidet *et al.*, 2003 ; Rousseau *et al.*, 2003). Par conséquent, la présence de l'allèle I de 14 pb déstabilise le transcrite de l'ARNm, entraînant une diminution d'expression de *HLA-G*, tandis que la présence de l'allèle D agit en sens inverse (Rizzo *et al.*, 2012). Donc, l'allèle I code pour un transcrite avec une délétion de 92 pb conduisant à un fragment d'ARNm plus stable que celui généré par le D de 14 pb, suggérant que l'I de 14 pb pourrait également être associé à un fort niveau d'expression de *HLA-G* (Figure 11) (Rousseau *et al.*, 2003 ; Ferreira, 2017).



**Figure 11** : Polymorphismes de la région non traduite (UTR) de *HLA-G* (Ferreira, 2017).

### 3.7. Association du polymorphisme génétique *HLA-G* avec la fécondation in vitro

Malgré les progrès des techniques de reproduction artificielle (TAR), l'échec d'implantation récurrent (RIF) se produit toujours et affecte environ 10% des femmes qui ont subi plusieurs transferts d'embryons par la FIV-ET (Fécondation in vitro et transfert d'embryon), par conséquent, un biomarqueur non invasif est nécessaire pour indiquer dès que possible si le transfert d'embryon est réussi ou non, ou s'il existe des complications entraînant une fausse couche (Nowak *et al.*, 2020).



Certains auteurs ont suggéré que l'expression de (*HLA*)-*G* était similaire à celle d'une molécule immun-modulatrice qui influence l'issue de la grossesse. Le gène *HLA-G* code pour des protéines liées à la membrane et/ou solubles. Des polymorphismes de *HLA-G* ont été testés dans la région non traduite de l'exon 8. Nonobstant, d'autres facteurs que s*HLA-G* puissent également contribuer aux complications de la grossesse ne sont pas exclus (Nowak *et al.*, 2020).

Les *HLA-G* a été détecté dans le plasma ou le sérum non seulement de femmes enceintes mais également non enceintes; néanmoins, la concentration de s*HLA-G* était plus élevée dans le sang des femmes enceintes que dans celui des femmes non enceintes. De plus, les taux de s*HLA-G* étaient plus élevés au cours du premier trimestre de la grossesse par rapport aux deuxième et troisième trimestres (Rizzo *et al.*, 2009). Tandis que de faibles taux de s*HLA-G* ont été détectés dans les fausses couches à répétition (Zidi *et al.*, 2016), les fausses couches dans les grossesses par FIV (Pfeiffer *et al.*, 2000). De même, l'analyse de corrélation de la concentration de s*HLA-G* mesurée avant et après le transfert d'embryons pour des patientes particulières a indiqué une stimulation ovarienne courte avec un antagoniste de la gonadolibérine qui semblerait plus bénéfique qu'un protocole long avec un agoniste de la gonadolibérine (Nowak *et al.*, 2020).

Les faibles niveaux de s*HLA-G* mesurés chez les femmes pré ovulatoires semblent être à un risque d'avortement précoce après une FIV. Par conséquent, la détermination génétique des haplotypes/diplotypes pourrait être utile pour prédire le risque d'infertilité avant la FIV-ET (Pfeiffer *et al.*, 2000 ; Nowak *et al.*, 2020).

Ainsi, en étudiant l'impact des haplotypes *HLA-G* sur le taux plasmatique de *HLA-G* soluble et l'issue de la grossesse chez les patientes subissant une FIV-ET, il a été conclu que les polymorphismes dans la région du promoteur de *HLA-G* et 3'UTR influencent l'expression et la sécrétion de sa protéine soluble. Toutefois des haplotypes et diplotypes *HLA-G* particuliers sont associés à la grossesse. Les femmes positives pour l'haplotype GC-INS et le diplotype GC-INS/GC-INS ont le pire pronostic de grossesse (Nowak *et al.* 2020).

La mesure de l'*HLA-G* ne doit pas être corrélée à un seul polymorphisme, par exemple, 14 bp I/D, car le niveau de protéine *HLA-G* sécrétée dans le plasma dépend d'une combinaison génétique de nombreux SNP (single nucleotide polymorphism), en particulier dans la région du promoteur, qui sont proches des éléments régulateurs et des sites CpG, et pourraient altérer la liaison des facteurs de transcription ou la méthylation du promoteur et donc avoir un impact sur le taux de transcription (Lyngé *et al.*, 2014).

### 3.8. Association génotype/expression/maladie HLA-G

La détection des niveaux de protéine HLA-G, à la fois sous forme soluble (HLA-G5 et -HLA-G1) et sous forme liée à la membrane (HLA-G1) ainsi que leur haplotypes peuvent être associés à des génotypes spécifiques ; ainsi, certaines études ont été réalisées pour tenter de corréler l'empreinte génétique de *HLA-G* avec la susceptibilité et l'évolution de la maladie ou pour les utiliser comme facteur prédictif de la réponse au traitement ou du résultat de la transplantation (Almeida *et al.*, 2018).

La première preuve que le génotype *HLA-G* influence la quantité de sHLA-G en circulation était rapporté par Rebmann et al en 2001. En effet, l'identification des sites polymorphes HLA-G 3'UTR a incité les chercheurs à corréler la variation génétique *HLA-G* à 3'UTR et l'expression de la protéine. La présence de l'allèle I de 14 pb a été associée à une production plus faible de HLA-G pour la plupart des HLA-G5 et HLA-G1 libérés dans le plasma ou le sérum, et HLA-G1 dans les échantillons de trophoblastes (Carosella *et al.*, 2015).

D'autre part, la découverte d'haplotypes et de génotypes 3' UTR a incité les chercheurs à concilier l'hétérogénéité des résultats obtenus dans leurs études sur l'association entre l'I/D 14 pb et les maladies (Amodio *et al.*, 2016 ; Meuleman *et al.*, 2018).

Plusieurs chercheurs ont rapporté le rôle protecteur des UTR spécifiques dans la prévention de fausses couches récurrentes, avec UTR-1, 3-UTR, et UTR-4 présents à une fréquence basse chez ces femmes (Amodio *et al.*, 2016 ; Meuleman *et al.*, 2018).

Ces études indiquent que l'analyse de 3 UTR a fourni une amélioration au-delà de l'utilisation de génotypes I/D de 14 pb dans l'association avec la grossesse. UTR-1, UTR-3 et UTR-4 contiennent en effet une délétion de 14 pb, mais ils diffèrent des autres UTR pour des SNP spécifiques supplémentaires (Larsen *et al.*, 2010 ; Castelli *et al.*, 2014 ).

Ces résultats indiquent une corrélation entre les génotypes *HLA-G*, et en particulier ceux contenant l'allèle I de 14pb, et la perte de grossesse ou la sensibilité à des types spécifiques de cancer. Jusqu'à ce jour aucune association génotype/expression/maladie *HLA-G* claire et univoque n'a pu être identifiée, à l'exception de l'allèle I/D de 14pb.

En effet, l'influence des variations génétiques sur l'expression de *HLA-G* en fait un biomarqueur de la prédisposition et de la progression de la maladie, ou de la réponse au traitement (Amondio et Gorgon, 2020).

### 3.9. Expression et régulation de HLA-G

La variabilité de la région du promoteur *HLA-G* influence l'expression de *HLA-G* en détectant et en répondant aux signaux extracellulaires. Les variations génétiques de la 3' UTR, qui contiennent plusieurs sites cibles pour les microARN (miARN), régulent l'expression au niveau post-transcriptionnel de *HLA-G*, dont six qui ont été rapportés (miR-148a, miR-148b, miR-152, miR-133a, miR-628-5p et miR-548q). L'expression des miARN peut varier entre différentes conditions pathologiques et dans différentes cellules, affectant ainsi l'expression de *HLA-G* s'il est présent (Poras, 2017).

Les variations dans la région 3'UTR peuvent modifier la stabilité de l'ARNm ou permettre une régulation post-transcriptionnelle, dans le cas de 3' UTR ou bien par détection du microenvironnement et répondre à des stimuli spécifiques dans le cas des régions promotrices (5' URR)-*HLA-G* (Dias *et al.*, 2018).

*HLA-G* ne répond pas aux signaux pro-inflammatoires agissant sur la voie NF- $\kappa$ B (facteur nucléaire-amplificateur de chaîne légère de cellules B) activées et à la stimulation médiée par, interférons l'IFN. La région du promoteur de *HLA-G* est unique parmi les gènes HLA I car elle interagit avec des facteurs de transcription spécifiques activés par des stimuli extracellulaires induits par l'hypoxie (Nagamatsu *et al.*, 2004) et le choc thermique, des hormones telles que les glucocorticoïdes et la progestérone, et des cytokines dont l'IL-10 et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) (Onno *et al.*, 2000).

Dans le locus *HLA-G*, la région amplificateur A (EnhA), qui permet l'interaction avec le facteur nucléaire k-light-chain-ehancer des cellules B activées (NF- $\kappa$ B) de la famille des facteurs de transcription, se lie uniquement aux homodimères p50/p50 (Gobin et Van Den Elsen, 2000).

L'expression de *HLA-G* est régulée de manière post-transcriptionnelle par des variations génétiques dans l'UTR 3', qui contient plusieurs sites cibles pour les miARN et peut se lier à des protéines spécifiques de liaison à l'ARN. Ces différentes régulations concourent à l'induction ou à l'inhibition de l'expression de la protéine *HLA-G*, qui par épissage alternatif de l'ARNm peut être produite sous différentes isoformes membranaire ou soluble (Dias *et al.*, 2018).

## 4. HLA-G et infertilité

Plusieurs chercheurs ont intégré les connaissances sur la génétique HLA-G avec la détection de la protéine HLA-G, avec l'objectif d'utiliser HLA-G comme bio marqueur de la prédisposition et de la progression de la maladie, ou de la réponse au traitement.

La capacité de HLA-G à améliorer l'établissement de la grossesse suggère que HLA-G peut jouer un rôle dans le traitement de l'infertilité en plus des maladies allergique et mastocytose (Bai *et al.*, 2020). Le domaine de la reproduction est celui où le rôle de HLA-G a été le plus investigué. L'importance du rôle de la protéine pour le succès d'une grossesse, explique l'intérêt des études dans les grossesses pathologiques (Nowak *et al.*, 2020). L'infertilité est associée au polymorphisme *HLA-G*. Les polymorphismes dans la région du promoteur *HLA-G* et 3'UTR influencent l'expression et la sécrétion de sa protéine soluble (Nowak *et al.*, 2020). Le manque d'expression des molécules de HLA-G par une cellule trophoblastique l'expose à une attaque par les cellules NK, ce qui peut entraîner une perte de maintien de la grossesse, entraînant une perte d'embryons sous forme de fausse couche récurrente inexplicée (Zhu *et al.*, 2010). En fait, l'insertion de 14 pb a été associée au développement d'une grossesse (Hviid *et al.*, 2004).

Bien que le polymorphisme du gène *HLA-G* soit faible, il peut influencer les niveaux d'expression des protéines et, dans certains cas, a été associé à des maladies gravidiques ; d'où l'intérêt d'étudier la relation entre le polymorphisme de délétion de 14 pb et les maladies de la grossesse (Xue *et al.*, 2007). Il est fort probable que l'allèle d'insertion de 14 pb puisse provoquer des changements dans le gène *HLA-G* qui, à leur tour, joue un rôle important dans la détermination du résultat d'une grossesse (Arjmand et Samadi, 2015).

De plus, il existe un assez bon consensus sur l'association du génotype I/I à 14 pb avec l'infertilité féminine (Monti *et al.*, 2019). Les allèles polymorphes de *HLA-G* n'ont pas d'effets dominants ou négatifs sur la fonction des gènes, mais ces allèles ont un effet prédisposant sur certains processus liés à la réponse immunitaire tels que l'échec de l'implantation ou l'avortement spontané (Enghelabifar *et al.*, 2014). Par conséquent l'association des variant génétiques dans la région 3' UTR de *HLA-G* soutient la pertinence d'effectuer un dépistage génétique 3'UTR *HLA-G*, non limité à un polymorphisme spécifique, mais en considérant les haplotypes étendus, comme un prédictateur possible de l'issue de la grossesse (Amodio *et al.*, 2016).

En effet HLA-G est un biomarqueur non invasif est nécessaire qui indiquera dès que possible si le transfert d'embryon est réussi ou non, ou s'il existe des complications entraînant une fausse couche (Nowak *et al.*, 2020).

Jusqu'à 30% des couples à la recherche des traitements de fertilité sont finalement diagnostiqués avec une infertilité inexplicée. D'où Le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) comprenant les inséminations intra-utérines (IIU), les FIV, les injections intracytoplasmiques des spermatozoïdes (ICSI) (Jonhson *et al.*, 2013).

## 1. Insémination intra utérine

L'IIU avec le sperme du conjoint est la plus ancienne des techniques. Elle est envisagée dans le cas de certaines infertilités inexplicées ou liées à certaines altérations de la glaire cervicale ou du sperme (Belaisch-Allart et Buxeraud, 2017).

Le plus souvent, un traitement de stimulation de l'ovulation préalable est prescrit à la femme afin d'obtenir le développement de follicules. La fécondation se fait selon le processus naturel «in vivo ». Le sperme est préparé au laboratoire le jour de l'insémination, il s'agit soit de sperme frais ou congelé du partenaire.

L'introduction de spermatozoïdes lavés dans la cavité utérine à l'aide d'IIU peut augmenter la densité des spermatozoïdes mobiles disponibles pour les ovocytes ovulés, ce qui devrait maximiser les chances de fécondation (Quaas et Dokras, 2008).

Les taux de grossesses cliniques par cycle d'IIU après stimulation ovarienne varient est assez variable, compris entre 10 à 20 % par cycle (Annexe II) (Massin *et al.*, 2004).

## 2. Fécondation in vitro

Les principales indications de la FIV classique sont : l'infertilité tubaire, l'altération modérée du sperme, l'endométriose sévère, les troubles majeurs de l'ovulation, l'infertilité idiopathique et l'échec des inséminations intra utérines (Antoine, 2012).

La technique de la FIV nécessite une stimulation ovarienne, une préparation des gamètes puis leur mise en fécondation ainsi que le développement embryonnaire in vitro jusqu'au transfert dans la cavité utérine initialement créée pour traiter les infertilités d'origine tubaire, la FIV s'adresse désormais aux infertilités sans causes et masculines. Elle est ainsi devenue l'ultime thérapeutique de toutes les infertilités. Les techniques se sont progressivement allégées et les femmes ne sont plus hospitalisées que quelques heures pour la ponction ovocytaire (Annexe III) (Barberet *et al.*, 2018).

La FIV se déroule en quatre étapes :

- obtention d'ovocytes matures (stimulation de l'ovulation, puis recueil d'ovocytes matures) ;
- préparation du sperme ;
- mise en fécondation et culture in vitro classique (FIV) ou assistée (ICSI) ;
- transfert in utero du ou des embryons obtenus. (Belaisch-Allart et Buxeraud, 2017).

Les femmes souffrant d'infertilité inexplicée se voient souvent proposer une insémination intra-utérine (IIU) en tant que solution peu coûteuse et moins invasive avec stimulation comme alternative à la FIV.

Cependant, il est suggère que l'âge des femmes et la durée de l'infertilité sont des facteurs importants pour proposer une thérapie spécifique à un couple.

La prise en charge expectative pendant 2 ans est le meilleur choix pour un bon pronostic lorsque l'âge de la femme est inférieur à 30 ans. Les cycles d'insémination sans stimulation ovarienne (3-4 cycles) sont efficaces chez les femmes de moins de 35 ans, mais augmentent le risque de grossesses multiples (Isaksson et Tiitinen, 2004).

En comparaison avec HSO/IIU hyper stimulation ovarienne (HSO), la FIV raccourcit le délai de grossesse et réduit le risque de grossesses multiples. L'échec de la fécondation est signalé dans 8,4 % à 22,7 % des cycles de FIV pour les couples présentant une infertilité inexplicée (Johnson *et al.*, 2013).

Toutefois, il a été observé que dans 5% à 25% des cycles de FIV réalisés pour infertilité inexplicée, la fécondation de l'ovocyte ne se produit pas avec l'utilisation de l'insémination. Cette condition, conduit à l'échec de la fécondation qui peut être émotionnellement et financièrement dévastatrice pour les patientes subissant une FIV.

Plusieurs petites études ont montré que l'injection d'ovocytes avec du sperme par voie intracytoplasmique améliore le taux de la fécondation et diminue la probabilité de l'échec de fécondité (Tournaye *et al.*, 2002 ; Bungum *et al.*, 2004).

En effet Johnson et ses collaborateurs ont démontré que l'utilisation de ICSI peut augmenter les taux de fécondation et diminuer le risque de l'échec total de la fécondation chez les couples présentant une infertilité inexplicée bien définie (Johnson *et al.*, 2013).

Néanmoins, l'IIU ne soit pas systématiquement proposé pour les couples en infertilité inexplicée. Pourtant l'IIU avec stimulation ovarienne est un traitement sûr et efficace pour les femmes souffrant d'infertilité inexplicée et un pronostic défavorable pour une conception naturelle (Farquhar *et al.*, 2018).

La prise en charge des couples infertiles de cause idiopathique nécessite un traitement individualisé. En outre, le principal problème pour le traitement de ces couples est le désaccord des médecins sur la gestion de l'hypofertilité inexplicée.

De nombreux spécialistes de l'infertilité ne connaissent pas les derniers protocoles et procédures approuvés par l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*), l'ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*), et d'autres sociétés pour la gestion de l'infertilité inexplicée (Sadeghi, 2015).

A decorative border composed of intricate, symmetrical floral and scrollwork patterns, framing the central text. The border is drawn with fine lines and includes some hatching for shading.

# **Méthodologie**



### **1. Recrutement des patients**

Parmi les 50 couples candidats pour IIU, dans cette étude, nous avons sélectionné 30 couples, ils sont recrutés au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier (EHP) mère-enfant de Sidi-Mabrouk, service de gynécologie obstétrique et d'assistance médicale à la procréation, Constantine. La sélection de ces couples a été faite en respectant des critères bien définis.

#### **1.1. Critères d'inclusion**

Un ensemble de critères d'inclusion a été retenu pour notre cohorte, à savoir :

- les couples reçues en consultation chez lesquels le diagnostic d'infertilité (primaire, secondaire ou idiopathique) a été posé.
- échec d'une IIU.

#### **1.2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclu de cette étude les couples pour lesquels les données hormonales, spermatiques ou cliniques étaient insuffisamment renseignées.

### **2. Collecte des données**

La méthodologie la plus fréquemment utilisée pour se documenter sur certaines données sociodémographiques, ainsi que l'évolution et les circonstances de diagnostic de la maladie est l'enquête, par le biais d'un questionnaire (Annexe III) et en se référant au dossier médical qui représente le support de toutes les informations concernant l'histoire de la maladie, les circonstances de diagnostic ainsi que les données biologique et clinique.

### **3. Etude statistique**

Les calculs statistiques de toutes les données recueillies ainsi que de tous les paramètres considérés ont été obtenus par logiciel Microsoft Office EXCEL 2013

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, framing the central text. The border is composed of repeating motifs of acanthus leaves and scrolls, creating a classic, elegant frame.

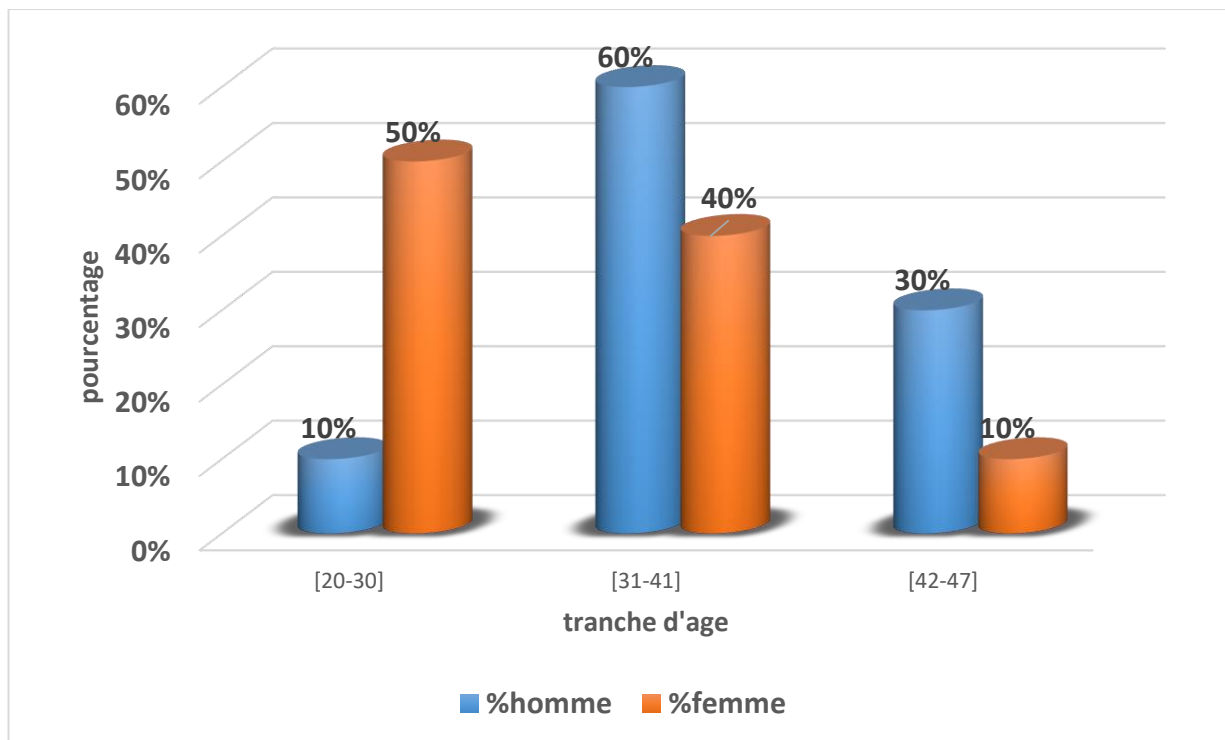
# **Résultat et discussion**

## 1. Caractéristiques épidémiologiques des couples

### 1.1. Âge

Dans notre étude, la moyenne d'âge chez les hommes est de 38,13 ans avec des extrêmes de 28 ans et 47 ans. Par ailleurs, chez les femmes est de 33,43 ans avec des extrêmes de 21 ans et 45 ans.

La répartition par tranche d'âge révèle que la tranche d'âge la plus représentée chez les hommes est celle de 31 à 41 ans (60%), chez les femmes est celle de 20 à 30 ans (50%) (Figure 12).



**Figure 12** : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Ces groupes d'âge se rapprochent de ceux retrouvés par Belmokhtar, où 53,33% des hommes âgés entre 30 et 39 ans avec un âge moyen de 35,25 ans et 43,33% des femmes dans la même tranche d'âge (Belmokhtar, 2014).

Une étude menée par Rezgoune-Challat en 2013, a révélé que la tranche d'âge de 31-41 ans est la plus représentée avec une fréquence de 46,66% ce qui concorde avec nos résultats. Ceci peut s'expliquer par l'âge du mariage qui est de plus en plus tardif (Challat *et al.*, 2013).

La fécondabilité naturelle d'un couple est de 25% par cycle à l'âge de 25 ans pour la femme, 12% à 35 ans et seulement 6% à 42 ans. L'âge moyen de la première naissance pour une femme était de 26,7 ans en 1977 et est passée à 29,5 ans en 2000 (Brzakowski *et al.*, 2009).

L'impact de l'élévation de l'âge se fait sentir dès 35 ans et devient important à 40 ans et plus (Khoshnood *et al.*, 2008).

Or l'augmentation de l'âge maternel a des effets marqués surtout sur la baisse de la fécondabilité et sur l'augmentation du risque d'avortements. La baisse de la fertilité avec l'âge s'explique par la diminution avec les années de la réserve ovarienne, de la qualité ovocytaire et de la réceptivité utérine. De plus, la survenue d'une grossesse après 40 ans expose la patiente à une surmortalité importante et des complications gravidiques. Aussi, il existe des risques d'anomalies génétiques non négligeables, comme la trisomie 21 de 0,30% à 30 ans, 1,35% à 40 ans et 2,5% à 42 ans (Brzakowskia *et al.*, 2009).

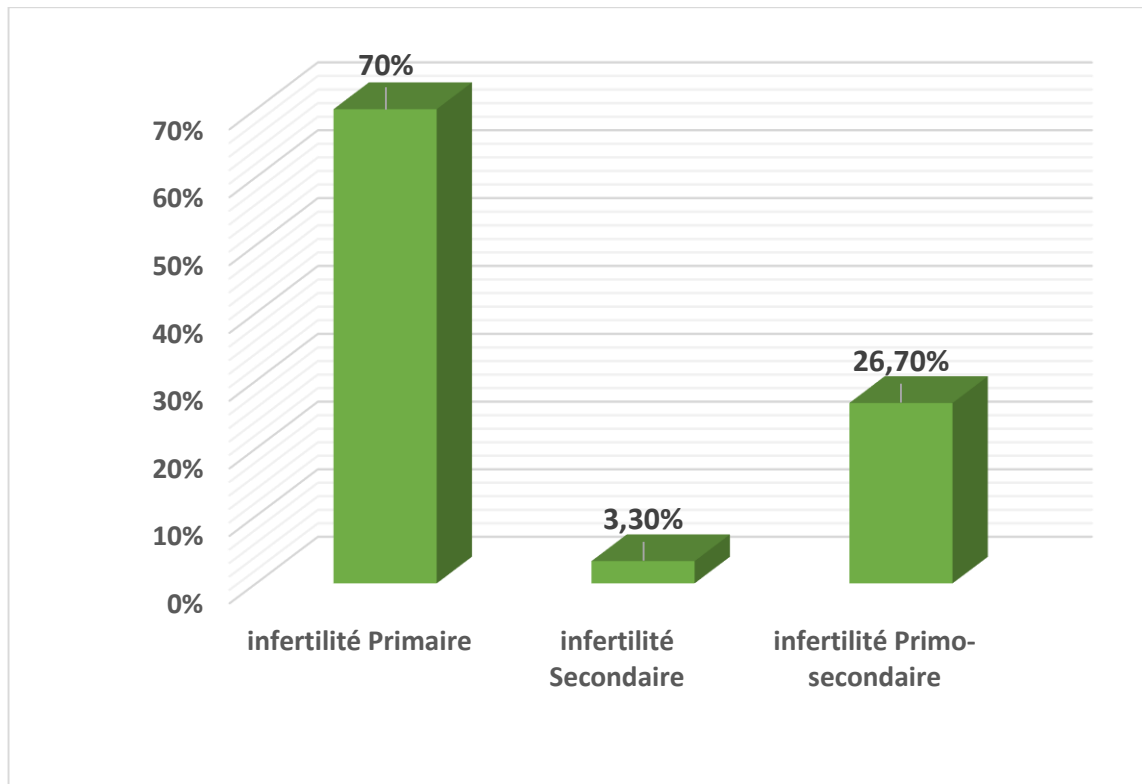
Par ailleurs, un âge paternel supérieur à 55 ans diminue nettement les chances d'avoir un enfant ou provoque un risque accru d'avoir un enfant anormal. L'âge est responsable d'une altération de la spermatogénèse (Brzakowskia *et al.*, 2009).

La spermatogénèse augmente au cours de la puberté et atteint une phase de plateau à l'âge de 55 ans, et décroît ensuite. Cependant, la dégradation de la fertilité n'est pas un phénomène obligatoire et certains patients conservent pendant très longtemps une fertilité normale (Wagner, 2004).

### **1.2. Type d'infertilité**

Sur l'ensemble de notre population, 21 couples présentent une infertilité primaire, 8 couples présentent une infertilité primo-secondaire et un seul couple souffre d'une infertilité secondaire, soit des pourcentages respectifs de 70%, 26,70% et 3,30% (Figure 13).

Le taux élevé de l'infertilité primaire par rapport au taux des infertilités secondaire et primo-secondaire, peut s'expliquer par le contexte social et la tendance qu'auraient les couples n'ayant pas d'enfant à consulter plus souvent que les autres pour traiter leur infertilité.



**Figure 13** : Répartition des couples selon le type d'infertilité.

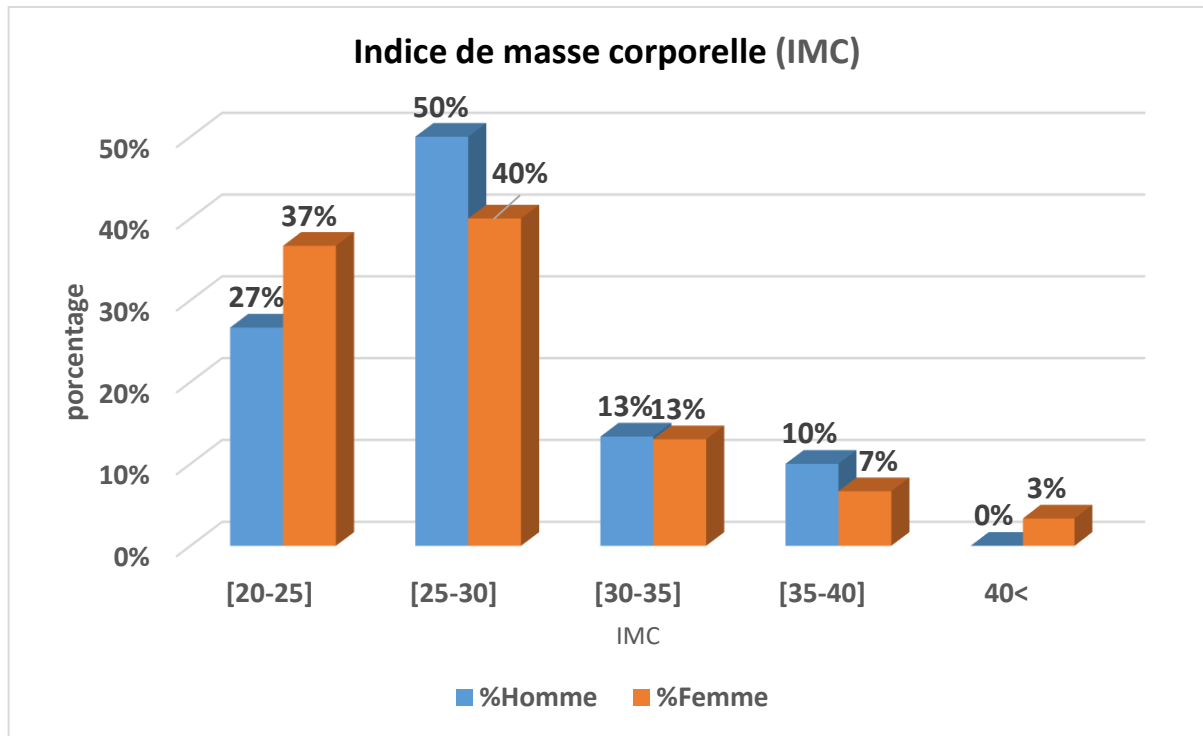
Des études menées en Algérie, dans la région d'Annaba, indiquent des taux d'infertilité primaire de 73,48% et d'infertilité secondaire de 26,52% (Daroui, 2001).

Dans la même région, l'étude de Nazzal, montre que 87% des cas présentent une infertilité primaire, contre 13% ayant une infertilité secondaire (Nazzal, 2002).

Par ailleurs, en France, les travaux de Thonneau et ses collaborateurs en 1991 révèlent des taux d'infertilité primaire et secondaire de 67% et 33% respectivement.

### 1.3. Indice de masse corporelle (IMC)

La répartition de notre population d'étude révèle que 50% des hommes et 40% des femmes se situe dans la catégorie du surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 > \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ). De plus, des taux relativement élevés pour la catégorie du poids idéal ( $30 \text{ kg/m}^2 > \text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$ ) chez les hommes autant que chez les femmes soit 13% (Figure 14). Nous avons noté aussi qu'il y a une Prévalence légèrement plus élevée chez les femmes pour la catégorie ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (28% versus hommes 20%).



**Figure 14** : Classification des patients selon l'indice de masse corporelle(IMC).

La répartition des patients selon l'IMC peut être causée par une interaction de facteurs environnementaux, de prédispositions génétiques et de comportements humains. Ces catégories d'IMC se rapprochent de celle de Hedley et al en 2004, d'où 65,1% ont un surpoids, 30,4% sont obèses et 4,9% sont extrêmement obèses.

L'obésité masculine chez les hommes en âge de procréer a presque triplé au cours des 30 dernières années et coïncide avec une augmentation de l'infertilité masculine dans le monde. L'obésité masculine a un impact négatif sur le potentiel reproducteur masculin, non seulement en réduisant la qualité du sperme, mais en modifiant notamment la structure physique et moléculaire des cellules germinales dans les testicules et en fin de compte le sperme mature (Palmer *et al.*, 2012).

Les hommes souffrant d'embonpoint ou d'obésité présentent souvent un profil altéré des hormones de la reproduction se caractérisant entre autres par un taux diminué de testostérone. Ils sont également plus à risque d'éprouver des problèmes érectiles (Chavarro *et al.*, 2010).

Un seul article rapporte qu'un amaigrissement obtenu après régime permettrait d'améliorer la quantité et la qualité des spermatozoïdes. Cependant, un impact négatif de la chirurgie bariatrique sur les paramètres spermatiques a récemment été observé (Sermondade *et al.*, 2012).

Par ailleurs chez la femme, sur le plan gynécologique, l'obésité et le surpoids sont impliqués dans l'infertilité par des troubles ovulatoires, une aggravation des symptômes du syndrome OPK, une augmentation du risque de fausses couches spontanées, une diminution de la qualité ovocytaire et une altération de la réceptivité endométriale (Sarfati *et al.*, 2010).

Egalement, sur le plan obstétrical, l'obésité est associée à un risque accru de complications, de type diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, pré éclampsie, macrosomie fœtale, hémorragie de la délivrance, et à une augmentation du nombre de déclenchements du travail et d'accouchements par césarienne (Linne, 2004).

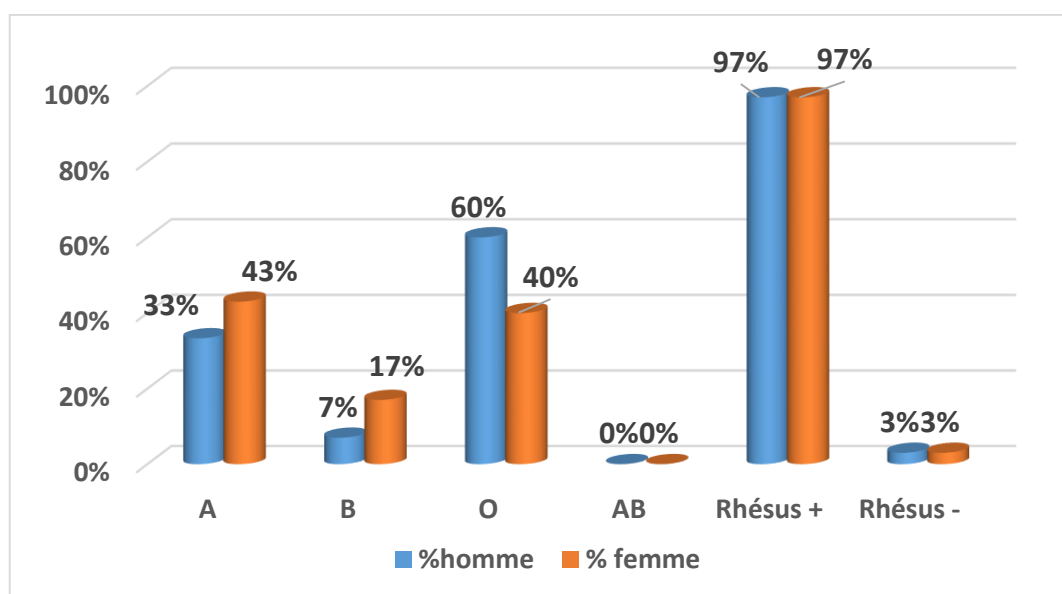
Enfin, de façon paradoxale avec l'hypofertilité, un taux de grossesses non désirées quatre fois plus élevé a été mis en évidence chez les femmes obèses en comparaison aux femmes de poids normal (Sarfati *et al.*, 2012).

### 1.4. Groupe sanguins

Chez les hommes, nous avons noté que la proportion du groupe O est dominante (60%) suivie du groupe A (33%) puis du groupe B (7%) (Figure 15).

En revanche, chez les femmes, la proportion dominante c'est celle du groupe A (43%) suivie du groupe O (40%) puis du groupe B (17%). Le taux du groupe AB est nul (0%) pour toute la population.

En ce qui concerne le système Rhésus, la figure 3 montrent des proportions élevées pour le Rhésus+ chez les hommes et les femmes (97% respectivement).



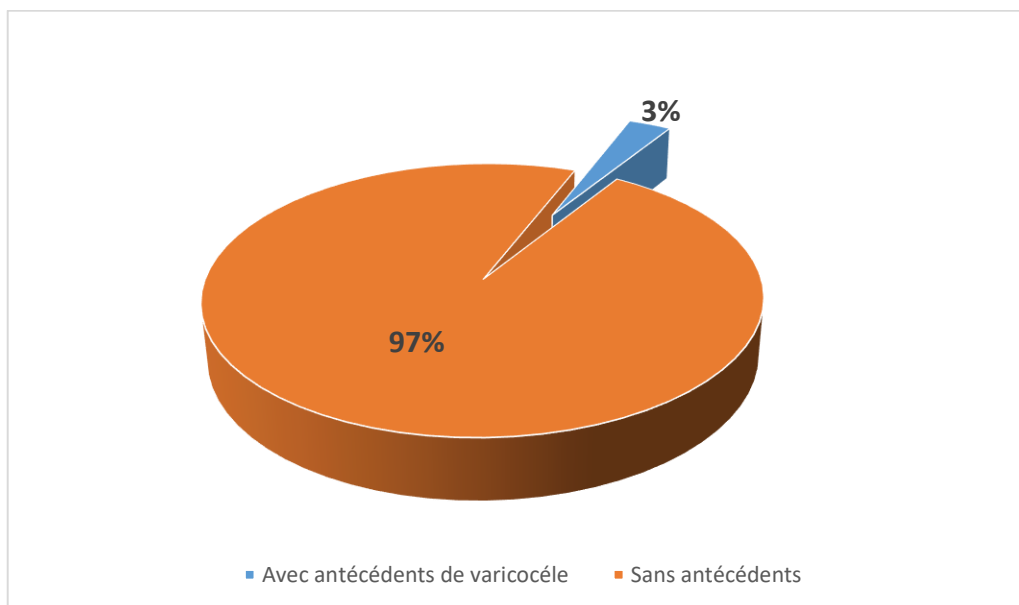
**Figure 15** : Répartition des patients selon les phénotypes des systèmes sanguins ABO et Rhésus.

Les travaux de Ziani réalisés en 2017 et celle de Deba et al Publiées en 2014 se concordent avec nos résultats des études menées à grande échelle sur la fertilité humaine comprenant plus de 1500 familles de deux villes au Japon, ont démontré que des fréquences plus élevées de couples infertiles et d'avortements spontanés chez des couples incompatibles quant au groupement ABO. Une autre étude a déclaré qu'il existe des preuves qui suggèrent que les spermatozoïdes portant les groupes de groupes sanguins A ou B ont tendance à être éliminés parce qu'ils sont sérologiquement incompatibles avec l'anticorps Anti-A ou Anti-B trouvés dans la sécrétion cervicale de la mère (Mohanty et Das, 2010).

## 2. Données cliniques et biologiques chez l'homme

### 2.1. Antécédents urogénitaux

Sur les 30 patients, que nous avons recensés au cours de cette étude, la majorité, à savoir 97% d'individus, ne présentent pas d'antécédents uro-génitaux. Par contre pour le reste de la population, la varicocèle apparaît comme principal antécédent urogénital, avec un taux de 3% (Figure 16).



**Figure 16** : Répartition des hommes selon les antécédents urogénitaux.

Ces valeurs sont comparativement proches de celle trouvées par Ounis, qui a trouvé que 79,2% des patients ne présentent pas d'antécédents urogénitaux. Par contre pour le reste de la population, 20,8% ont des antécédents urogénitaux, avec une prédominance de varicocèle avec 15,8%, suivis des antécédents de problèmes testiculaires 3,5% ainsi que l'hernie inguinale avec 1,5 % (Ounis, 2014).

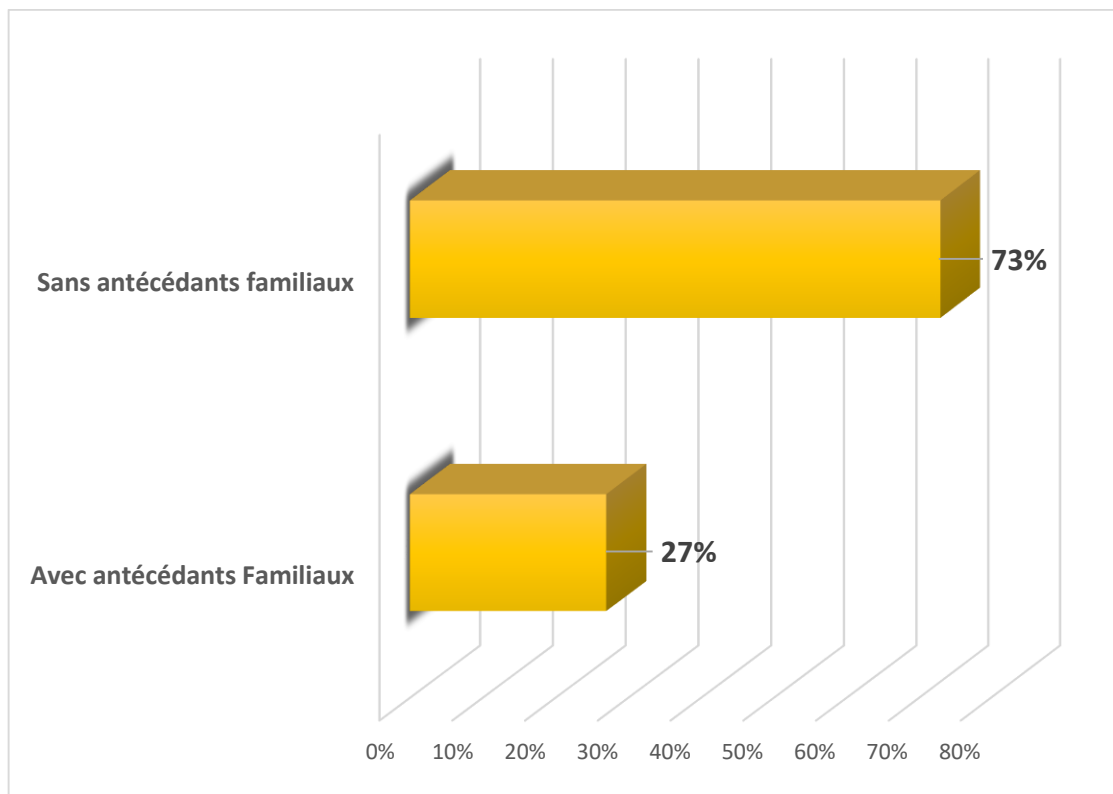


La fréquence de la varicocèle retrouvée dans notre étude, concorde aux données de la littérature où elle varie entre 4 à 22% dans la population générale et de 10 à 44% dans la population des hommes infertiles (Diallo *et al.*, 2015).

La varicocèle compromet le système de régulation thermique du testicule. Elle est caractérisée par une stase veineuse, un stress thermique, hypoxie et l'accumulation des métabolites toxiques dans les testicules qui conduisent à l'élévation de production des molécules réactives d'oxygène et l'apoptose durant les stades spécifiques de la spermatogenèse (Gwo-JangWu *et al.*, 2009).

### 2.2. Antécédents familiaux

Dans notre cohorte, 8 patients avaient au minimum un antécédent familial soit une fréquence de 27%, et 22 patients sans antécédents familiaux soit une fréquence de 73% (Figure 17).

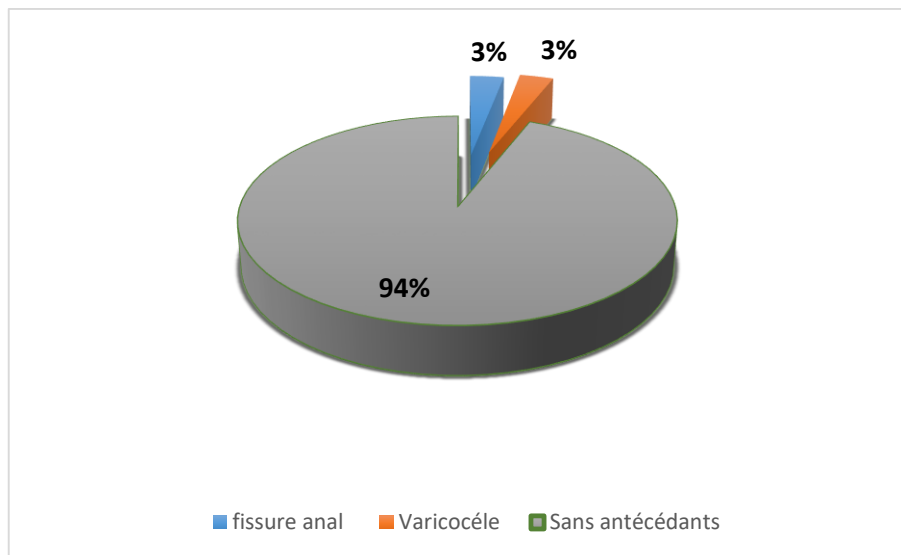


**Figure 17** : Répartition des hommes selon les antécédents familiaux

Ces valeurs sont similaires à ceux enregistrées par Ounis, soit 69,6% n'ayant aucun antécédent familial et 30,4% ont indiqué avoir des antécédents familiaux d'infertilité (Ounis, 2014).

### 2.3. Antécédents chirurgicaux

Sur les 30 patients, les antécédents chirurgicaux sont absents dans 94% des cas. Par contre, la varicocèle apparaît comme le principal antécédent retrouvé dans notre travail avec une fréquence de 3%. D'autres antécédents sont aussi notés avec des taux relativement faible comme la montre la figure 18.



**Figure 18** : Répartition des hommes selon les antécédents chirurgicaux

Ces résultats sont différents de celui de Samake et de Sissoko qui ont trouvé que l'hernie inguinale unilatérale est le seul antécédent chirurgical, soit 9,3% et 12% respectivement. Dans la littérature, la plupart des études ont montré un accroissement significatif de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes après traitement chirurgical de la varicocèle. Cependant, l'amélioration de la morphologie des spermatozoïdes semble être moins bien prouvée. (Marmaret *et al.*, 2007).

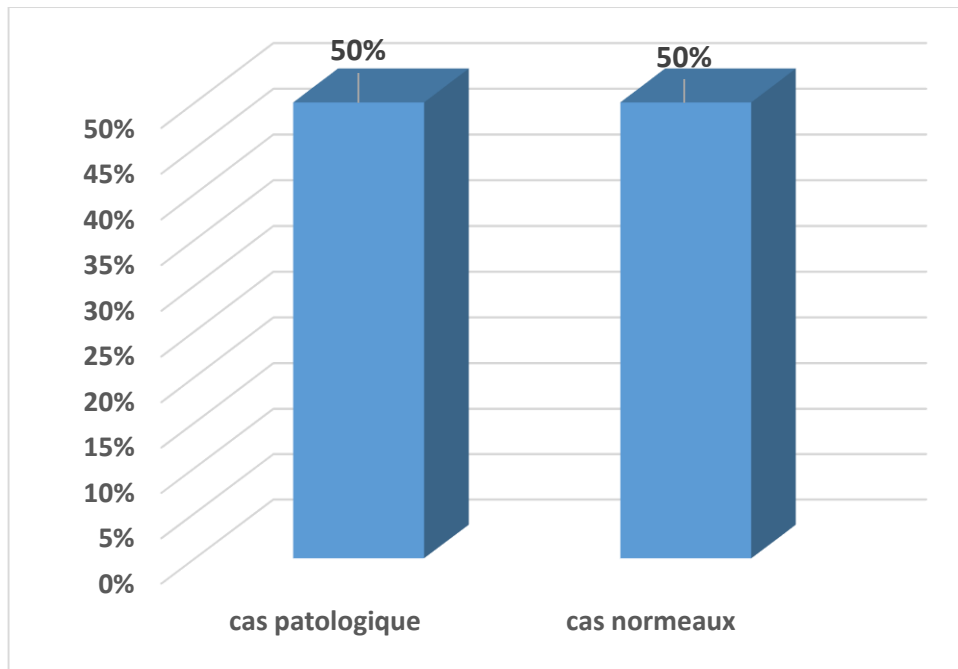
Schlesinger et al avaient revu en méta-analyse dix études comparant la morphologie des spermatozoïdes avant et après chirurgie ; selon eux, seules cinq études avaient mis en évidence une augmentation significative des formes normales après traitement (Schlesinger *et al.*, 1994).

Bouchot et al ont rapporté des résultats différents, ils ont montré à partir d'une série de 159 patients consultant pour infertilité, que le traitement de la varicocèle entraînait une augmentation significative des pourcentages des formes normales et des spermatozoïdes motiles, bien que l'augmentation de la concentration des spermatozoïdes n'était pas significative (Bouchot *et al.*, 1999).

### 2.4. Résultats du spermogramme

#### 2.4.1. Répartition des sujets selon les cas normaux et pathologiques

Sur la base des résultats du spermogramme nous avons recensé parmi les 30 cas étudiés, 15 présentent des anomalies spermatiques, qui sont considérés comme cas pathologiques, tandis que 15 sont des cas normaux, soit des taux de 50% et 50% respectivement (Figure 19)



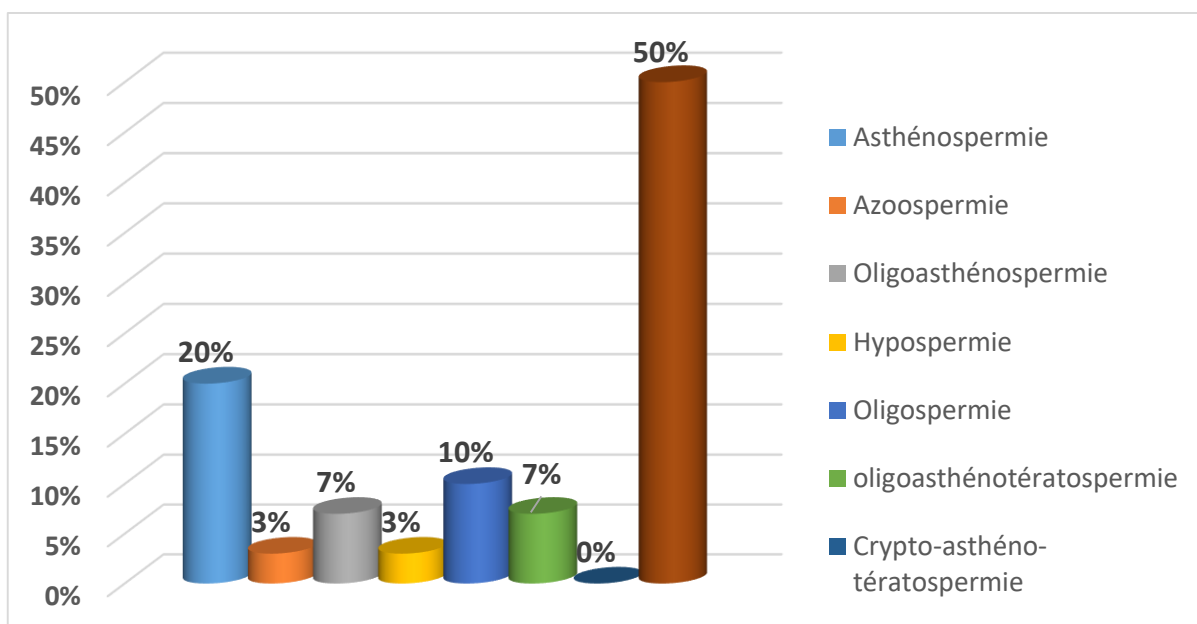
**Figure 19** : Répartition des sujets selon les cas normaux et pathologiques

Des études menées en Algérie, dans la région de Annaba, révèlent que 85,20% des cas sont pathologiques et 14,80% des cas sont normaux (Daroui, 2001), et dans une autre étude 87,92% des cas sont pathologiques et 12,07% des cas sont normaux (Nazzal, 2002), ce qui est comparativement différent à nos résultats.

Il est important de signaler que ces proportions ne peuvent en aucune façon refléter la réalité de la santé reproductive de l'homme algérien. Pour faire cette évaluation, il serait intéressant de mener une étude à grande échelle, au niveau national, pour mesurer les paramètres spermatiques dans un large échantillon de notre population.

### 2.4.2. Répartition des patients selon les anomalies spermatiques

Parmi les 15 cas pathologiques, l'anomalie majeure observée est l'asthénospermie avec une fréquence de 20 %, suivie par l'oligospermie (10%). Des anomalies à moindre fréquences sont aussi observées, tels que l'oligo-asthénospermie et l'OATS avec des proportions identiques de l'ordre de 7% et aussi l'azoospermie et l'hypospermie avec des fréquences identiques de l'ordre de 3% (Figure 20)



**Figure 20 :** Répartition des patients selon les anomalies spermatique

Dans la littérature, l'analyse de la distribution des fréquences de différentes anomalies spermatiques montre que la valeur de l'asthénospermie retrouvée par Daroui (36,62%) et Nazzal (35%) sont proche de notre fréquence (32,14%) (Daroui, 2001 ; Nazzal, 2002).

A l'opposé, des études menées par Chennaf (2012) et Ounis (2014) révèlent des proportions inférieures (20,5% et 27,7% respectivement). Ainsi, deux études réalisées sur la population de Constantine et Tlemcen ont rapporté respectivement des fréquences de 3,70% et 7,40% (Zeghib, 2009 ; Belmokhtar, 2014).

Par ailleurs, l'oligo-asthénospermie occupe également une part importante dans notre échantillon avec 25% de fréquence. Ce résultat est en désaccord avec des études algériennes qui révèlent une fréquence de 1,58% et

8,66% à Constantine (Zeghib, 2009 ; Ounis, 2014), 11,11% à Tlemcen (Belmokhtar, 2014) et 9,09% à Batna (Chennaf, 2012).

Pour l'oligo-astheno-tératospermie, la fréquence est de 14,29%, cette valeur est inférieure que celle de Zeghib (2009) avec 20,37%, Ounis (2014) avec 25,7%, Belmokhtar (2014) avec 25,92% et de Thonneau et al. (1991) qui ont montré que l'OATS est l'anomalie spermatique prédominante chez les hommes consultants pour une infertilité en France, la fréquence est de l'ordre de 21%. Alors que l'étude de Chennaf (2012) a rapporté une faible fréquence par rapport à nos résultats (7,58%). L'oligospermie présente une fréquence de 14,29%, une valeur proche de celle de Belmokhtar (2014) avec 14,81%. Dans notre étude, la fréquence de l'azoospermie est de 7,14%. Cette valeur est analogue à celles de Belmokhtar (2014) et Chenaf (2012) qui ont trouvé respectivement 7,4% et 5,3%. Tandis que l'étude de Zeghib (2009) a révélé une fréquence élevée des azoospermies (17,59%).

### 3. Données cliniques et biologiques chez la femme

#### 3.1. Antécédents médicaux

Nous ressortons dans le tableau ci-dessous dans la figure 21 qu'un peu plus de la moitié de notre cohorte ne présentent pas d'antécédents médicaux soit un pourcentage de 53%. En revanche, l'OPK et le fibrome sont les principaux antécédents médicaux retrouvés chez nos enquêtées, avec des taux respectivement de 13% et 10% et 7%. Le reste de la population présente d'autres antécédents avec des taux relativement faibles.

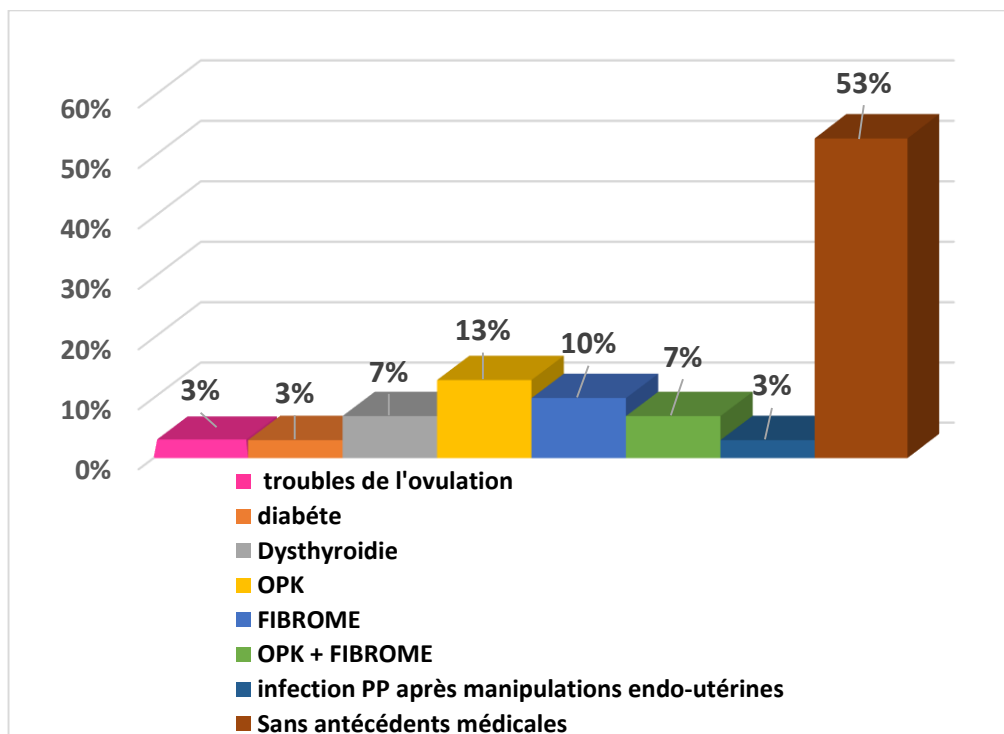
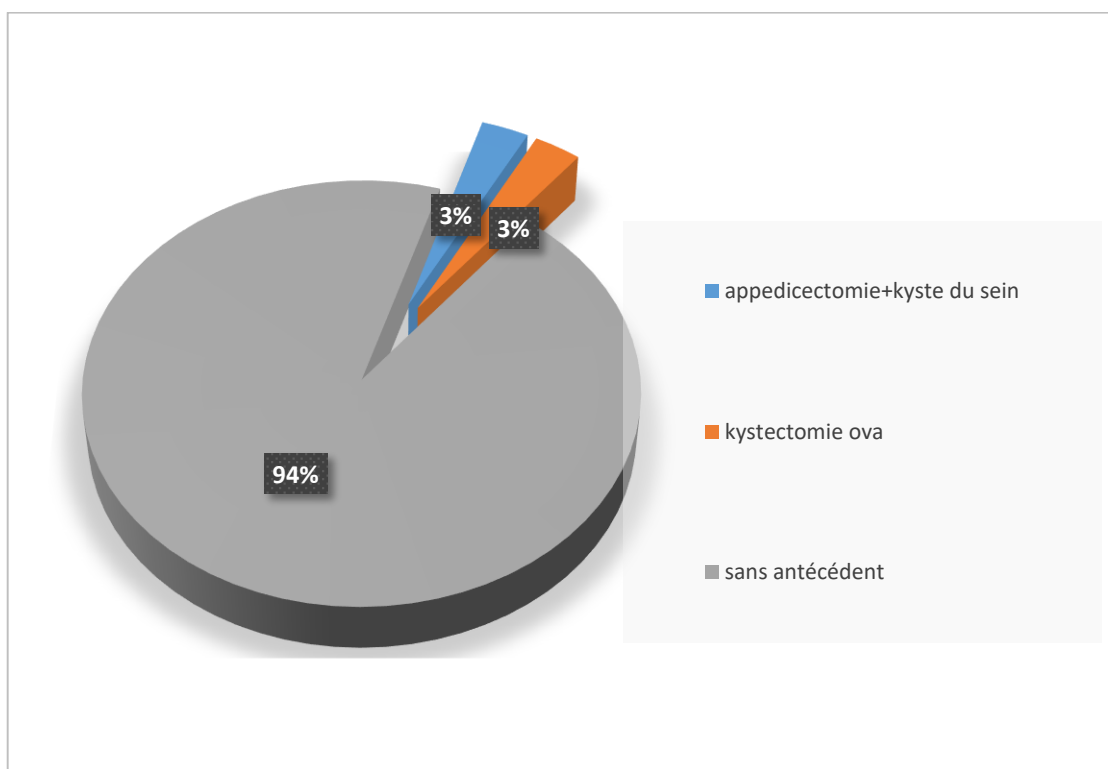


Figure 21 : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux

Il existe beaucoup de maladies gynécologiques qui ont été incriminées comme étant associées à l'infertilité comme l'endométriose, les fibromes utérins, et les ovaires poly kystiques. Les fibromes utérins ont également été identifiés comme étant la cause de l'infertilité dans un grand nombre d'études (Buttram et Reiter, 1981). Cependant, l'impact exact des fibromes sur l'infertilité est encore controversé (Siregar, 2013).

### 3.2. Antécédents chirurgicaux

Sur les 30 patientes de notre série la majorité des patients n'ont pas d'antécédents chirurgicaux, à savoir 94% des cas. Le reste de la population possède comme antécédent, la kystéctomie avec un taux de 3%, l'ablation des amygdales, l'appendicectomie et le fibrome avec des pourcentages équivalents (3%) (Figure 22).

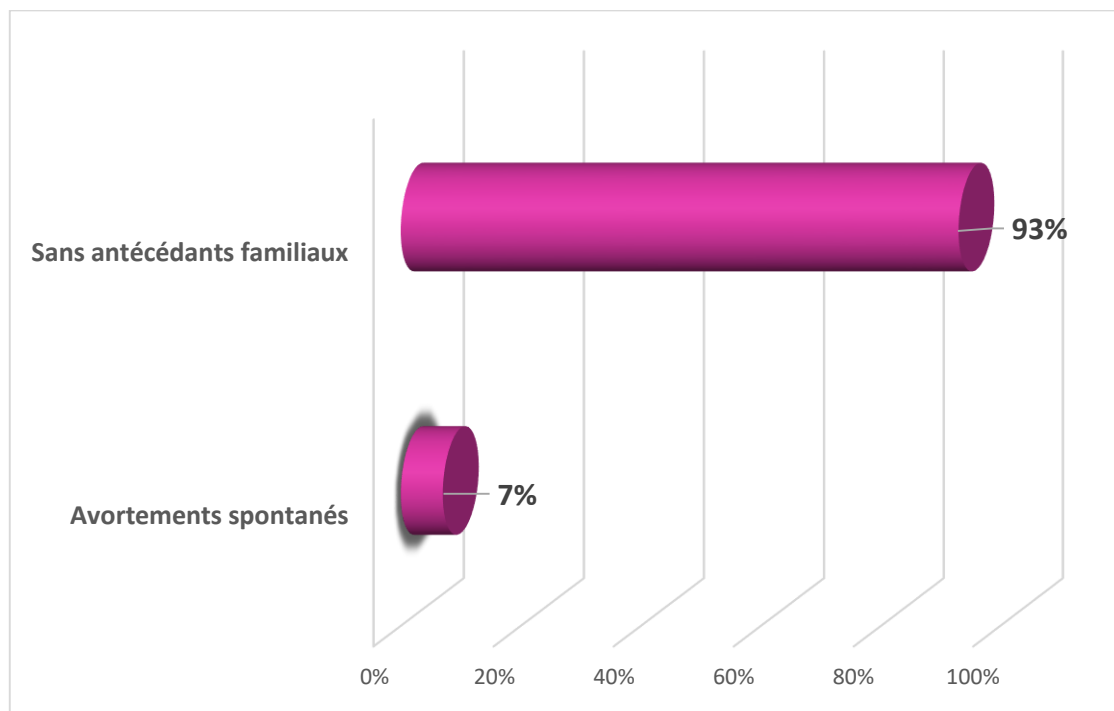


**Figure 22 :** Répartition des femmes selon les antécédents chirurgicaux

Des études menées par certains auteurs ont déclaré que l'infertilité peut survenir après une appendicectomie ou tout autre type de chirurgie abdominale ; elle multiplie le risque d'infertilité primaire par 4,7 et secondaire par 7,1 (Lansac et Guerif, 2005 ; Samiha *et al.*, 2006).

### 3.3. Antécédents familiaux

Sur les 30 patientes que nous avons recrutées, plus de la moitié, à savoir 93% des patientes ne présentent pas d'antécédents familiaux. Par ailleurs, 7% des patientes ont des cas d'avortement spontané dans leurs familles (Figure 23).



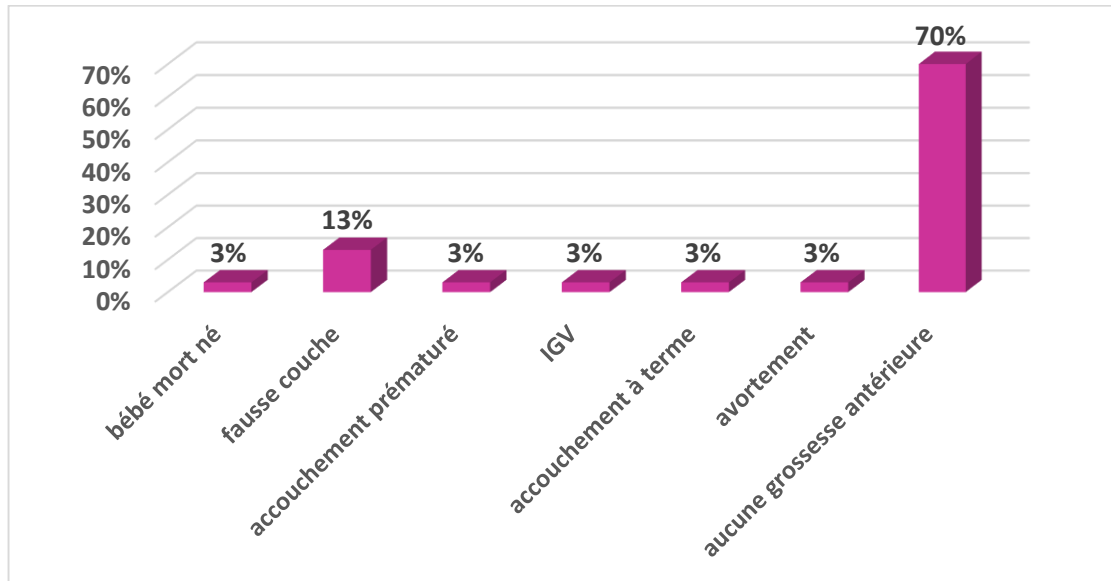
**Figure 23** : Répartition des femmes selon les antécédents familiaux.

Notre répartition des antécédents familiaux est différente de celle retrouvée par Maï (2016) dans la région d'Oran et Sidi Bel Abbès, d'où 83 patientes soit un pourcentage de 32,94% avaient des antécédents familiaux, la grande majorité de ces patientes avaient une sœur souffrant d'infertilité (41%), suivie par celles qui avaient une tante à un problème d'infertilité, alors que pour les femmes qui avaient un frère ou un oncle avec des problèmes d'infertilité les pourcentages étaient respectivement de 18% et de 12% (Samiha *et al.*, 2006).

En effet, la recherche des antécédents familiaux a mis en évidence une association entre l'infertilité et les antécédents familiaux, avec un pourcentage de 24% d'infertilité chez les femmes dont les mères avaient, pendant un certain temps des problèmes de fertilité, et chez 32% des femmes dont la sœur avait un problème d'infertilité (Samiha *et al.*, 2006).

### 3.4. Répartition des femmes selon la grossesse antérieure

Sur les 30 patientes que nous avons recrutées on trouve qu'il y a plusieurs cas qui surviennent la grossesse, Nous ressortons dans la figure 24 ci-dessous un pourcentage important de 70% pour les femmes qui n'ont aucune grossesse antérieure. Par ailleurs 13% de cas de fausse couche, et des valeurs sont similaires de 3% pour chacun d'IGV (*interruption volontaire de grossesse*), d'avortement, d'accouchement à terme et des cas de bébé mort-né.



**Figure 24** : Répartition des femmes selon la grossesse antérieure

La statistique en France en 2020 représente le taux d'avortements selon le groupe d'âge des femmes concernées. À cette période, le taux de recours à l'IVG était de plus de 27 % pour 1.000 femmes entre 25 et 29 ans (Magali *et al.*, 2014).

En 2019, le taux des avortement spontanée s'élève à 5,2 ‰, alors que le taux de bébé mort-né est de 3,3% (Vilain *et al.*, 2021).

Le taux de mortinatalité diminue légèrement depuis 2016, c'est essentiellement dû à la mortalité induite, qui est passée de 3,6 ‰ en 2016 à 3,3 ‰ en 2019, tandis que la mortalité spontanée est restée quasi constante (Vilain *et al.*, 2021).



A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, framing the central text.

**Conclusion et  
perspectives**

## Conclusion et perspectives

---

La génétique de l'infertilité est un champ très vaste. La connaissance de l'architecture du génome humain réalisée par des études de larges cohortes de sujets atteints de l'infertilité ont permis d'identifier plusieurs gènes associés à ce problème. Parmi ces gènes, le gène *HLA G* qui présente, depuis quelques années, un intérêt particulier pour chercher les polymorphismes associés avec plusieurs pathologies.

Notre travail de recherche avait pour but d'étudier l'infertilité du couple dans la population algérienne d'une part et présenter le rôle du gène *HLA G* et l'infertilité.

Notre étude a permis d'identifier les facteurs de risque impliqués dans la survenue de l'infertilité, tels que l'âge, les groupes sanguins, la présence d'antécédents familiaux, les antécédents médicaux et les antécédents chirurgicaux. Les résultats obtenus par l'étude des caractéristiques épidémiologiques concordent avec ce qui est rapporté dans la littérature.

À la lumière de ce travail de recherche et les résultats obtenus, laissent entrevoir de nombreuses perspectives afin d'approfondir et compléter ce travail :

- étendre l'étude sur un nombre de patients plus conséquent permettant un traitement statistique des données afin de dégager des corrélations entre les paramètres mis en causes et le polymorphisme de l'*HLA G*.
- étudier les autres gènes impliqués dans l'infertilité, comme : les gènes *NOBOX*, *GDF9* et *BMP15* et le gène *PATL2* qui contrôle la maturité ovocytaire, en prenant en considération les facteurs environnementaux, géographiques et ethniques.

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, framing the central text.

# **Références bibliographiques**

### A

**Adamson GD, Baker VL, 2003.** Subfertility. Causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* ; 2,169-185.

**Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylöstalo P, Hovatta O & Chapelle A, 1996.** Caractéristiques cliniques de l'insuffisance ovarienne primaire causée par une mutation ponctuelle du gène du récepteur de l'hormone folliculo-stimulante. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* ; 81, 3722-3726.

**Amodio G & Gregori S, 2020.** HLA-G Genotype/Expression/Disease Association Studies. Success, Hurdles, and Perspectives. *Devant. Immunol* ; 11, 1178.

**Amodio G, Canti V, Maggio L, Rosa S, Castiglioni MT, Querini PR & Gregori S, 2016.** Association de variantes génétiques dans le 3'UTR de HLA-G avec une perte de grossesse récurrente. *Immunologie humaine* ; 77, 886-891.

**Amselem J, 2022.** Fertilité de la femme : les tests et examens à faire. *Journal Santé des femmes* ; 53, 21-33.

**Antoine JM, 2012.** Quand passer en fécondation in vitro. *Reproduction Humaine et Hormones. Editions ESKA* ; 25, 33-37.

**Arjmand F & Samadi M, 2016.** Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with idiopathic recurrent fausses couches in infertility center patients in Yazd. Iran. *Journal of Immunotoxicology* ; 13, 249-254.

**ASRM, 2006.** Effectiveness and treatment for unexplained infertility. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* ; 86, 111-114.

### B

**Bai Y, Liang J, Liu W, Wang F & Li C, 2020.** Possible roles of HLA-G regulating immune cells in pregnancy and endometrial diseases via KIR2DL4. *Human Immunology*; 76, 272-280.

- Barberet J, Boucret L, Fauque P & Panloup MP, 2018.** Assistance médicale à la procréation. techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone Des Laboratoires* ; 2018, 43-51.
- Bashamboo A, Male H, Lourenc D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, Topalovic BJ, Mandelbaum J, Siffroi JP, Maitre SC, Radhakrishna U, Rouba H, Ravel C, Seeler J, Achermann JC & Elreavey CM, 2010.** Infertility Associated with Mutations in NR5A1 Encoding Steroidogenic Factor. *The American Journal of Human Genetics* ; 87, 505–512.
- Belaisch AJ & Buxeraud J, 2017.** Assistance médicale à la procréation. Techniques et protocoles. *Actual Pharm* ; 7, 29-36.
- Belmokhtar R, 2014.** Les anomalies gonosomiques cas de stérilité. *Génétique Moléculaire des Populations Humaines* ; 87-97.
- Bhattacharya C & Hamilton M, 2014.** Prise en charge de l'infertilité. Pour le MRCOG et au-delà. Presses de l'Université de Cambridge ; 148-155
- Blaus B, 2014.** Medical gallery of Blausen Medical. *Wiki Journal of Medicine* 1, 2002-4436.
- Bloemenkamp KWM & Eikmans M, 2018.** Lower frequency of the HLA-G UTR-4 haplotype in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of reproductive immunology* ; 126, 46-52.
- Bouchot O, Prunet D, Gaschignard N & Buzelin JN, 1999.** Chirurgie de la varicocèle. Résultats sur la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. *Progrès en Urologie* ; 9, 703-706.
- Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Olieric MF, Claeys C, Devaux A, Copin H & Merviel P, 2009.** Épidémiologie du couple infertile. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 38, F3-F7.
- Bungum L, Bungum M, Humaidan P & Andersen CY, 2004.** A strategy for treatment of couples with unexplained infertility who failed to conceive after intrauterine insemination. *Reproductive Bio Medicine* ; 8, 584-589.

**Bydlowski M, 2003.** Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité. ScienceDirect* ; 31, 246-251

### C

**Caillat SZ, 2002.** Génétique du système HLA. Médecine thérapeutique. *JOHN LIBBEY EUROTTEXT* ; 8, 162-166.

**Carosella ED, 2002.** Cellules suppressrices dépendantes de HLA-G. Diverses par nature, fonction et signification. *Hum Immunol* ; 69, 700-707.

**Carosella ED, 2008.** The tolerogenic molecule HLA-G. *Immunol Lett* ; 138,22-24.

**Carosella ED, 2014.** HLA-G. from feto-maternal tolerance to organ acceptance. *Bulletin De L'Academie Nationale De Medecine* ; 198, 801-812.

**Carosella ED, Rouas NFF, Le Roux T, Moreau P & Maoult J, 2015.** HLA-G an immune checkpoint molecule. *Advances in immunology* ; 127, 33-144.

**Castelli EC, Ramalho J, Porto LOP, Lima THA, Felício LP, Sabbagh A & Donadi EA, 2014.** Aperçu de la génétique *HLA-G* fourni par la diversité des haplotypes dans le monde entier. Tolérance immunitaire médiée par HLA-G perspectives passées et nouvelles. *Front. Immunol* ; 5, 476.

**Chaouat G, Petitbarat M, Dubanchet S, Rahmati M & Ledée N, 2010.** Tolerance to the foetal allograft ? *American Journal of Reproductive Immunology* ; 63, 624-636.

**Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD & Hauser R, 2010.** Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility* ; 93, 2222- 2231.

**Check JH, Gandica R, Dietterich C & Lurie D, 2003.** Evaluation of a nonhomogeneous endometrial echo pattern in the midluteal phase as a potential factor associated with unexplained infertility. *Fertil Steril* ; 79, 590-593.

**Chellat D, Rezgoune ML, Mcelreavey K, Kherouatou N, Benbouhadja S, Douadi H, Cherifa B, Abadi N & Satta D. 2013.** First study of microdeletions in the Y chromosome of Algerian infertile men with idiopathic oligo or azoospermia. *Urologia Internationalis* ; 90, 455-459.

**Chennaf A, 2012.** Etude des facteurs limitant la fertilité masculine dans la région de Batna. *Génétique Moléculaire des Populations Humaines* ; 38-50

**Clément P, 2004.** Le Blanc –Mesnil. Infertilité du couple, Bilan essentiel chez l'homme, l'avis du biologiste. *Gynécologie-Obstétrique pratique* ; 164, 8-9.

**Coat C, Perrin A, Talagas M, Tetefort R, Amice J, Valeri A, Braekeleer M & Amice V, 2011.** Azoospermie. Prise en charge et résultats. À propos de 90 cas. *Progrès en Urologie* ; 21, 946-954.

### D

**Daroui MH, 2001.** Exploration cytologique et biochimique dans l'hypo infertilité masculine. *Biochimie appliquée* ; 47-52

**Diallo AB, Bah M, Barry TMO, Diallo MB, Kante D, Cisse OR, Bahm B & Dialo B, 2015.** La varicocèle de l'adulte. Aspects anatomocliniques et résultants thérapeutiques au service d'urologie-andrologie de CHU de Conakry. *African Journal of Urology* ; 21, 137-141.

**Dias FC, Castelli EC, Collares CVA, Moreau P & Donadi EA, 2015.** Le rôle de la molécule HLA-G et des polymorphismes du gène HLA-G dans les tumeurs, l'hépatite virale et les maladies parasitaires. *Frontiers in immunology* ; 10, 3389.

**Dias, FC., Bertol BC, Poras I, SoutoBM, Mendes CT, Castelli EC, Sabbagh A, Rouas FN, Carosella ED, Donadi EA & Moreau P, 2018.** The genetic diversity within the 1.4 kb HLA-G 5' upstream regulatory region moderately impacts on cellular microenvironment responses. *Scientific Reports;Reports* ; 8, 5652.

### E

**Enghelabifar M, Allafan S, Khayatzadeh J, Abadi KS, Nazarabadi MH, Moradi F, Musavifar N, Jalali MD & Mojarrad M, 2014.** Association du polymorphisme maternel d'insertion/délétion de 14 pb dans le gène G de l'antigène leucocytaire d'histocompatibilité avec un échec d'implantation récurrent. *Iran J Reprod Med* ; 12, 641-6.

### F

**Fanchin R, Gallot V, Rouas-Freiss N, Frydman R, Carosella E.D, 2007.** Implication of HLA-G in human embryo implantation. *Hum. Immunol* ; 68, 259-63.

**Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Brown J & Lensen S, 2018.** Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI). A pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *The Lancet* ; 391, 441–450.

**Ferreira, Meissner TB, Tilburgs T & Strominger JL, 2017.** HLA-G. At the Interface of Maternal–Fetal Tolerance. *Trends in Immunology* ; 38, 272-286.

**Forti G, Krausz, Krausz C, Cilotti, Cilotti A & Maggi M, 2003, 2003.** Varicocele and infertility. *Endocrinol Invest*; 26, 564-9.

### G

**Gianni F, Casilla K, 1998.** Évaluation et traitement du couple infertile. *Journal of clinical Endocrinology & Metabolism* ; 83, 4177-4188.

**Gougeon A, 1996.** Regulation of ovarian follicular development in primates. Facts and hypotheses. *Endocrinol Rev* ; 17, 121-55.

**Gunby J, Bissonnette F, Librach C & Cowan L, 2010.** Assisted reproductive technologies (ART) in Canada 2006. Results from the Canadian ART Register. *Fertility and Sterility* ; 93, 2189-2201.

**Gwo J, Fung W C, Shang S L, Ya-Yuan C, Chihuang C & Ching C, 2009.** Phénotype lié à l'apoptose des spermatozoïdes éjaculés chez les patients atteints de varicocèle. Fertilité et stérilité. *Science Direct* ; 91, 831-837.



### H

**Hamamah S & Saliba E, 1999.** Biologie et Médecine de la Reproduction, *Editions Masson* ; 179-181.

**Hamdi R, 2013.** Stérilité et procréation médicalement assistée. Le taux de réussite, en Algérie est proche de celui mondial. *Santé-MAG* ; 19, 75-85.

**Hanssens S, Salzet M & Vinatier D, 2012.** Aspects immunologiques de la grossesse. Recherche dans la littérature des sciences de la vie. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ; 41, 595-611.

**Hardarson T, Landuyt LV & Gayle J, 2012.** Le blastocyste. Human Reproduction. *Oxford University Press* ; 27, i72–i91.

**Hatcher RA, 2004.** Depo-Provera, Injections, Implants, and Progestin-only Pills. In. Hatcher R A et al. *Contraceptive Technology*. *Ardent Media Inc* ; 9, 466.

**Huyghe E, Izard V, Rigot JM, Pariente JL & Tostain J, 2008.** Evaluation de l'homme infertile. Recommandations AFU 2007. *Prog Urol* ; 18, 95-101.

**Hviid TVF, Hylenius S, Rørbye C & Nielsen LG, 2003.** HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. *International Immunology* ; 27, 289-296.

### I

**Imthurna B, Maurer-ME & Stillera R, 2008.** Stérilité et infertilité. Etiologies et investigations. *Cabinet Forum Med Suisse* ; 8, 124–30.

### J

**Johnson LN, Sasson IE, Sammel MD & Dokras A, 2013.** Does intracytoplasmic sperm injection improve the fertilization rate and decrease the total fertilization failure rate in couples with welldefined unexplained infertility. A systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* ; 100, 704-711.

**K**

**Kayem G & Batteux F, 2008.** Immunologie de la grossesse. *La Presse Médicale Science Direct* ; 37, 1612-1619.

**Khoshnood B, Bouvier, Bouvier-Colle MH, Leridon, Leridon H & Blondel B, 2008.** Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 37, 733-747.

**Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML & Levin B, 2007.** Smokin alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod* ; 22, 1175-1185.

**Kolankaya A & Arici A, 2006.** Myomas and assisted reproductive technologies. When and how to act? *Cliniques d'obstétrique et de gynécologie* ; 33, 145-152.

**Kupesic S & Kurjak A, 2002.** Predictors of IVF outcome by three dimensional ulytrasound. *Hum Reprod* ; 17, 950-5.

**L**

**Lansac J & Guerif F, 2005.** AMP. L'assistance médicale à la procréation en pratique. *Elsevier Masson* ; 34, 490-507.

**Larsen MH, Hylenius S, Andersen AMN & Hviid TVF, 2010.** The 3'-untranslated region of the HLA-G gene in relation to pre-eclampsia revisited. *Tissue antigens* ; 75, 253-261.

**Laure Dasinieres, 2020.** Période de fécondité. Calcul pour la connaître différence avec l'ovulation. *Le journal de santé des femmes* ; 9, 22.

**Le Bouteiller P & Tabiasco J, 2006.** Immunologie de la grossesse. Faits nouveaux. *Medecine Science* ; 22, 745—750.

**Lee PA, 2005.** Fertility after cryptorchidism. Epidemiology and other outcome studies. *Urology* ; 66, 427-31.

**Linne Y, 2004.** Effects of obesity on women's reproduction and complication during pregnancy. *Obes Rev* ; 5, 137-143.

**Livera G, Rouiller VF & Habert R, 2002.** Régulations et perturbations des fonctions testiculaires. *MEDECINE/SCIENCES* ; 18, 955-63.

**Lynge NL, Djurisic S & Hviid TV, 2014.** Controlling the immunological crosstalk during conception and pregnancy: HLA-G in reproduction. *Front Immunol* ; 5, 198.

### M

**Macro ORC, and the World Health Organization, 2004.** Infécundité, infertilité et absence d'enfant dans le développement des conuntries. Organisation mondiale de la santé. (DHS Comparative Reports). *Portail régional VHL* ; 9, 56.

**Magali M, Laurent T & Élodie B, 2014.** Nombre d'IVG est stable, mais moins de femme y ont recours population. *Livre de Population* ; 69, 365-398.

**Marieb EN, 1999.** Le système génital, Anatomie et physiologie humaines. *Traduction de la 4ème édition* ; 28, 1038-1085.

**Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S & Thomas AJ, 2007.** Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. Fertility and sterility. *American Society for Reproductive Medicine* ; 88, 639-648.

**Maruo T, Llaves CA, Samoto, Matsuo H, Manalo A S, Ito H & Mochizuki M, 1993.** Expression du facteur de croissance épidermique et de son récepteur dans l'ovaire humain au cours de la croissance folliculaire et de la régression. *Endocrinology* ; 132, 924-931.

**Mascarenhas MN, Cheung H, Mathers CD & Stevens GA, 2012.** Measuring infertility in populations. Constructing a standard definition for use with demographic and reproductive health surveys. *Population Health Metrics* ; 10, 1-170.

**Massin N, Durnerin CI, & Hugues JN, 2004.** Insémination intra-utérine. Ovulation spontanée ou médicalisée ? *Gynécologie obstétrique & fertilité* ; 32, 898--903.

**Maya NM, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S & Stevens GA, 2012.** Tendances nationales, régionales de l'infertilité. Analyse systématique de 277 enquêtes de santé. *PLoS Med* ; 9, 90-96.

**Meinardi JR, Middeldorp S, Kamp PJ, Koopman MM, Pampus VEC & Hamulyak K, 1999.** Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern. Med* ; 130, 736-39.

**Mesdag V, Salzet M & Vinatier D, 2014.** Le trophoblaste. Chef d'orchestre de la tolérance immunologique maternelle. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ; 43, 657-670.

**Meuleman T, Drabbels J, van Lith JM, Dekkers OM, Rozemuller E, Cretu MS, Claas FHJ, Bloemenkamp KWM & Eikmans M, 2018.** Lower frequency of the HLA-G UTR-4 haplotype in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of reproductive immunology* ; 126, 46-52.

**Mohanty R & Das PK, 2010.** A search for operation of Natural selection in ABO blood Groups. Evidences from four Ethnic Groups of Orissa. *Anthropologist* ; 12, 1-11.

**Monti M, Lupoli R, Fernandez LMS, Dario MN & Cirillo F, 2019.** Association of human leukocyte antigen-G 14 bp polymorphism with recurrent pregnancy loss in European countries. A meta-analysis of literature studies. Fertility and sterility. *American Society for Reproductive Medicine* ; 112, 577-585.

**Mor G & Abrahams VM, 2017.** The immunology of pregnancy. Creasy R, Resnik R, Iams J, *et al.*, editors. Maternal-fetal medicine. 7<sup>e</sup> édition. Elsevier. *Médecine obstétricale* ; 5, 88--89.

## N

**Nahum GG, 1998.** Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes ? *J Reprod Med* ; 43, 877-87.

**Naji A, Rond S, Durrbach A, Krawice IR, Creput C, Daouya M, Caumartin J, Maoult J, Carosella ED & Rouas FN, 2007.** CD3+CD4<sup>low</sup> and CD3+CD8<sup>low</sup> are induced by HLA-G. Novel human peripheral blood suppressor T-cell subsets involved in transplant acceptance. *Blood* ; 110, 3936-3948.

**Nazzal N, 2002.** Approche biologique et thérapeutique d'infertilité masculine. *Thèse de doctorat en médecine*. 57-69

**Nelson AL, 2004.** Menstrual Problems and Common Gynecologic Concerns. Hatcher RA, et al., Contraceptive Technology. *Arden Media Inc* ; 18, 137.

**Nowak I, Wilczyńska K, Radwan P, Wiśniewski A, Krasiński R, Radwan M, Jacek R, Malinowski A & Kuśnierczyk P, 2020.** Association du taux plasmatique soluble de HLA-G et du polymorphisme génétique *HLA-G* avec l'issue de la grossesse des patientes subissant un transfert d'embryons de fécondation *in vitro*. *Frontiers in Immunology* ; 10, 5-16.

### O

**Océane R, 2022.** Sperme. Définition, composition, allergie. Fiches sexo-gynécoSexualité. *Le journal de santé des femmes* ; 9, 25-30

**Onno M, Pangault C, Le Fric G, Guilloux V, André P & Fauchet R, 2000.** Modulation de l'expression des antigènes HLA-G par le cytomégalovirus humain. Induction spécifique dans les macrophages activés hébergeant une infection à cytomégalovirus humain. *The Journal of Immunology* ; 164, 6426-6434.

**Ounis R, 2014.** Les anomalies morphologiques responsables des infertilités masculines. *Aspect épidémiologique et génétique*. 62-68.

### P

**Palmer NO, Bakos HW, Fullston T & Lane M, 2012.** Impact de l'obésité sur la fertilité masculine, la fonction du sperme et la composition moléculaire. Spermatogenèse. *journals spermatogenesis* ; 2, 253-263.

**Panloup MP, Boucret L, Barca CJM, Dumas DV, Ferré HV & Morinière C, 2016.** Ovarian ageing : the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum Reprod Update* ; 22, 725-43.

**Pla A & Beaumel C, 2009.** Bilan démographique. Deux pacs pour trois mariages. *Insee-Première* ; 10, 1276.

**Poncelet C & Aissaoui F, 2007.** Malformations utérines et reproduction. *Gynecol Obstet Fertil* ; 35, 821-825.

**Porst H, Montorsi F & Rosen R C, 2007.** The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey. Prevalence, Comorbidities and Professional Help-Seeking. *Eur Urol* ; 51, 816-823.

### Q

**Quaas A & Dokras A, 2008.** Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Rev ObstetGynecol* ; 1, 69-76.

### R

**Rackow BW & A rici A, 2005.** Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? *Curr Opin Obstet Gynecol* ; 17, 225–31.

**Raga F, Bauset C & Remohi J, 1997.** Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod* ; 12, 2277-81.

**Rama RGA, Kumari SG, Krishna KM, Prakash GJ & Madan K, 2006.** Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* ; 274, 160-164.

**Richard A, Ashley M & Lucy G, 2008.** Un regard critique sur HLA-G. *tendance en immunologie* ; 29, 313-321.

**Richlin S, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA & Parthasarathy S, 2002.** Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps. Implications and implantation. *Hum Reprod* ; 17, 2742-2747.

**Rizzo R, Andersen AS & Lassen MR, 2009.** Soluble human leukocyte antigen-G isoforms in maternal plasma in early and late pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology* ; 62, 320-338.

**Robertson SA, Petroff MG, Shunt J, 2015.** Embryotoxic Cytokines-Potential Roles In Embryo Loss And Fetal Programming. *Immunology of Pregnancy. Reprod Immunol* ; 125, 80-88.

**Rousseau P, Mouillot G, Marcou C, Carosella ED & Moreau P, 2003.** The 14 bp Deletion-Insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. *Human Immunology* ; 64, 1005-1010.

### S

**Sadeghi M, 2015.** L'infertilité inexpliquée. Sujet controversé dans la prise en charge des couples infertiles. *Journal Reprod Infertile* ; 16, 1-2.

**Samaha M, Ali H, Nehad M, Fayek E & Gehan S, 2006.** Risk factors for primary and secondary female infertility in Alexandria. A hospital based case control study. *Journal Med Res Inst* ; 27, 255-256.

**Sarfati J, Young J & Maitre CS, 2010.** Obésité et fertilité de la femme. *Annales d'endocrinologie. E M Consulte* ; 71, 49-53.

**Schlesinger MH, Willets IF & Nagler HM, 1994.** Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol Clin North Am* ; 21, 517-29.

**Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeffer J, Eustache F, Sifer C, zernichow SC & Levy R, 2012.** Paramètres de sperme et fertilité masculine après une chirurgie bariatrique: série de trois cas. *Reprod Biomed Online* ; 24, 206-210.

**Simpson WL & Beitia LG, 2006.** Mester J. Hysterosalpingography. A reemerging study. *Radiographics* ; 26, 419-31.

**Siregar G, 2013.** When Myoma Causes Infertility. *Journal of Natural Sciences Research* ; 3, 4--6.

**Speroff L, Glass RH & Kase NG, 1999.** Clinical Gynecology Endocrinology and infertility. Sixth Edition. Lippincott & Wilkins. *Opin Obstet Gynecol* ; 17, 225–231.

### T

**Théry M, Racine V, Piel M, Pépin A, Dimitrov A, Chen Y & Sibarita JB, 2006.** L'anisotropie du microenvironnement adhésif cellulaire régit l'organisation interne des cellules et l'orientation de la polarité. *Académie nationale des sciences* ; 103, 19771-19776.

**Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B & Lansac J, 1991.** Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* ; 6, 811-16.

**Tong M & Abrahams VM, 2020.** Immunology of the Placenta. *Obstetrics and Gynecology Clinics. Pub Med* ; 47, 49-63.

**Tournaye, H., Verheyen, G & Albano C, 2002.** Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization. A randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Fertility and sterility. ScienceDirect* ; 78, 1030-1037.

**Troiano RN & Carthy MSM, 2004.** Mullerian duct anomalies. Imaging and clinical issues. *Radiology* ; 233, 19-34.

### V

**Vilain A, Fresson J & Rey S, 2021.** Stabilité de la mortalité périnatale entre 2014 et 2019. *Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES)* ; 8, 2-6.

### W

**Wagner L, 2004.** Fertilité de l'homme vieillissant. *Progrès en urologie* ; 14, 577-82.

**Wallace WHB & Kelsey TW, 2010.** Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. Vitzthum VJ, directeur. *Journal Pone ONE* ; 5, 8772.

**WatreLOT A, 1999.** Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* ; 14, 707-11.



**Wheater PR, Young B & Heath JW, 2001.** L'appareil génital féminin. Histologie fonctionnelle. *De Boeck et Larcier* ; 19, 341-71.

### X

**Xu X, Zhou Y & Wei H, 2020.** Roles of HLA-G in the Maternal –Fetal I, Microenvironment materno-fœtal. *Frontiers in Immunology* ; 11, 592-610.

### Y

**Yamoto M, Shima K & Nakano R, 1992.** Gonadotropin receptors in human ovarian follicles and corpora lutea through the menstrual cycle. *Horm Res* ; 37, 5-11.

### Z

**Zeghib F, 2009.** Les infertilités masculines. *Étude cytologique et biochimique*. 57-60.

**Zhu Y, Huo Z, Lai J & Li S, 2010.** Case–Control Study of a HLA-G 14-bp Insertion-Deletion Polymorphism in Women with Recurrent Miscarriages. *Scandinavian. journalJournal of immunology* ; 71, 52-54.

**Zidi I, Ben Yahia H, Bortolotti D, Mouelhi L, Laaribi AB, 2015.** Association between sHLA-G and HLA-G 14-bp deletion/insertion polymorphism in Crohn's disease. *Int Immunol* ; 27, 289-96.



**Annexes**

# ANNEXE I

Paramètres du spermogramme

**Normes de l'OMS** (Organisation mondiale de la santé) : (1999 puis mai 2010)

Les normes de l'OMS - 2010 (5° percentile et 95 % intervalle de confiance) ont été déterminées après l'analyse de 4500 éjaculats prélevés dans 14 pays, 4 continents, depuis 1990, chez des hommes dont la conjointe est devenue enceinte après moins d'un an de rapports sexuels non protégés.

Auteur : Dr Aly Abbara

Mise à jour : 3 Décembre, 2010

Normes OMS	Définitions de l'anomalie	Seuil correspondant à une baisse de fécondité		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Volume du sperme :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OMS-1999 : <math>\geq 2</math> ml</li> <li>○ OMS-2010 : <math>\geq 1,5</math> ml (1,4 - 1,7)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'abstinence entre 2 et 8 jours.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 : <math>&lt; 2</math> ml = <u>hypospermie</u></li> <li>• OMS-2010 : <math>&lt; 1,5</math> ml = hypospermie</li> <li>• <math>&gt; 6</math> ml : <u>hyperspermie</u></li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Numération des spermatozoïdes (par ml):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OMS-1999 : <math>&gt; 20</math> millions/ml</li> <li>○ OMS-2010 : <math>\geq 15</math> millions/ml (12 - 16)</li> </ul> </li> <li>Numération des spermatozoïdes (par éjaculat):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OMS-1999 : <math>&gt; 40</math> millions</li> <li>○ OMS-2010 : <math>&gt; 39</math> millions (33 - 46)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : <u>azoospermie</u></li> <li>• OMS-1999 : <math>\leq 20</math> millions/ml = <u>oligospermie</u></li> <li>• OMS-2010 : <math>\leq 15</math> millions/ml = <u>oligospermie</u></li> <li>• <math>&gt; 200</math> millions/ml : <u>polyspermie</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 5</math> millions/ml</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mobilité des spermatozoïdes à la première heure après l'éjaculation.</li> <li>classement :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grade (a) : mobilité en trajet fléchant rapide (<math>&gt; 25 \mu\text{m/s}</math>)</li> <li>- Grade (b) : mobilité lente et progressive (<math>5-25 \mu\text{m/s}</math>).</li> <li>- Grade (c) : mobilité sur place.</li> <li>- Grade (d) = immobilisé</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité progressive (de type a+b) des spermatozoïdes : <math>\geq 50</math> %</li> </ul> </li> <li>• OMS-2010               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité progressive de type a+b) des spermatozoïdes : <math>\geq 32</math> % (31 à 34) (ou <math>\geq 30</math> %)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 : <math>&lt; 50</math> %</li> <li>• OMS-2010 : <math>&lt; 32</math> % (ou <math>&lt; 30</math> %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>asthénospermie</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 à 30 %</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité type (a) des spermatozoïdes : <math>\geq 25</math> %</li> </ul> </li> <li>• OMS-2010               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité de type (a) des spermatozoïdes : non précisé</li> <li>- Mobilité de type (a+b+c) des spermatozoïdes : <math>\geq 40</math> % (38 - 42)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 : type (a) : <math>&lt; 25</math> %</li> <li>• OMS-2010 : type (a+b+c) <math>&lt; 40</math> %</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mobilité à la quatrième heure après l'éjaculation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute de mobilité inférieure à 50 % comparativement aux chiffres de la première heure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute de mobilité supérieure à 50 %</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>Morphologie normale des spermatozoïdes :  OMS-1999 : <math>\geq 30</math> % (selon la classification David)  OMS-2010 : <math>\geq 4</math> % (3,0 - 4,0)  (se rapproche de la classification Kruger)  Ou : <math>\geq 15</math> % (selon la classification de David modifiée par Auger et Eustache).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OMS-1999 (classification David) :  <math>&lt; 30\%</math> = <u>tératospermie</u></li> <li>OMS-2010 : <math>&lt; 4</math> % = tératospermie  (se rapproche de la classification Kruger)  Ou : <math>&lt; 15</math> % (selon la classification de David modifiée par Auger et Eustache).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>&lt; 4</math> %</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucocytes <math>&lt; 1</math> million/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt; 1</math> million/ml : <u>leucospermie</u></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>pH : <ul style="list-style-type: none"> <li>OMS-1991 : entre 7,2 et 8</li> <li>OMS-2010 : <u>non précisé</u></li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitalité des spermatozoïdes : <ul style="list-style-type: none"> <li>OMS-1999 : <math>\geq 60</math> %.</li> <li>OMS-2010 : <math>\geq 58</math> % (55 - 63)</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>D'autres valeurs normales (consensus) : <ul style="list-style-type: none"> <li>pH : <math>\geq 7,2</math></li> <li>MAR test (anticorps anti spermatozoïdes de type IgA, IgG, IgM fixés sur les spermatozoïdes) : <math>&lt; 50</math> %.</li> <li>Immunobead test (motile spermatozoa with bound particules) (ou spermatozoïde mobile avec anticorps antispermatozoïde) : <math>&lt; 50</math> %</li> <li>Peroxydase-positives leucocytes : <math>&lt; (1,0)</math> (million/ml).</li> <li>Fructose séminale : <math>\geq (13)</math> <math>\mu\text{mol/éjaculat}</math></li> <li>Phosphatase acide séminale : <math>\geq 200</math> U/éjaculat.</li> <li>Acide citrique séminale : <math>\geq 52</math> <math>\mu\text{mol/éjaculat}</math>.</li> <li>Zinc séminale : <math>\geq (2,4)</math> <math>\mu\text{mol/éjaculat}</math></li> <li>Séminale neutral glucosidase : <math>\geq (20)</math> mU/éjaculat</li> <li>L-carnitine séminale : 0.8-2.9 <math>\mu\text{mol/éjaculat}</math></li> </ul> </li> </ul>		

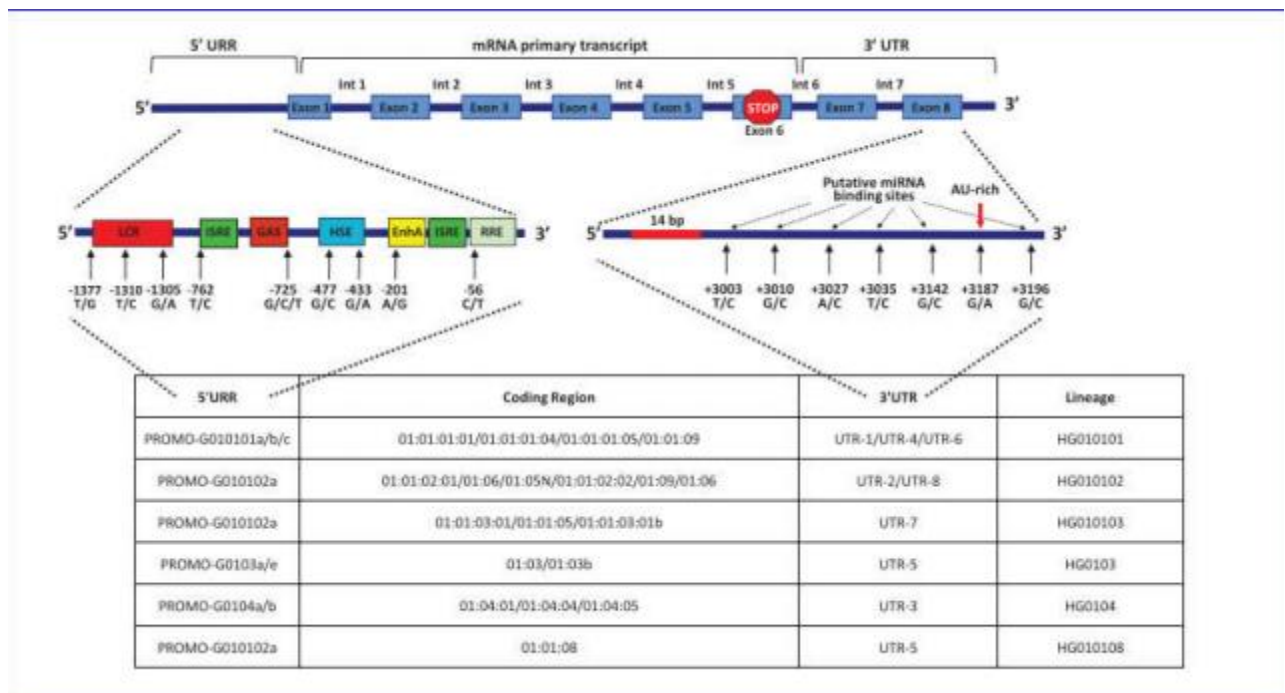
Références :

Remarques du Dr PFEFFER Jérôme, expert Spermionet, membre de CTA COFRAC Biologie de la reproduction. (28/11/2010). SKIADA Thérèse, soirée scientifique - 22 juin 2010 - Paris.

J. Lornage. Gynécologie-Obstétrique pratique ; N° 144, avril 2002 ; page : 10

P.Clément. Le Blanc -Mesnil : Infertilité du couple, Bilan essentiel chez l'homme, l'avis du biologiste. Gynécologie-Obstétrique pratique ; N° 164, avril 2004 ; page : 8-9

## ANNEXE II



### Les haplotypes HLA-G les plus fréquents (Castelli,2014).

Les Polymorphismes les plus réponsues dans la région régulatrice en amont 5UR (URR) et de la région non traduite 3' (UTR) sont indiqués. Les sites de variation peuvent s'organiser en un nombre limité de combinaisons nommées comme suit : les haplotypes au 5'URR sont nommés PROMO-X ; les variations dans la région codante sont appelées allèles HLA-G ; les haplotypes au 3'UTR sont nommés UTR-X ; combinaisons du 5'URR et du 3'UTR. leshaplotypes génèrent des lignées nommées HG-X. LCR : région de contrôle du locus ; ISRE : élément de réponse stimulé par l'interféron; GAS : interféron gamma activé placer; HSE : élément de choc thermique ; EnhA, amplificateur A; RRE, élément de réponse Ras.



## 2 / Fiche de renseignements : La femme

### 2 - 1 / Antécédents familiaux :

Infertilité primaire: Oui  Non  je ne sais pas

Infertilité secondaire: Oui  Non  je ne sais pas

SAPL Oui  Non  je ne sais pas

SOPK Oui  Non  je ne sais pas

Avortements spontanés: Oui  Non  je ne sais pas

Ménopause précoce: Oui ... Non  je ne sais pas

Cancer du sein: Oui  Non  je ne sais pas

Pathologie thromboembolique: Oui  Non  je ne sais pas

Autres ATCD: Oui  Non  je ne sais pas

### 2 - 2/ Antécédents personnels

#### ATCD médicaux

SOPK Malformations congénitales SAPL Endométriose

Infertilité tubaire Troubles de l'ovulation Tuberculose

Infections du post-partum ou du post-abortum „ Fibromes ou polypes

Infections après manipulations endo-utérines Dysthyroïdie

Stérilité idiopathique Maladies sexuellement transmissibles

Maladies inflammatoires pelviennes: salpingites →

#### ATCD chirurgicaux

Appendicectomie Plasties tubaires

Hystéroscopie Kystéctomie ovariennes

Cœlioscopie Chirurgie du col: conisation, laser Autres interventions abdominales

## 2 - 3/ Examen clinique

### ➤ Histoire menstruelle

- A quel âge avez-vous eu vos premières règles ? ..... ans.
- Le cycle = .....jours
- Quelle est la durée de vos règles ? ..... Jours
- En vue d'augmenter vos chances d'avoir un enfant, privilégiez-vous une période de

vos cycles pour avoir des rapports sexuels ? <input type="checkbox"/> Hirsutisme <input type="checkbox"/> Acné	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
---	------------------------------	------------------------------

- Autres.....

### ➤ Grossesses antérieures

- L'année.....

<input type="checkbox"/> Accouchement prématuré	<input type="checkbox"/> Accouchement à terme	<input type="checkbox"/> Interruption volontaire
de grossesse	<input type="checkbox"/> Fausse couche (en précisant si c'était le partenaire actuel).	

Autres.....

## 2 - 4/ Examens para clinique

### 2 - 4 – 1 / Biologique

- FSH
- LH
- AMH
- Progestérone
- Prolactine
- Œstradiol
- TSH
- T4
- T3
- Hémoglobine (Hb)

### 2 – 4 – 2 / Examens complémentaire

- Echographie pelvienne:.....
  - Hystérosalpingographie (examen des trompes et de l'utérus):.....
  - Examen de la glaire cervicale (Test post-coïtal de Hühner) TPC
  - Frottis vaginal:.....
- Remarque : .....
- .....
- .....



### 3 / Fiche de renseignements : L'homme

1. Avez-vous déjà eu des enfants avec une autre femme ? Si oui, combien et quand ?

#### 3 – 1 / Antécédents familiaux

- Infertilité primaire : Oui  ..... Non  je ne sais pas
- Infertilité secondaire : Oui  ..... Non  je ne sais pas
- Consanguinité: Oui  ..... Non  je ne sais pas
- Infertilité chez les parents et/ou frères et sœurs : Oui  ..... Non  je ne sais pas
- Malformations fœtales : Oui  ..... Non  je ne sais pas
- Autres ATCD : Oui  ..... Non

#### 3 – 2 / Antécédents personnels

##### ➤ ATCD médicaux :

- Hypogonadisme                       Ectopie testiculaire                       Varicocèles
- Troubles de l'érection                       Diabète                       Hypertension
- Oreillon                       Traumatisme testiculaire                       Problèmes dentaires
- Maladies sexuellement transmissibles
- Epididymite     prostatite     urétrite     cystite                       Stérilité idiopathique
- Antécédents carcinologiques avec radiothérapie ou chimiothérapie

##### ➤ ATCD chirurgicaux

- Chirurgie pour une torsion du testicule.                       Chirurgie pour une hernie inguinale
- Chirurgie au niveau du scrotum.                       Chirurgie pour faire descendre un testicule.
- Opérations prostatiques     vésicales    urétrales.                       Orchidectomie
- Autres interventions abdominales.

#### 3 – 3 / Examen clinique

- Pilosité     Hypoandrisme hypospadias     Infection du méat                       Gynécomastie
- Cicatrices de gestes chirurgicaux (plis inguinaux, scrotum)                       Une varicocèle
- Aspect gynoïde                       Eunuchoïde.

#### 3 - 4/ Examens para clinique : Spermogramme

Volume (ml)	NB de SPZ (millions/ml)	Vitalité (%)	Mobilité (%)	Morphologie (%)	Classification



# **Résumés**

## Résumé

L'infertilité est l'incapacité de tomber enceinte après un an ou plus de mariage. L'exploration d'un couple infertile est pluridimensionnelle, elle prend en compte des notions variées : culturelles, sociologiques, psychologiques, physiologiques et pathologiques.

Les questions clé de l'infertilité se concentrent sur cinq pôles : sexualité (le couple a-t-il des rapports), ovulation (sa qualité) anatomique (les voies génitales féminines), spermatique (les paramètres du sperme), fécondation (y a t'il rencontre des gamètes), et génétique. Ces dernières années, une attention particulière a été portée au gène *HLA-G*.

**L'objectif** de notre étude était de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et physiques des couples infertiles et d'évaluer l'implication du gène HLA G dans l'infertilité du couple.

**Méthode** : Sur un total de 50 couples infertiles, 30 couples ayant participé à cette étude. Nous avons utilisé le questionnaire, de chaque patient, pour calculer et analyser les données épidémiologiques, biologiques et cliniques.

**Résultats** : L'âge moyen des hommes est de 38,13 alors que l'âge moyen des femmes 33,43. Dans notre population, 70% des cas présentent une infertilité primaire, 26,70% présentent une infertilité primo-secondaire et 3,30% souffre d'une infertilité secondaire.

La répartition de notre population d'étude révèle que 50% des hommes et 40% des femmes se situe dans la catégorie du surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 > \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Selon les résultats de spermogramme, 50% des hommes infertiles présentent des anomalies spermatique dont la majorité l'asthénospermie est l'anomalie la plus fréquence (20 %).

Chez les femmes infertiles, le syndrome OPK est le plus fréquent avec 13%.

**Conclusion** : Dans notre échantillon d'étude, les facteurs épidémiologiques, qui peuvent liés avec l'infertilité des couples, ayant une fréquence importante avec le surpoids, l'asthénospermie et l'OPK. Des études ultérieures sur les facteurs de risques impliqués dans l'infertilité des couples seront nécessaires afin de mieux comprendre le rôle de ces facteurs dans l'infertilité, ainsi des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact du gène *HLA-G*.

## ملخص

العقم هو عدم القدرة على الحمل بعد عام أو أكثر من الزواج. إن استكشاف الزوجين المصابين بالعقم متعدد الأبعاد، ويأخذ في الاعتبار مفاهيم مختلفة: ثقافية، واجتماعية، ونفسية، وفيزيولوجية، ومرضية. تركز الأسئلة الرئيسية المتعلقة بالعقم على خمسة أقطاب: الجنس (هل يمارس الزوجان الجماع)، والإباضة (نوعيتها)، والتشريحية (الجهاز التناسلي الأنثوي)، والحيوانات المنوية (معايير الحيوانات المنوية)، والتخصيب (بما في ذلك هل تتوافق مع الأمشاج)، وعلم الوراثة. في السنوات الأخيرة، تم إيلاء اهتمام خاص لموتة HLA-G.

كان الهدف من دراستنا هو تحديد الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية والفيزيائية للأزواج المصابين بالعقم ولتقييم مدى تورط جين HLA G في عقم الزوجين. **الطريقة:** من إجمالي 50 زوجًا يعانون من العقم، شارك 30 زوجًا في هذه الدراسة. استخدمنا الاستبيان لكل مريض لحساب وتحليل المعطيات الوبائية والبيولوجية والسريرية. **النتائج:** متوسط عمر الرجال 38.13 بينما متوسط عمر النساء 33.43. في مجتمعنا، يعاني 70٪ من الحالات من العقم الأولي، و26.70٪ يعانون من العقم الأولي-الثانوي و3.30٪ يعانون من العقم الثانوي. يكشف توزيع مجتمع الدراسة أن 50٪ من الرجال و40٪ من النساء يقعون في فئة الوزن الزائد (25 كجم / م<sup>2</sup> < مؤشر كتلة الجسم > 30 كجم / م<sup>2</sup>).

وفقًا لنتائج فحص الحيوانات المنوية، فإن 50٪ من الرجال المصابين بالعقم يعانون من تشوهات في الحيوانات المنوية، ومعظمها يكون وهن النطاف هو الشذوذ الأكثر شيوعًا (20٪). في النساء المصابات بالعقم، متلازمة OPK هي الأكثر شيوعًا بنسبة 13 ٪. **الخلاصة:** في عينة دراستنا، العوامل الوبائية، والتي يمكن ربطها بالعقم عند الأزواج، لها تواتر كبير مع زيادة الوزن، وهن النطاف، وOPK. سيكون من الضروري إجراء مزيد من الدراسات حول عوامل الخطر التي ينطوي عليها عقم الأزواج من أجل فهم دور هذه العوامل في العقم بشكل أفضل، وبالتالي يجب إجراء دراسات جزيئية على نطاق واسع لتوضيح تأثير مورثة HLA-G.

## Summary

Infertility is the inability to get pregnant after a year or more of marriage. The exploration of an infertile couple is multidimensional, it takes into account various notions: cultural, sociological, psychological, physiological and pathological.

The key questions of infertility focus on five poles: sexuality (does the couple have intercourse), ovulation (its quality), anatomical (female genital tract), spermatic (sperm parameters), fertilization (including does it meet gametes), and genetics. In recent years, particular attention has been paid to the HLA-G gene.

The objective of our study was to specify the epidemiological, clinical, biological and physical characteristics of infertile couples and to assess the involvement of the HLA G gene in the couple's infertility.

**Method:** Out of a total of 50 infertile couples, 30 couples participated in this study. We used the questionnaire, of each patient, to calculate and analyze the epidemiological, biological and clinical data.

**Results:** The average age of men is 38.13 while the average age of women is 33.43. In our population, 70% of cases present primary infertility, 26.70% present primary-secondary infertility and 3.30% suffer from secondary infertility.

The distribution of our study population reveals that 50% of men and 40% of women fall into the overweight category ( $25 \text{ kg/m}^2 > \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ).

According to the spermogram results, 50% of infertile men have sperm abnormalities, the majority of which asthenospermia is the most frequent anomaly (20%).

In infertile women, OPK syndrome is the most common with 13%.

**Conclusion:** In our study sample, the epidemiological factors, which can be linked with the infertility of couples, having a significant frequency with overweight, asthenospermia and OPK. Further studies on the risk factors involved in the infertility of couples will be necessary in order to better understand the role of these factors in infertility, thus larger scale molecular studies must be carried out to clarify the impact of the HLA gene. -G.

Année universitaire : 2021 – 2022.	<p align="right"><b>Présenté par : ZOUAOUI Nesrine</b>  DEBBACHE Iness  BOUROUH Yasser</p>
------------------------------------	--

## **Implication du gène HLA G dans l'infertilité du couple : Étude bibliographique et statistique**

**Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

### **Résumé**

L'infertilité est l'incapacité de tomber enceinte après un an ou plus de mariage. L'exploration d'un couple infertile est pluridimensionnelle, elle prend en compte des notions variées : culturelles, sociologiques, psychologiques, physiologiques et pathologiques.

Les questions clé de l'infertilité se concentrent sur cinq pôles : sexualité (le couple a-t-il des rapports), ovulation (sa qualité) anatomique (les voies génitales féminines), spermatique (les paramètres du sperme), fécondation (y a t'il rencontre des gamètes), et génétique. Ces dernières années, une attention particulière a été portée au gène *HLA-G*.

**L'objectif** de notre étude était de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et physiques des couples infertiles et d'évaluer l'implication du gène HLA G dans l'infertilité du couple.

**Méthode :** Sur un total de 50 couples infertiles, 30 couples ayant participé à cette étude. Nous avons utilisé le questionnaire, de chaque patient, pour calculer et analyser les données épidémiologiques, biologiques et cliniques.

**Résultats :** L'âge moyen des hommes est de 38,13 alors que l'âge moyen des femmes 33,43. Dans notre population, 70% des cas présentent une infertilité primaire, 26,70% présentent une infertilité primo-secondaire et 3,30% souffre d'une infertilité secondaire. La répartition de notre population d'étude révèle que 50% des hommes et 40% des femmes se situe dans la catégorie du surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 > \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Selon les résultats de spermogramme, 50% des hommes infertiles présentent des anomalies spermatique dont la majorité l'asthénospermie est l'anomalie la plus fréquence (20 %).

Chez les femmes infertiles, le syndrome OPK est le plus fréquent avec 13%.

**Conclusion :** Dans notre échantillon d'étude, les facteurs épidémiologiques, qui peuvent liés avec l'infertilité des couples, ayant une fréquence importante avec le surpoids, l'asthénospermie et l'OPK. Des études ultérieures sur les facteurs de risques impliqués dans l'infertilité des couples seront nécessaires afin de mieux comprendre le rôle de ces facteurs dans l'infertilité, ainsi des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact du gène *HLA-G*.

**Mots-clés :** HLA G, infertilité du couple, système majeur d'Histocompatibilité (HLA), grossesse.

**Laboratoires de recherche :** Laboratoire de biologie et génétique moléculaire

**Encadreur :** Dr DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaïd, Batna 2).

**Examineur 1 :** Pr CHELLAT-REZGOUNE Djalila (Prof - UFM, Constantine 1).

**Examineur 2 :** Dr SEDRATI- ZAAF Khadidja (MCB - UFM, Constantine 1).