

**MINISTERE DE L'EDUCATION
NATIONALE**

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto - Stomatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2005-2006

N°...../

Thèse

FAUSSES COUCHES SPONTANÉES A REPÉTITION A L'HOPITAL MERE- ENFANT « LE Luxembourg » ET A LA CLINIQUE « FARAKO »

Présentée et soutenue publiquement le/...../2006

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par

Mr : Alou DIABY

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ÉTAT)**

Jury

PRESIDENT :

Professeur Anatole

TOUNKARA

MEMBRES :

Docteur Mahamadou

TRAORE

CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur El Hadj Seydou DIARRA

DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Mamadou TRAORE

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2005-2006

ADMINISTRATION

DOYEN:

Anatole TOUNKARA

Professeur

1^{er} ASSESSEUR:

Drissa DIALLO

MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

2^{ème} ASSESSEUR:

Sékou SIDIBE

MAITRE DE CONFERENCES

SECRETARE PRINCIPAL: **Yénimegue Albert DEMBELE**

Professeur

AGENT COMPTABLE:

Mme COULIBALY Fatoumata TALL

CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA

Ophtalmologie

Mr Bocar SALL

Orthopédie – Traumatologie - Secourisme

Mr Souleymane SANGARE

Pneumo-phthisiologie

Mr Yaya FOFANA

Hématologie

Mr Mamadou L. TRAORE

Chirurgie Générale

Mr Balla COULIBALY

Pédiatrie

Mr Mamadou DEMBELE

Chirurgie Générale

Mr Mamadou KOUMARE

Pharmacognosie

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Médecine interne

Mr Aly GUINDO

Gastro-entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

▪ D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE

Chirurgie Générale

Mr Sambou SOUMARE

Chirurgie Générale

Mr Abdou Alassane TOURE

Orthopédie - Traumatologie, **Chef de D.E.R.**

Mr Kalilou OUATTARA

Urologie

Mr Amadou DOLO

Gynéco-Obstétrique

Mr Alhousseini Ag MOHAMED

ORL

Mme SY Assitan SOW

Gynéco-Obstétrique

Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique

Mr Abdoulaye DIALLO

Anesthésie-Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO

Ophtalmologie

Mr Djibril SANGARE

Chirurgie Générale

Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP

Chirurgie Générale

Mr Gangaly DIALLO

Chirurgie Viscérale

Mr Mamadou TRAORE

Gynéco-Obstétrique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/ Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynécologie/ Obstétrique

▪ D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie - Chef de D.E.R.
Mr Bakary M. Cisse	Biochimie
Mr Abdrahamane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie

3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou KONE	Physiologie
-----------------	-------------

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAÏGA

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie – Biologie Animale
Bactériologie – Virologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheick Bougadari TRAORE
Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou Baby
Mr Mahamadou A Théra

Biochimie
Biophysique
Biologie
Immunologie
Bactériologie/ Virologie
Anatomie pathologie
Chimie Organique
Hématologie
Parasitologie

5. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO
Mr Guimogo DOLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Djbril SANGARE
Mr Mouctar DIALLO
Mr Boubacar TRAORE
Mr Bocary Y Sacko

Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Entomologie-Moléculaire Médicale
Biologie/ Parasitologie
Immunologie
Biochimie

▪ D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAÏGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Somita KEITA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie- **Chef de D.E.R.**
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie-Hépatologie
Dermato-Léprologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE
Mr Sahare FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO

Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-entérologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K Minta	Maladies Infectieuses

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou B. CISSE	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme Diarra Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-gastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Soukalo DAO	Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar Guinto	Neurologie

▪ D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Drissa DIALLO	Matières médicales
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boukassoum Haidara	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE	Chimie analytique
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique
Mne Rokia SANOGO	Pharmacognosie

5. ASSISTANTS

Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique Chef de D.E.R
---------------------	-------------------------------------

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAÏGA Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique

Mr Adama DIAWARA Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique

Mr Massambou SACKO Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie

Mr Oumar THIERO Biostatistique

▪ CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie-Organique

▪ ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie

Dédicaces et remerciements

Je dédie ce travail :

- A l'éternel, mon dieu : créateur de la terre et des cieux qui a permis que ces jours arrivent, et son prophète Mohamed (paix et salut sur lui)
- A mon père Bâ saka Diaby ; ce travail est le fruit de la bonne éducation et des sages conseils que nous avons reçu de vous. Ce travail est le vôtre.
- A mes mères NANA TOURE, ASTAN WATTARA, NANA TRAORE, vous avez été le support de ma vie. S'il existe un paradis sur terre mon seul souci est de vous l'offrir.
- A mon tonton DIANGO CISSE, votre soutien et votre compréhension me n'ont jamais fait défaut.
- A mon tonton feu EL'HADJ SORY DIABY qui m'a accueilli à bras ouvert dès mon arrivé à Bamako et qui aura tout fait par ses sages conseils pour que je réussisse. Chose que je n'oublierais jamais.
- A mes tontons EL'HADJ ABOUBACAR DIABY, EL' HADJ ABDOULAYE IBN SIBY
Ce travail est l'aboutissement de plusieurs années d'éducation. Votre soutien moral et matériel a été constant. Soyez rassurer de ma profonde gratitude.
- A mes frères et sœurs : kélétiqi Diaby ; Mahamadou bagayoko (PASCAL), Boubacar Diaby, Mamadou Diaby, Ousmane Diaby, Sékou Diaby, Issa Diaby, Djénéba Diaby, Awa Diaby, Mustapha Diaby, Ladj Cissé, Bintou Cissé (COUCOU)
Votre soutien moral et matériel ne n'a pas fait défaut. Sachez que vous pouvez compter sur moi n'importe où et n'importe quand.

- A ma chérie DAFFA DIOP, celle qui m'a tout donné durant ses années longues et difficiles. Je suis redevable à toi ma chérie.

Trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Remerciements

Mes sincères remerciements vont :

- A tout le personnel de l'hôpital mère enfant le Luxembourg et La clinique du farako.

Ce travail certes modeste n'aurait pas pu voir le jour sans soutien moral matériel et technique. Soyer en tous remercié et veuillez pardonner l'homme plein d'histoire que nous sommes.

A vos différents services nos souhaitons plein succès.

- A tous mes amis Nagna Goita, Abdoulaye Sanogo, Béchir Sanogo, Cheick hamala Doumbia

Durant ces années d'internat, vous avez été plus que des frères pour moi.

Soyer rassurer de ma profonde gratitude.

- A messieurs Nouhoum Timbiné pour votre constante disponibilité

A mon ami et cousin Docteur Camara s Djibril

Grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi en terme de conseil de soutien moral et financier

- A toutes la famille Diaby à Bamako comme à Sikasso

Recevez ma profonde reconnaissance.

- A tous ceux et celles de loin ou de près, d'une manière ou d'une autre ont contribué à la réalisation de ce travail.

Hommage aux membres de jury

A notre cher maître et président du jury :

Professeur Anatole Tounkara
Doyen de la faculté de médecine de
pharmacie et d'odonto stomatologie
Professeur titulaire d'immunologie
Chef de DER des sciences fondamentales à
la FMPOS
Directeur de centre de recherche sur le VIH
et tuberculose (serefo)

Cher maître ;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été frappé par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury.

Nous reconnaissons en vous des qualités d'enseignant juste et rigoureux, votre rigueur dans la démarche scientifique, votre esprit d'ouverture et votre amour du travail bien fait font de vous un exemple à envier et à suivre.

Recevez par ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre cher maître et juge

Docteur Mahamadou Traoré
Directeur de recherche service de
Cytogénétique et de biologie de la
Reproduction à l'INSRP

Vous avez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations ; ce qui prouve non seulement l'intérêt que vous accordez à la recherche scientifique mais aussi et surtout à la formation des étudiants.

En acceptant ce travail, vous nous faites un honneur. Vos contributions ne feront que l'enrichir.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profond respect.

A notre cher maître et co-directeur de thèse

Docteur El'hadj Seydou Diarra
Spécialiste en gynéco obstétrique
Gynéco obstétricien permanent de
L'hôpital mère enfant « Luxembourg

Je ne trouverai certainement pas la formule pour vous exprimer ma reconnaissance et mon entière gratitude pour votre soutien total tout au long de ce travail.

Vous nous avez honoré en nous confiant ce travail ; nous avons pu apprécier vos qualités d'homme de science de clinicien et de rigueur tout au long de notre séjour dans votre service.

Vous avez fait preuve d'humanisme en nous acceptant dans votre service dès lors nous avons pu aisément constater votre assiduité dans le travail la précision, la concision et le sérieux dans la démarche scientifique sont des qualités qu'envie vos étudiants.

Recevez ici ; cher maître toute notre gratitude et notre profonde considération.

A notre cher maître et directeur de thèse

Professeur Mamadou Traoré
Professeur agrégé de gynéco obstétrique
Médecin chef du centre de santé de
Référence de la commune V
Secrétaire général adjoint de la SAGO
Membre du réseau malien de lutte
Contre la mortalité maternelle

Votre présence pour juger ce modeste travail nous fait honneur malgré vos multiples occupations.

Vous avez guidé ce travail avec un esprit ouvert de recherche scientifique, de rigueur, d'organisation du travail et de compétence.

Toutes choses qui font de vous cher maître un homme admiré ; respecté et surtout sollicité de tous.

Recevez ici, l'expression de notre profonde considération.

SIGLES ET ABREVIATIONS

AC : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AG : Antigène

AMP : Assistance médicale à la procréation

ARN : acide ribonucléique

ASR : Avortements spontanés à répétition

CECOS : Centre d'étude et de conservation des oeufs et du sperme humains

FCS : Fausses couches spontanée

FCSR : fausses couche spontanées à répétition

FIV : Fecondation in vitro

FSH : Homone folliculo-stimulent

GnRH : Hormone de libération des gonadostimulines

HCG : Hormone chorionique gonadotrophine

HMG : Hormone ménopausique gonadotrophine

HTA : Hypertension artérielle

HLA Système : Humain leucocyte antigèn

Iac : Insémination artificielle avec sperme de conjoint

Iad : Insémination artificielle avec sperme de donneur

ICSI : Intra- cytoplasmic sperm injection (insémination)

IG : Immunoglobuline

INT : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

LH : Hormone lutéinique

SAGO : Société africaine de gynécologie obstétricale

SA : Semaine d'aménorrhée

SG : Semaine de grossesse

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I- GENERALITES	4
A- Définition	4
B- Rappel anatomique	4
C- Anomalies de la cavité utérine	
D- Eléments d'hormonologie des cycles menstruels	7
E- Elément d'immunologie	8
F- ETIOLOGIE	11
G- BILANS A REALISER	33
II NOTRE EXPERIENCE	36
III- METHODOLOGIE	37
A- Cadre d'étude	37
B- Type d'étude	43
C- Période d'étude	43
D- Population d'étude	43
E- Echantillonnage	43
IV- RESULTATS	45
V- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	56
VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	61
VI- REFERENCES	64
VII- ANNEXES	

I- INTRODUCTION

La fausse couche ou avortement spontané est l'expulsion spontanée du produit de conception avant la viabilité fœtale, ce qui l'oppose aux deux (2) autres modalités des interruptions avant terme de la grossesse :

- les avortements provoqués,
- les accouchements prématurés.

Les fausses couches habituelles ou à répétition se définissent par au moins trois (3) avortements consécutifs ; pour eux surviennent les plus grandes difficultés de diagnostic, de pronostic et de traitement.

Les fausses couches spontanées à répétition, loin d'être un sujet banal sont d'une gravité évidente eu égard à leurs :

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

- **Gravité**: avec une répercussion conjugale conflictuelle et ses corollaires de divorce.

- **Multiplicité des causes** : qui peuvent s'intriquer : hormonale, immunitaire, infectieuse, chromosomique, métabolique, locale, générale....

- **Existences des causes idiopathiques** : 50% de ces fausses couches spontanées à répétition restent inexplicables.

- Coût de l'exploration et des traitements souvent exorbitant :

Les fausses couches spontanées à répétition constituent un domaine de recherche intéressant :

Ce thème nous a donc tout naturellement intéressé et nous avons voulu en savoir plus. Ainsi nous nous sommes fixés comme :

A/ Objectif général :

Etudier la fausse couche spontanée à répétition au centre hospitalier mère-enfant «le Luxembourg» et à la clinique« farako».

B/ Objectifs spécifiques :

- * Déterminer la fréquence des fausses couches à répétition dans les deux services
- * Identifier les causes les plus courantes au Mali
- * Décrire l'aspect socio-économique du problème
- * Déterminer les caractéristiques obstétricales des fausses couches à répétition
- * Evaluer le coût de l'exploration et du traitement.

II- GÉNÉRALITES :

A- Définition : l'avortement spontané est sur le plan théorique, l'expulsion (sans raison apparente) du fœtus vivant ou mort avant le 180^e jour de la grossesse, date à partir de laquelle l'enfant né vivant est présumé pouvoir continuer à vivre et se développer.

Ce critère chronologique prête à confusion puisque maintenant des progrès de la néonatalogie permettent de faire vivre des enfants nés avant le 180^e jour [15].

B- Rappel anatomique :

L'utérus est l'organe de gestation. La muqueuse utérine se prépare de façon cyclique à la nidation et participe à la formation du placenta ; le muscle utérin s'adapte à la croissance de l'œuf et agit comme moteur de l'accouchement [14].

1- Muscles utérins : dans la paroi musculaire de l'utérus, le myomètre, les tractus musculaires sont étroitement liés aux vaisseaux et au tissu conjonctif. Dans le corps, la proportion de cellules musculaires est environ de 25% ; dans l'isthme et le col, au fur et à mesure qu'on descend, les cellules musculaires deviennent plus rares.

Le myomètre se compose de trois (3) couches mal individualisées ;

- la couche moyenne, de loin la plus développée, est particulièrement riche en vaisseaux ;

- la couche interne, plus mince, se dispose en dessous de la muqueuse,

- la couche externe, également mince est formée de quatre (4) lamelles qui contiennent alternativement des tractus circulaires et longitudinaux [14].

2- Muqueuse utérine ou l'endomètre :

L'endomètre recouvre directement le muscle utérin. Elle comporte un épithélium simple à cellules hautes, dont les cellules à cils vibratiles.

Elle contient également des glandes tubuleuses, les glandes utérines. Le chorion est riche en cellules et possède peu de fibres. On distingue une couche basale, haute de 1mm environ qui ne sera pas éliminée lors de la menstruation, et la couche fonctionnelle dont la hauteur atteint jusqu'à 8mm.

3- Vascolarisation utérine :

L'apport sanguin à l'utérus est assuré par des branches de l'artère iliaque interne appelées artères utérines. Les branches de l'artère utérine appelées artères arquées sont disposées en cercle dans le myomètre et donnent naissance aux artères radiales qui pénètrent profondément dans le myomètre.

Une insuffisance de la vascularisation expliquerait certaine faiblesse de l'épaisseur et de la qualité de la muqueuse utérine

C- Anomalie de la cavité utérine

L'hypoplasie utérine : est hypoplasique l'utérus d'une femme adulte dont les dimensions sont réduites et dont la morphologie et les proportions sont également modifiées ; en particulier, les proportions entre les dimensions du col et du corps se rapprochent de celles de l'utérus infantile ou fœtal.

L'hypotrophie utérine, voir atrophique, l'utérus d'une femme adulte dont l'aspect est rigoureusement normal, mais dont les dimensions sont réduite : réduction parfaite d'un utérus normal, avec des proportions col corps d'un tiers/deux tiers. Ces anomalies sont habituellement secondaires à des insuffisances oestrogéniques consécutives à une aménorrhée secondaire.

A ces dimensions réduites s'associe un certain degré de malformation :

- malformations très mineures, la cavité utérine ayant conservé son aspect triangulaire habituel, ou étant légèrement plus réduite dans le sens transversal entre les cornes,

- *malformations plus importantes* : la cavité utérine perdant sa forme triangulaire, pour prendre celle d'un T ou d'un Y, ou encore d'une étoile a trois (3) branches.

- *malformations encore plus importantes* : les utérus cloisonnés.

Ces anomalies seront plus ou moins symétriques.

Aux anomalies de dimensions et de formes s'associent parfois :

- une béance de l'isthme utérin,

- des anomalies vasculaires,

- le myome,

- les synéchies utérines mieux appelées : symphyses endo utérines.

D- Eléments d'hormonologie du cycle menstruel

Les cycles menstruel et ovarien sont régis par une hormone régulatrice de l'hypothalamus, l'hormone de libération des gonadostimulines (Gnrh). La Gnrh stimule la libération de l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone luteïnisante (LH) par adenohypophyse. FSH stimule le développement initial des follicules ovariens et la synthèse par conversion des androgènes en estrogènes par les follicules. La LH stimule le développement plus poussé des follicules ovariens, déclenche l'ovulation et stimule la production des oestrogènes, la progestérone, de l'inhibine et de la relaxine par le corps jaune.

La progestérone collabore avec les oestrogènes pour préparer l'endomètre à la nidation de l'ovule fécondé ainsi que les glandes mammaires à la sécrétion lactée. Un taux élevé de progestérone inhibe également la libération de GNRH et de prolactine.

Lorsque la concentration de progestérone baisse durant la grossesse ou que son action est inhibée, une menstruation est déclenchée et l'embryon est évacuée en même temps que le revêtement utérin .

E -Elément d'immunologie

L'étude du développement immunologique du fœtus pose deux problèmes essentiels :

- Le développement immunologique proprement dit
- La relation foeto-maternelle.

1- Développement immunologique du fœtus

On a cru longtemps que le fœtus n'était pas capable de produire ses propres défenses immunitaires, et que celles-ci provenaient seulement des anticorps transmis par la mère. Les travaux récents montrent qu'une réponse immunitaire tant humorale que cellulaire se développe très tôt et que d'autres composés, comme le complément et le lysozyme jouent également un rôle très précoce. Ce développement immunitaire n'est cependant pas terminé à la naissance.

2- Développement de la réponse immunitaire

**** Immunité de type humoral :***

Chez le fœtus, la synthèse des immunoglobulines (Ig) commence tôt. Le passage transplacentaire d'IgG complète l'arsenal immunologique du fœtus.

**** Immunité de type cellulaire :***

L'apparition de la réponse immunitaire de type cellulaire peut être mise en évidence grâce aux dosages des lymphocytes et à l'utilisation des différents tests de stimulation. Les lymphocytes, qui sont les médiateurs de l'immunité cellulaire apparaissent dès la 20^e semaines d'aménorrhée (SA)

** Relation immunologique fœto-maternelle*

La grossesse constitue, par sa définition, un paradoxe immunologique. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour essayer de comprendre ce mécanisme de tolérance de la greffe que constitue le fœtus.

- Immaturité antigénique fœtale : cette hypothèse ne peut être retenue car les antigènes apparaissent précocement à la surface des cellules pendant la vie embryonnaire.

- Absence de réponse immunologique maternelle : L'inaptitude de la mère à se sensibiliser vis-à-vis des allo antigènes d'origine fœtale ne peut également être retenue comme hypothèse car cette sensibilisation existe pour les antigènes du system ABO et du système HLA

- Autres facteurs susceptibles de permettre la coexistence de la mère et du fœtus :

Certains sont spécifiques ; ce sont les systèmes bloquants qui entraîneraient un état de facilitation immunologique en agissant sur l'antigène, l'anticorps et le placenta.

D'autres ne sont pas spécifiques : il peut s'agir :

** Des corticoïdes*

Connus pour provoquer une lymphocytopenie transitoire, mais leur action immunosuppressive sont faibles.

** la fetuine*

Elle serait responsable de l'activité inhibitrice sur le lymphocyte adulte. Aucune hypothèse sur l'explication de l'énigme immunologique que constitue la grossesse n'est pleinement satisfaisante et il est vraisemblable que de nombreux facteurs interviennent.

Ce qui est remarquable, c'est la finalité que représente la facilitation immunologique d'autant plus grande d'ailleurs que la disparité antigénique entre la mère et le fœtus est plus forte.

3- Immunobiologie de la conception :

Aujourd'hui, les bases immunogénétiques du rejet des greffes sont bien définies. La greffe d'un tissu vivant provenant d'un donneur génétiquement différent du receveur est invariablement rejetée en huit (8) à quinze (15) jours. Ce rejet est la conséquence de la réaction immunitaire du receveur apposée aux antigènes du donneur qu'il reconnaît comme étrangers par l'intermédiaire des lymphocytes qui identifient spécifiquement les antigènes.

Les antigènes contre lesquels est dirigée la réaction du système lymphoïde sont les antigènes d'histocompatibilité, présents à la surface de toutes les cellules nucléées et des plaquettes sanguines et déterminées par les gènes d'histocompatibilité. Ces antigènes sont spécifiques de l'individu et non des organes. Ainsi, transplantation d'organe et greffes de suspensions cellulaires se heurtent aux défenses immunitaires du receveur dès que tissu ou cellules transplantées ou greffes portent des antigènes d'histocompatibilité différents des siens propres.

Il est néanmoins un tissu greffé qui semble échapper à ce conflit biologique et c'est le tissu fœtal. Or le capital antigénique de l'embryon puis du fœtus est pour moitié d'origine paternelle ; il s'agit donc d'une greffe semi allogénique qui non seulement ne sera pas rejetée, mais va se développer et croître dans une situation qui devrait être hautement favorable au déclenchement d'une forte réaction immunitaire maternelle.

Pour expliquer cet apparent paradoxe, SIR PETER B.MEDAWAR, un des pères de l'immunologie de transplantation, a émis les hypothèses suivantes [23]:

- l'utérus pourrait être un site privilégié du point de vue immunologique,
- les antigènes du fœtus ne s'exprimeraient que faiblement et n'immuniseraient pas la mère,
- il pourrait y avoir une barrière anatomique infranchissable séparent les circulations maternelle et fœtale.
- la grossesse s'accompagnerait d'une diminution de la compétence immunitaire de la mère.

A ces propositions, on pourrait ajouter celle de la parenté antigénique entre mère et fœtus.

F- Etiologie

Lorsqu'elle est pratiquée, en cas de fausse couche à répétition, cette enquête devra être tout à fait complète et menée suivant un plan méthodique précis. En effet, la recherche de l'étiologie de fausse couche se heurte à de nombreuses difficultés, que l'on peut classer de la façon suivante :

- a) Une cause paraissant évidente, peut ne pas être la cause réelle de l'avortement, par exemple : constatation d'une béance isthmique chez une femme ayant fait un avortement précoce, en réalité d'origine génétique.
- b) Une cause possible, qui explique l'avortement dans la majorité des cas, n'est cependant pas absolue, par exemple : un utérus cloisonné provoque habituellement l'avortement ; cependant, nombre d'utérus cloisonnés n'entraînent pas de complications.
- c) La liste des très nombreuses causes s'allonge tous les jours. Au fil du temps, on a successivement considéré comme causes primordiales : la syphilis ; une insuffisance hormonale ; la béance du col ; l'avortement d'origine génétique avec anomalie chromosomique...

Chaque fois, une thérapeutique ou une conduite à tenir en ont découlé, qu'on a eu tendance à généraliser...

- d) Plusieurs causes peuvent s'intriquer ; même si une cause particulière paraît évidente, on mènera donc une enquête étiologique complète. Dans la mesure des moyens disponibles, on traitera toutes les causes possibles, car il s'avère souvent difficile de préciser laquelle fut la plus déterminante, par hypotrophie utérine, béance du col, insuffisance lutéale.

e) Un succès thérapeutique dans le traitement d'une cause possible ne constitue pas une preuve diagnostique a posteriori, par exemple :

- l'obtention d'une grossesse normale à terme, à la suite d'un traitement anti-syphilitique chez une femme porteuse d'une sérologie positive ne prouve pas formellement que la syphilis et son traitement aient joué un rôle quelconque.

Ces notions, parfois difficiles à cerner, expliquent qu'aucune statistique valable et prospective n'ait pu être établie jusqu'à présent de manière indiscutable.

Beaucoup trop de paramètres entrent en jeu, si bien que les études prospectives tentées par de nombreux auteurs n'ont jamais abouti. Seules, quelques études partielles ont été publiées, ne présentant qu'un intérêt relatif.

On peut individualiser six grands groupes étiologiques différents.

A.- les causes mécaniques (utérines et ovulaires) :

B. - les causes infectieuses ;

C. - les causes génétiques ;

D. - les causes endocriniennes ;

E. - les causes immunitaires ;

F. - les causes métaboliques et vasculaires, souvent associées ;

1- les causes mécaniques

Les causes mécaniques : ont en commun :

- un signe que nous qualifierons d'appel : leur caractère tardif ;
- une pathogénie assez précise : le défaut d'adaptation du contenu au contenant, de l'œuf à la cavité utérine ;
- une conséquence fréquente : l'expulsion d'un œuf ou d'un fœtus vivant.

Les causes mécaniques des fausses couches à répétition se répartissent essentiellement en causes ovulaires et en causes utérines.

1-1-Causes ovulaires

L'œuf est très volumineux pour l'utérus. On distingue deux(2) étiologies possibles :

** Grossesses multiples :*

Les grossesses gémellaires et à plus forte raison, les grossesses comportant un plus grand nombre d'œuf ou de fœtus se développent souvent plus rapidement que ne peut le faire la paroi utérine, d'où défaut d'adaptation avec tension de la paroi, contractions utérines et ouverture du col, suivies de la rupture des membranes. La grossesse s'interrompt alors à un âge variable et l'on peut tout observer depuis les interruptions relativement précoces à la fin du troisième (3) mois, jusqu'à l'accouchement prématuré.

** L'hydramnios :*

L'hydramnios est l'autre variété de « gros » œuf susceptible de déclencher un avortement tardif ou, plus souvent, un accouchement très prématuré, généralement dans le cas d'hydramnios aigu correspondant à des malformations ou à des grossesses gémellaires univitellines.

1-2-Causes utérines :

Parmi celles-ci, on peut discerner : celles touchant la cavité utérine (chambre de développement ovulaire) et celles intéressant le col, ou plus exactement l'isthme utérin (verrou de la chambre)

Les anomalies de la cavité utérine : la cavité utérine peut être :

- trop petite pour l'œuf (hypoplasique et/ou hypotrophique),
- déformée par un fibrome, des symphyses endo-utérines, ou malformée.

L'hypoplasie et hypotrophie utérine. Dans les deux (2) cas, la cavité utérine est trop petite.

Les fausses couches, suivant un stéréotype classique, sont répétées d'abord précoces, puis de plus en plus tardifs, pour aboutir habituellement à des accouchements prématurés de fœtus en présentation de siège.

Tout se passe comme si chaque grossesse développait un peu plus l'utérus et permettait à la suivante de se prolonger davantage. Cette évolution est plus rapide pour les utérus hypotrophiques que pour les hypoplasiques.

Béance cervico-isthmique :

La béance cervico-isthmique doit être considérée une 'rupture du verrou' de la chambre utérine, dont la responsabilité dans la genèse de certaines fausses couches tardives et accouchements primatures est maintenant bien établie.

Les synéchies utérines :

Les synéchies utérines sont plus souvent causes de stérilités. Seules les synéchies partielles sont compatibles avec une grossesse, mais sont aussi responsables d'accidents tardifs lors de la délivrance (placenta accreta).

Cependant, un certain nombre de ces grossesses seront interrompues précocement par :

- la réduction du volume de cavité,
- l'altération de la muqueuse au voisinage de la synéchie, conséquence du traumatisme ou de l'infection qui en est responsable.

Le myome : ces avortements peuvent se répéter lorsqu'ils sont réellement liés aux fibromes. Les fibromes utérins ne sont causes de fausse couche que dans la mesure où elles modifient (fibromes sous muqueux) , et surtout diminuent les dimensions de la cavité utérine, tels les gros fibromes interstitiels qui la déforment ou la compriment.

Plus que son volume, c'est le siège du fibrome qui risque alors d'entraîner la fausse couche, et les modifications associées de l'endomètre jouent alors le rôle prépondérant : l'hyperplasie de l'endomètre, témoin de l'insuffisance lutéale qui a facilité le développement du fibrome, ou hypoplasie ou atrophie de l'endomètre au contact d'un myome interstitiel qui vient modifier la vascularisation en regard. Quant au myome intra cavitaire, véritable corps étranger dans la cavité utérine, il provoque plutôt la stérilité que la fausse couche.

Les utérus malformés

Trois (3) variétés de malformations peuvent être impliquées dans l'étiologie des fausses couches spontanées.

- l'agénésie complète d'un canal de Muller avec développement d'un hémis-utérus (utérus unicorne)
- la non fusion des canaux de Muller sur une partie plus ou moins importante de leur trajet, avec développement plus ou moins indépendant de deux (2) hémis- utérus (utérus bicorne)

- enfin, malgré une fusion complète des canaux de Muller, l'absence totale ou partielle de résorption de la cloison sagittale, aboutissant à la formation d'utérus cloisonnés, dont la cloison descend plus ou moins bas dans la cavité utérine.

A ces anomalies morphologiques s'associent parfois :

-un certain degré d'hypoplasie utérine et des anomalies de structure.

-une anomalie de vascularisation de la cloison avec modification de l'endomètre, plus atrophique sur les versants de la cloison ;

-une anomalie de structure du col avec atrophie ou même béance qui n'apparaîtra parfois que durant la grossesse (béance fonctionnelle)

Un certain nombre de ces utérus permettent l'évolution d'une grossesse jusqu'à son terme, sans que la malformation ne soit soupçonnée. On ne la décelera parfois que beaucoup plus tard, lors d'une hystérogaphie pratiquée pour une pathologie utérine d'autre nature.

2- Causes infectieuses

L'infection peut être une cause d'avortement spontané mais ici, encore plus que dans les autres étiologies, la relation de cause à effet est souvent difficile à prouver. Inversement l'infection responsable peut rester inapparente, donc difficile à retrouver.

2-1- Mycoplasme :

Les mycoplasmes, micro-organismes intermédiaires entre les virus et les bactéries, jouent un rôle important dans la fausse couche spontanée à répétition dans l'espèce humaine.

C'est surtout la souche *ureaplasma urealyticum* qui interviendrait dans le déterminisme de l'avortement. En effet, on la découvre avec une plus grande fréquence :

- chez les femmes stériles,
- et chez les femmes qui ont fait plusieurs avortements.

2-2- Les virus :

L'action pathogène des virus sur l'œuf est connue depuis longtemps puisque l'œuf en évolution est considéré comme un des meilleurs milieux de culture.

L'action des virus est multiple :

-ils ont un fort pouvoir cytolytique entraînant des lésions nécrotiques irréversibles ;

- a l'opposé, ils peuvent ne provoquer qu'un ralentissement de la maturation tissulaire entraînant l'hypoplasie de certains organes ;- certains provoquent une angiopathie oblitérante des vaisseaux placentaires avec retentissement sur l'embryon ;

- enfin d'autres sont capables d'induire des altérations chromosomiques avec viciations du code génétique (analogie avec l'origine virale de certains cancers) :

* soit par incorporation du génome viral à l'ARN ou par inhibition de la synthèse d'ADN,

* soit par cassures chromosomiques des cellules germinales ce qui ne se traduirait qu'à la généralisation suivante.

L'ensemble de ces actions explique l'influence très variable du virus au cours de la grossesse, allant de l'avortement précoce jusqu'à l'absence d'influence avec intégrité de l'embryon et du fœtus.

Une seule étude sur le génome des spermatozoïdes des patients sous thérapie des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été publiée sans résultat concluant. Récemment, les travaux ont suggéré que l'exposition au INTI pouvait induire une altération de l'activité des mitochondries des spermatozoïdes. Les INTI sont connus pour induire une augmentation de la génération de substances oxygénées réactives

qui favorisent la dégradation du potentiel transmembranaires de la mitochondrie. Cette perte du potentiel transmembranaire peut induire le relargage des facteurs spécifiques de l'apoptose, par exemple le cytochrome C de la mitochondrie qui initie l'apoptose. La fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes associée à l'apoptose a été rapportée comme une cause possible des fausses spontanée à répétition.

2-3- La listériose :

Le rôle de la listériose dans l'étiologie de l'avortement répété n'a jamais pu être prouvé, mais a été fortement suspecté dans quelques observations. En l'absence d'autres causes et si le traitement d'une listériose antérieure n'a pas été correct, il est indiqué de faire une cure prolongée d'antibiotiques.

2-4- La syphilis :

La syphilis était considérée comme la grande avorteuse et pendant longtemps la répétition des avortements a été considérée comme une preuve de 'syphilis congénitale' même en l'absence de sérologie positive. En fait la syphilis ne peut entraîner théoriquement que des avortements tardifs ou des accouchements prématurés et des morts fœtales in utero ; en effet, ce n'est qu'à ce moment que le tréponème peut traverser le placenta.

En dehors de ces cas exceptionnels, il faut admettre que la syphilis n'est pas une cause d'avortement.

3-Causes génétiques

Dès les premières études des produits d'avortement spontané, on a essayé de déterminer le rôle respectif des facteurs génétiques et de l'environnement. Les données anatomiques tendaient à faire interpréter comme d'origine génétique les anomalies de l'embryon.

Cependant, le critère de malformation n'est pas valable pour déterminer l'origine génétique entre autres de la fausse couche, parce qu'une irradiation, certains virus et certains médicaments ont aussi un effet tératogène et parce qu'il y a une interférence possible de l'environnement et des gènes.

Les causes génétiques d'un avortement correspondent soit à une altération observable des chromosomes (aberrations chromosomiques non transmissibles dans la grande majorité des cas), soit à une altération à l'échelle moléculaire – donc invisible – l'anomalie génique étant alors souvent transmissible et pouvant être suspectée sur base d'arguments statistiques et à partir de l'étude de l'arbre généalogique [22].

3-1- Anomalies chromosomiques de nombre :

Dans les fausses couches spontanées, toutes les statistiques montrent une très grande fréquence d'aberration chromosomique. Ainsi dans les produits d'avortement spontané on constate surtout des anomalies du nombre chromosomique (96,2%) qui en principe ne sont pas cause de fausse couche spontanée à répétition

Ces anomalies résultent :

-d'erreurs pendant la gamétogenèse, non disjonction chromosomique à la méiose paternelle ou maternelle aboutissant à une monosomie (15,3% des cas), à une trisomie (52%) ou à une double trisomie (1,7%), soit un total de 69% des cas ;

- d'erreurs au moment de la fertilisation (19,9% des cas) par digynie (fusion du pronucléus mâle avec deux pronuclei femelles ou par diandrie (fusion du pronucléus femelle avec deux pronuclei mâles) aboutissant à une triploïdie.

- d'une mal ségrégation pendant la première division zygotique aboutissant a une tétraploïdie (6,2% des cas) ou a une mosaïque (1,1%) [22].

3-2- Anomalies chromosomiques de structure

Les aberrations de structure sont rares : 3,8%. Ces résultats restent valables bien qu'obtenus avant l'utilisation des nouvelles techniques en bande d'identification des chromosomes [22].

Les anomalies chromosomiques sont d'une grande variété. Beaucoup d'entre elles létales puisque pratiquement jamais observées a la naissance, sauf en cas de mosaïque. les anomalies souvent létales sont les trisomies de certains chromosomes, les doubles trisomies , les triploïdies , les tétraploïdies.

D'autres anomalies, telles la monosomie X, les trisomies 13 et 21, sont semblables a celles identifiées a la naissance chez des enfants malformées. Ces types d'anomalies prédominent aussi dans les avortements tardifs avec les triploïdies et les mosaïques. On ne connaît pas les raisons pour lesquelles un même type d'aberrations chromosomiques est destiné a avorter ou peut arriver a terme.

Lorsqu'on établie la fréquence des aberrations chromosomiques en fonction de la durée du développement on s'aperçoit que l'arrêt du développement harmonieux de l'œuf est d'autant plus précoce que l'aberration est rare ou peu compatible avec le développement embryonnaire et foetal.

Ainsi des arrêts très précoces de développement, souvent avant toute ébauche embryonnaire, s'observent par ordre de gravité décroissant, dans les doubles trisomies, les tétraploïdies, les trisomies E16, les trisomies F, A, B et C. un développement plus prolongé, de l'ordre de 6 à 8 semaines gestationnelles, est au contraire propre aux triploïdies, aux trisomies D et G, à la monosomie X.

3-3- Les anomalies géniques

LA fréquence des maladies géniques est supérieure à 1% des naissances, mais cette fréquence n'est pas connue dans les produits d'avortement spontané. Toutefois la nature et l'importance des anomalies géniques abortives peuvent être déduite de nos connaissances sur les gènes et leur mutation.

La mutation génique consiste à une altération fine de la molécule ADN. Elle n'est donc pas visible, contrairement à l'aberration chromosomique : jusqu'à présent nous ne détectons que les mutations des gènes de structures responsables de la synthèse des enzymes, des protéines et des récepteurs des cellules.

Dans les anomalies de synthèse enzymatique, le déficit métabolique n'apparaît que si les deux gènes responsables sont atteints, la production d'un seul gène étant suffisante en général aux besoins cellulaires. C'est une maladie récessive, n'apparaissant que s'il y a présence simultanée de deux gènes anormaux (individu homozygote). La majorité des gènes anormaux se trouvent dans la population à l'état hétérozygote et n'ont pas de répercussion clinique. En moyenne chaque individu porte cinq mutations récessives défavorables, présentes à l'état hétérozygote.

La consanguinité favorise ainsi l'apparition d'individus homozygotes donc malades. La fréquence des maladies récessives estimée à 0,20% des enfants dont $\frac{3}{4}$ de maladie récessives autosomique et $\frac{1}{4}$ de maladie récessives liées aux chromosomes sexuels.

Ainsi des altérations graves d'un ou plusieurs gènes, incompatible avec la vie sont non seulement hautement probable mais a priori fréquentes en début d'embryogenèse et seraient à l'origine d'avortement très précoce, notamment infra clinique. Cette hypothèse est étayée par divers arguments. Après avoir éliminer toutes les causes connues d'avortement y compris les aberrations chromosomique, il reste une proportion importante d'avortement d'étiologie inconnue parmi les quels le pathologiste constate surtout les décès embryonnaires fœtaux apparemment primitif in utero. A l'origine de ces décès il peut y avoir un blocage d'une grande voie métabolique et surtout, en raison de la nature dominante la transmission, des anomalies de structures des protéines. Il est un effet probable que comme pour les aberrations chromosomiques, les maladies géniques apparentes à la naissance ne représentent qu'un faible pourcentage de l'affection, les anomalies géniques plus graves étant incompatibles avec la vie ou rapidement mortelles au cours des premières semaines de développement. La fréquence élevée d'avortement dans les familles atteintes de maladies géniques est d'ailleurs bien connue [22].

Certaines mutations de structures sont d'origine héréditaire : translocation équilibrées et inversions périconformationnelles chez l'un ou l'autre parent surtout en cas d'avortement spontané en répétition, anomalies de structure des protéines surtout en cas de gène pathologique dominant. Leur taux d'apparition paraît constant d'une population de donnée [22].

La plus part des mutations géniques et chromosomiales semble au contraire provenir d'un accident de la gamétogenèse ou de la fécondation. Leur apparition ne semble pas dépendre d'un seul hasard mais serait influencé par des situations physiologiques préférentielles comme l'a démontré l'embryologie expérimentale. le taux d'apparition de ces mutations de novo serait en conséquence 'personnalisé' et devrait pouvoir être prévenu en partie grâce à une meilleure connaissance des causes multifactorielles.

4-Causes endocriniennes

4-1- Les dysharmonies endocriniennes non sexuelles

Ceci est vrai pour toutes les dysharmonies endocriniennes qui peuvent entraîner une hypofertilité ou des avortements plus ou moins précoces. C'est le cas par exemple des hypothyroïdies. C'est encore vrai en cas d'insuffisance surrénalienne.

4-2- Les dysharmonies endocriniennes gonadotropes et sexuelles

Un certain nombre d'arguments sont en faveur de leurs rôles :

a) Dès le début de la grossesse les taux de gonadotrophines chorioniques s'élèvent très rapidement (dès avant le retard des règles on peut dépister l'hcg dans le plasma)

Ces taux s'élèvent jusqu'à un maximum vers la 8^e semaine après des fécondation et redescendent progressivement pour se stabiliser entre a 13^e et 15^e semaine. Dans le même temps le taux de 17-B-estradiol s'élève lentement jusqu'à la 8^e semaine, date à laquelle les valeurs se retrouvent avec une grande dispersion [22].

Les taux, tant de l'estradiol que de l'estrone, augmentent alors plus rapidement, en revanche l'estriol s'élève plus tard, après la 9^e semaine, et surtout après la 12^e semaine.

Le taux de la progestérone augmente très lentement et il n'est pas rare que ce taux stagne ou même décroisse aux environs de la 8^e -9^e semaine avant de remonter ultérieurement.

Enfin, si les taux des stéroïdes et de l'hCG ne progressent pas, et bien plus lorsque l'on assiste à une décroissance du taux de ces hormones, la grossesse évolue vers son interruption spontanée [22].

C'est de l'ensemble de ces constatations biologiques et expérimentales qu'est né le concept d'avortement endocrinien en pensant que des insuffisances progesteronique et/ou oestrogénique associées ou isolées pourraient être responsables d'avortements spontanés.

b) cependant, ne prend-on pas l'effet pour la cause ? est ce la chute du taux hormonal qui témoigne d'un déséquilibre qui compromet le développement ovulaire, ou est ce la mort ovulaire résultant d'une autre cause qui entraîne les perturbations de l'équilibre endocrinien et la chute secondaire des taux hormonaux ?

Pour beaucoup d'auteurs la réponse est claire et nette -l'avortement endocrinien n'existe pas [22] !

En effet, des études prospectives importantes tentant de comparer, chez deux séries de femmes traitées et non traitées, n'ont jamais pu prouver l'efficacité d'une telle thérapeutique de substitution oestrogéno-progestative [22].

Cet argument paraît péremptoire pour ceux qui nient la réalité de l'avortement endocrinien ; il semble sans valeur pour les partisans de son existence puisque la non efficacité d'un traitement sur une maladie ne peut pas servir de preuve à l'absence de cette maladie, d'autant plus qu'ils objectent en outre que la thérapeutique n'a pas été efficace en raison simplement de la posologie insuffisante utilisée [22].

4-3- Les hypothèses

L'œuf vivant stimule, par l'intermédiaire de son trophoblaste, le corps jaune qui lui-même va continuer à sécréter œstrogènes et progestérone qui vont s'opposer à la desquamation de l'endomètre et maintenir un bon environnement hormonal nécessaire à son développement ; l'œuf peut donc se trouver dans deux(2) situations différentes :

Première hypothèse :

a- Il meurt pour une raison quelconque (agression infectieuse, anomalie génétique, etc.) ; dès lors le trophoblaste va progressivement diminuer de vitalité et réduire, mais non pas annuler du jour au lendemain, sa sécrétion d'hCG ; en tous cas, il sera incapable de prendre le relais de la sécrétion des stéroïdes ovariens dont les taux vont progressivement chuter. Cette chute n'est alors que le témoin de l'arrêt du fonctionnement du corps jaune et de l'absence du relais trophoblastique, conséquence de la mort de l'œuf qui est le «primum movens » il s'agit donc pas ici d'un avortement endocrinien.

Seconde hypothèse :

b- L'œuf est vivant, mais c'est le corps jaune qui est d'emblée, ou secondairement, de mauvaise qualité pour une raison quelconque. Les taux des œstrogènes et de la progestérone sont bas, de façons isolées ou simultanément ; ils induisent des conditions locales défavorables créant un mauvais environnement qui peut gêner l'implantation dans un endomètre de qualité médiocre et nuire au développement de l'œuf dans ses premiers stades. Tous les degrés d'insuffisance existent sans doute : tantôt cette insuffisance est grave d'emblée et entraîne des conditions d'environnement endométrial et myométrial telles que la mort ovulaire est inéluctable et entraîne son expulsion plus ou moins

précoce ; tantôt elle est moyenne et l'œuf peut survivre jusqu'à ce que le trophoblaste soit suffisamment mature pour assurer le relais de production de stéroïdes.

Les taux, après avoir stagné un moment, remonteront généralement après la 8^e ou 9^e semaine.

L'avortement, s'il se produit, peut être considéré comme endocrinien

c- le corps jaune est de qualité ; c'est le cas lorsque l'ovulation survient sur un follicule suffisamment développé et mature.

Ici aussi plusieurs situations peuvent se présenter :

Le cycle est normal, mais la courbe thermique montre un décalage thermique retardé ou une courbe ascendante progressive ; dans ces cas les dosages des stéroïdes montrent souvent des taux insuffisants d'œstrogène au cours de la période pré-ovulatoire (insuffisance folliculaire)

Le cycle est anormal :

-court : le corps jaune est souvent insuffisant ;

-long : deux (2) possibilités peuvent se rencontrer :

soit l'insuffisance lutéale, soit le plus souvent l'existence d'un corps jaune tout a fait normal, après une ovulation retardée.

Ces anomalies du cycle peuvent être également étudiées par les tests dynamiques (épreuve a l'hCG pour le corps jaune, test a l'HMG pour le follicule)

5-Causes immunitaires

Alors que les mécanismes permettant la tolérance foeto-maternelle sont mal connus, il est difficile d'établir comment un trouble de cette fonction peut intervenir dans le mécanisme d'un avortement spontané.

Le rejet d'une greffe ovulaire peut s'expliquer facilement lorsqu'il s'agit d'un transfert d'une espèce à une autre.

Au sein de la même espèce l'œuf peut être considéré comme une greffe semi-allogénique, dans l'organisme maternel, puisque la moitié du patrimoine antigénique provient du père, organisme étranger à la mère. Dans le cadre des transplantations, de telles greffes sont le plus souvent rejetées par des réactions immunitaires cellulaires (cytotoxiques) et humorales.

L'études histologiques du placenta après avortement spontané à répétition a souvent montré en effet un infarcissement de la couche basale maternelle et une accumulation des lymphocytes et de cellules plasmatisées autour des villosités dénudées comme dans les hétérogreffes ovulaires

L'études de l'immunité cellulaire in vitro par le test de transformation lymphoblastique montre que la réactivité des lymphocytes de la femme enceinte est diminuée par rapport à celle de la femme non enceinte.

L'origine de la tolérance de la greffe ovulaire est vraisemblablement plurifactorielle.

Cette hyporéactivité de la femme enceinte peut être à l'origine cellulaire ou induite par le sérum qui contiendrait des facteurs spécifiques apparaissant avec la grossesse, augmentant en fonction de son évolution et disparaissant avec elle.

5-1- *Système ABO*

Des incompatibilités dans le système des groupes érythrocytaires ABO et P ont été souvent retrouvées en cas d'avortements à répétition et il a été remarqué que peu d'enfants du groupe A naissent de mère O et de père A [22].

5-2- *Système HLA*

Enfin, une participation du système majeur d'histocompatibilité n'a pas manqué d'être évoquée et incriminée. Les antigènes du système HLA n'ont pas été retrouvés à la surface des cellules du trophoblaste ; le placenta serait ainsi protégé contre la reconnaissance allogénique par les lymphocytes maternels. En outre, on a retrouvé à la surface de la membrane trophoblastique des antigènes spécifiques capables d'inhiber (effet suppresseur) la réaction immunitaire maternelle. Mais ici, contrairement à ce qui a été constaté dans l'étude de la compatibilité des systèmes ABO, il n'y a pas excès d'incompatibilité entre les conjoints dans les couples ayant subi de nombreux avortements, mais au contraire excès de compatibilité.

Cet excès de compatibilité dans les avortements à répétition qui impliqueraient une identité génétique des conjoints pour un gène différent chez le père de celui de la mère, serait normalement capable d'induire une immuno-suppression et donc une tolérance plus grande vis-à-vis de l'œuf.

L'œuf homozygote dans ce système de gène serait plus capable de stimuler l'immuno-suppression et diminuerait donc la tolérance immunitaire normalement observée.

On comprend pourquoi un excès de compatibilité entre conjoints pourrait être un inconvénient majeur pour le bon fonctionnement des mécanismes immunitaires dont on soupçonne le rôle très important dans le maintien d'une grossesse, et peut être dans d'autres états pathologiques de la grossesse comme la toxémie gravidique.

6-Causes vasculaires et métaboliques

Un certain nombre de maladies générales, vasculaires ou métaboliques ont un retentissement connu sur la fertilité et la grossesse ; il est donc naturel que l'on ait recherché et suspecté leur rôle dans l'interruption spontanée plus ou moins précoce de la grossesse.

6-1- Le diabète

Le diabète a la réputation d'être une cause de stérilité et d'avortement, qui serait deux (2) fois plus fréquent que chez la femme non diabétique. En réalité si cette réputation était peut être vraie chez les diabétiques non ou mal équilibrées, les avortements ne sont pas plus fréquents actuellement chez les diabétiques bien suivies et bien équilibrées. Cette constatation implique donc :

- d'une part de s'efforcer de programmer la grossesse de façon à ce que le début de celle-ci se déroule dans un 'climat' proche de l'équilibre glycémique normal, ce qui évitera à la fois les risques d'avortement et de malformations, les deux(2) pouvant d'ailleurs être liés ;
- d'autre part la recherche d'une autre cause possible responsable de l'avortement.

6-2- *L'hypertension et les maladies vasculaires*

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

7-Autres causes

7-1- *Les causes fortuites*

Sous ce qualificatif sont habituellement désignées les causes qui peuvent avoir une influence non prouvée médicalement mais auxquelles l'expérience donne un certain crédit : la fatigue, le travail debout, les trépidations, les longs voyages en voiture, etc.

Il s'agit en général plus de facteurs déclenchants ou favorisants que de causes véritables contre lesquelles cependant on pourra exercer une action préventive. Il est certain qu'un utérus hypotrophique et hypercontractile se contractera plus facilement et plus souvent chez une femme ayant une importante activité physique que chez une femme au repos ou ayant une vie calme : d'où les prescriptions logiques de prudence qui en découleront.

7-2- Les causes psychologiques

Il pourrait y avoir, dans certains cas une cause psychologique aux fausses couches spontanées à répétition.

7-3- Causes spermatiques

En dehors d'une anomalie chromosomique, le mari pourrait être également impliqué dans la responsabilité des fausses couches spontanées à répétition par la qualité de son sperme. Le spermogramme peut objectiver une oligoasthénotéatospermie, associée à une fréquence d'avortements spontanés anormalement élevés. Ce sont la téatospermie et surtout la polyzoospermie qui paraît en cause.

Les causes spermatiques seraient par exemple liées à des anomalies de fragmentation des ADN des spermatozoïdes. A ce sujet un test est actuellement disponible et en cours d'évaluation uniquement sur LYON.

** Test de fragmentation de l'ADN [32]*

Il est tout d'abord important de définir ce que l'on appelle, à l'heure actuelle l'infertilité masculine. Il est admis qu'un patient se trouve dans cette situation quand le spermogramme passe en dessous des critères de l'OMS, quant au nombre, au pourcentage de spermatozoïdes vivants et/ou mobiles. Un autre paramètre important est celui des formes dites « normales » à savoir normalité de l'anatomie du spermatozoïde. Celle-ci comprend bien sur la normalité du flagelle et de la pièce intermédiaire qui a un impact sur la mobilité du spermatozoïde. Elle comprend aussi et peut-être surtout la morphologie, de la tête et de l'acrosome.

L'acrosome est l'organite qui après modification permettra la liaison du spermatozoïde à la zone pellucide puis à l'ovocyte.

La morphologie de la tête : est un paramètre plus important qu'il n'y paraît à première vue : en effet, on sait à l'heure actuelle que la morphologie est assez liée à la qualité de l'ADN qui est contenu dedans. Nous verrons que ce paramètre est majeur dans l'andrologie moderne. Il faut savoir que les évaluations de la morphologie réalisée selon Kruger sont beaucoup plus sévères, mais par ailleurs plus réalistes et plus discriminantes que les critères de David, couramment utilisés en France. Ainsi, un sperme fécondant selon Kruger comprend 12% de formes normales. C'est surtout la morphologie de l'acrosome qui est discriminant. Deux technologies récentes sont en train de modifier le paysage de l'andrologie. Bartov et al ont récemment au point un microscope de haute résolution (X5000) permettant, du fait de l'importance du grossissement, une évaluation de la morphologie sur spermatozoïdes vivants. Il permet une présélection des spermatozoïdes avant ICSI.

Cette technologie améliore très significativement les résultats de l'ICSI, surtout après plusieurs échecs. De même, Evenson et al ont mis au point une méthode d'analyse de la qualité de l'ADN des spermatozoïdes par cytométrie de flux. Cette technique permet de travailler sur un échantillon de sperme après traitement sur Percoll : elle donne directement des informations sur la condensation de l'ADN (empaquetage), qui doit être parfaite pour permettre les toutes premières phases du développement embryonnaire. Mais aussi et surtout, elle permet une évaluation de la fragmentation de l'ADN.

Cette fragmentation est un processus pathologique lié à la présence, en trop grande quantité, de radicaux libres. Ceux-ci coupent le brin d'ADN.

Ceci entraîne des problèmes, au tout début du développement embryonnaire, qui se répercutent plus sur la grossesse.

Ce aspect est novateur et important dans les stérilités dites inexplicables (trompe perméable, spermogramme apparemment normal) et dans les fausses couches à répétition quand tous les paramètres classiques (anticorps notamment) sont normaux. Cette approche permet déjà de donner un diagnostic après échec d'insémination artificielle avec sperme du conjoint. Dans ce cas quand la fragmentation est trop importante, le recours à la FIV et à l'ICSI s'avère totalement inutile.

Les techniques d'analyses modernes du sperme permettent dorénavant soit de déterminer très rapidement la nature de problèmes majeurs avant de recourir aux techniques d'AMP lourdes. D'autres permettent d'améliorer les résultats dans le cas de pronostic lourd [32].

G- Bilans a réaliser

A l'issue de l'interrogatoire minutieux et de l'examen gynécologique soigneux et détaillé de la patiente. Les causes peuvent être diverses.

1- Les causes immunitaires ou anomalie de l'hémostase :

On procède donc à une recherche d'anticorps ou d'anomalie de l'hémostase. 60% des femmes faisant des fausses couches spontanées à répétition sont positives aux anticorps.

Examen à pratiquer (analyse de sang)

- dosage d'anticoagulants circulants
- test de céphaline activée
- protéines S et C
- dosage d'anticorps antinucléaire et anti-DNA
- dosage d'anticorps antiphospholipides
- facteur rhumatoïde
- anticorps lymphocytotoxiques
- anticorps anti-HLA

2- Les causes génétiques

Ces causes concernent 3 à 6% des avortements spontanés à répétition du premier trimestre.

Examen à pratiquer :

- entretien avec un généticien
- caryotype du couple (prise de sang)

3- Causes infectieuses

Examens chez la femme

- *sérologie* : VIH, rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus, herpès simplex virus, chlamydia, hépatite B et C

- *culture cervicale* : aérobies, anaérobies, chlamydia, gonocoque, ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, listeria

- *culture endométriale* : aérobies, anaérobies, chlamydia, gonocoque, ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, listeria

Examens chez l'homme

- *sérologie* : VIH, cytomégalovirus, hépatite B et C

- *frottis urétral* : chlamydia, gonocoque, ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis.

- *spermoculture* : chlamydia, gonocoque, ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis, aérobies, anaérobies.

4- Anomalie morphologique

Examen à pratiquer

- examen génital

- échographie

- hystérogographie

- hystéroscopie

5- Causes hormonales

Examen à pratiquer

- courbe thermique

- biopsie de l'endomètre

Sérologie :

- dosage du TSH (T3 T4)

- oestradiol plasmatique

- dosage de la progestérone en phase lutéale (2^{ème} partie du cycle)

- dosage de la prolactine

- testostérone

- inhibine B

- FSH (j3 du cycle)

- LH

- DHAS

6- Causes physiologique : diabète, hypothyroïdie etc.

Demander

- examen clinique complet

- formule sanguine complète.

III. NOTRE EXPERIENCE (Traitement)

Après les explorations diagnostiques normales et selon le diagnostic retenu et des possibilités techniques offertes au Mali, on a proposé les traitements suivants en antéconceptionnel :

** Causes infectieuses*

- Erythromycine 500 mg per os 4 fois par jour ou 1000 mg per os 2 fois par jour pendant 20 jours en couple.

** Trouble de l'hémostase ou cause immunologique*

- Aspegic 100 nourrisson (1 sachet par jour jusqu'à 34-36 semaines d'aménorrhées)
- Corticoïdes : célesten 4 mg.

** Causes hormonales*

- supplémentation en progestérone.

NB :

Ne pas oublier, en cas d'avortement spontané, de menace d'avortement, comme en cas de grossesse extra-utérine, la prévention de l'immunisation rhésus chez la femme rhésus négatif, par injection d'immunoglobuline anti-D afin d'éviter tout problème lors d'une prochaine grossesse.

IV- MÉTHODOLOGIE

A Cadre d'étude :

Ce sont les services de gynécologie obstétrique du centre hospitalier « mère enfant » le Luxembourg et de la clinique du « farako » qui ont servi de cadre de notre étude

a)Le centre hospitalier « Mère-enfant »

Le centre hospitalier « mère enfant » le Luxembourg est un établissement medico-socio chirurgical de diagnostic, de traitement, d'hospitalisation, de recherche et d'enseignement.

Il est situé dans la banlieue ouest de Bamako, dans le quartier d'hamdallaye.

L'hôpital est un centre de référence du deuxième niveau à vocation humanitaire mais sert aussi pour les structures de troisième niveau pour les cas nécessitant une intervention spécialisée et les évacuations sur l'Europe.

Infrastructures

Le centre hospitalier « Mère enfant » est composé de trois (3) bâtiments à étage d'un niveau chacun.

Son plateau technique comprend :

- 1) une unité gyneco-obstétricale :
- 2) une unité chirurgicale
- 3) 11 Chambres d'hospitalisations
- 4) un laboratoire d'analyse
- 5) un bloc administratif
- 6) une pharmacie
- 7) une salle de radiologie
- 8) une salle d'échographie et de fibroscopie

b) la Clinique du « Farako »

La clinique du farako est un établissement médicochirurgical de diagnostic, de traitement et d'hospitalisation.

Elle est située à cheval entre Badialan III et Hamdalaye au pied du Pont RICHARD. Elle a été créée le 1^{er} Décembre 1987 assurant au départ un service minimum d'obstétrique (d'accouchement) mais au fil du temps la demande étant supérieure à l'offre ; elle a été vite transformée courant 1988 en un établissement médico-chirurgical .

Infrastructure.

La clinique du farako est composée de trois (3) bâtiments dont un étage et à 2 niveaux et un bloc opératoire.

Son plateau technique comprend :

- 1) Une unité gynéco-obstétricale
- 2) Un complexe médicochirurgical
- 3) une salle de radiologie
- 4) un laboratoire d'analyse
- 5) un cabinet dentaire
- 6) une salle de kinésithérapie
- 7) 10 chambres d'hospitalisation

B- Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique, descriptive, transversale.

C- Période d'étude

L'étude s'est déroulée de 2003 à 2005 soit 24 mois.

D- Population d'étude

Elle est constituée des femmes qui ont consulté dans les services de gynéco obstétrique de l'hôpital Mère-enfant le Luxembourg et la Clinique du Farako.

E- Echantillonnage

1- Critères d'inclusion :

Toute femme ayant présenté au moins trois fausses couches spontanées à répétition et ayant consulté dans les services de gynéco obstétriques le Luxembourg et à la Clinique de Farako pendant la période d'étude.

Nous avons inclus 27 femmes

2- Critères de non inclusion

Toutes les femmes perdues de vue après le bilan demandé et celles n'ayant pas fait au moins trois fausses couches spontanées successives ou non.

3- Collecte des données et matériels

Supports des données

Les données ont été collectées à partir d'une fiche d'enquête individuelle établie pour chaque patiente ayant fait au moins trois fausses couches spontanées.

4- Technique de collecte de données

La technique utilisée est la lecture des supports sus-cités et le remplissage du questionnaire.

5- Aspect éthique et contrainte.

Les femmes ont été informées de la conduite de l'étude au sujet des fausses couches spontanées à répétition et aucune intervention particulière n'est prévue dans le cadre de l'étude si ce n'est la réponse aux questions posées.

En raison du coût du bilan de base demandé, nombre de patientes ont été perdues de vue sans qu'on ne puisse entreprendre quoi que ce soit comme traitement.

6- Plan d'analyse :

Le traitement et l'analyse des données ont été faits sur le logiciel Epi-info 6.04d fr.

V- RESULTATS

Tableau I : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge

Tranches d'âge (année)	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Moins de 20	7	25,9
20-29	16	59,3
30-39	3	11,1
40 et plus	1	3,7
Total	27	100

La tranche d'âge 20-29 ans est la plus représentée avec 59,3% des cas. 25,9% des patientes avaient moins de 20 ans et juste un cas où la patiente avait un âge supérieur à 40 ans soit 3,7%.

Tableau II : Répartition des patientes selon la résidence

Résidence	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Bamako	24	88,9
Hors de Bamako	3	11,1
Total	27	100

La plupart de nos femmes résident à Bamako avec 88,9% et 3 femmes venaient des régions soit 11,1%.

Tableau III : Répartition des patientes selon le site de l'étude

Site de l'étude	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Luxembourg	18	66,7
Farako	9	33,3
Total	27	100

On a recensé 18 patientes au Luxembourg soit 66,7% contre 9 cas à Farako soit 33,3%.

Tableau IV: Répartition des patientes selon la consanguinité

Consanguinité	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Oui	3	11,1
Non	24	88,9
Total	27	100

Le problème de consanguinité existait chez 3 patientes seulement soit 11,1% contre 88,9%.

Tableau V : Répartition des patientes selon les antécédents personnels

Antécédents personnels	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
GASTROPATHIES	6	22,2
HTA	1	3,7

- Antécédents chirurgicaux

Nous avons retrouvé 2 cas d'appendicectomie.

Tableau VI : Répartition des patientes selon le groupage rhésus

Groupage rhésus	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
A+	4	14,8
B+	2	7,4
O+	6	22,2
AB+	7	25,9
Non groupé	8	29,6
Total	27	100

Pas de rhésus négatif

Tableau VII : Répartition des patientes selon le résultat de l'échographie

Résultat échographie	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Myome sous muqueux	2	7,4
Myome interstitiel	1	3,7
Normal	17	63
Perdues de vue	7	25,9
Total	27	100

3 cas de myomatose uterine dont 2 cas de myomes sous muqueux et 1 cas de myome interstitiel

Tableau VIII: Fréquence des FCSR selon le site de l'étude

Site de l'étude	Nombre de FCSR	Pourcentage
Luxembourg	63	67
Farako	31	33
Total	94	100

18 patientes ont fait au total 63 FCSR au Luxembourg ; Soit 67% Contre 31 FCRS a FARAKO faites par 9 Patientes

Tableau IX: Fréquence des FSCR selon le terme et en fonction du site de l'étude

	Luxembourg	Farako
2 mois	22 (34,9%)	18 (58,1%)
3 mois	29 (46,1%)	11 (35,5%)
4 mois	5 (7,9%)	0 (0%)
5 mois	7 (11,1%)	2 (6,4%)
Total	63 (100%)	31 (100%)

Les fausses couches spontanées à répétition du 1^{er} trimestre sont les plus fréquentes quelle que soit la population étudiée (81%)

Tableau X : Fréquence des FCSR selon le degré de mariage en fonction de l'étude

	1 ^{er} mariage	2 ^{er} mariage
Luxembourg	59(67,8%)	4(57,1%)
Farako	28(32,2%)	3(42,9%)
Total	87(100%)	7(100%)

Nous avons eu au total 87 FCSR au 1^{er} Mariage contre 7 FCSR au second mariage. Tandis qu'il y a eu 1 cas où la Patiente a fait non seulement de FCSR au 1^{er} mariage et 1 FCS au second mariage

Tableau XI : Répartition des FCSR selon les signes fonctionnels accompagnateurs

Signes fonctionnels des FCS	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Douleur pelvienne	2	7,4
Fièvre	15	55,6
Aucun	10	37
Total	27	100

La plupart des fausses couches spontanées à répétition se sont déroulées dans un contexte fébrile soit 55,6%.

Tableau XII : Répartition des patientes selon le résultat du prélèvement vaginal

Prélèvement vaginal	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Mycoplasma	9	33,4
Chlamydia	6	22,2
Stérile	1	3,7
Mycoplasma+Chlamydia	4	14,8
Perdus de vue	7	25,9
Total	27	100

Au total 19 prélèvements vaginaux sur 20 (70,4%) étaient positifs au chlamydia et /ou au mycoplasme

Tableau XIII : Répartition des patientes en fonction du bilan sanguin

Bilan biologique	Effectif absolu (N=27)	Pourcentage
Trouble de l'hémostase	11	40,8
Insuffisance en progestérone	1	3,7
HIV	1	3,7,
Normal	7	25,9
Perdus de vue	7	25,9
Total	27	100

Tableau XIV : Répartition des patientes en fonction multiplicité de la cause

	Causes uniques	Causes multiples
Luxembourg	2(28.6%)	9(69.2%)
farako	5(71.4%)	4(30.8%)
total	7(100%)	13(100%)

13 patientes sur 20(65%) avaient une cause multiple contre 7(35%) ayant une cause unique

Tableau XV: Fréquence des patientes ayant obtenu une naissance vivante après leur traitement et selon le site de l'étude

Site de l'étude	Effectif absolu	Pourcentage
Luxembourg	7	53,8
Farako	6	46,2
Total	13	100

Tableau XVI : Répartition des patientes selon le coût de l'exploration et du traitement

Coût	Exploration (FCFA)	Traitement (FCFA)
Coût moyen	57018,5	21474
Ecart-type	43318,6	22445,8
Extrêmes	15.000 à 103.500	8.600 à 103.500

VI- COMMENTAIRE DISCUSSIONS

1- Fréquence :

Au cours de notre travail, nous avons recensé au total 27 patientes, dont 18 à l'hôpital mère enfant « le Luxembourg » et 9 à la clinique du farako, qui répondaient aux critères d'inclusions et qui avaient des données complètes pour toutes les variables recueillies.

Sur les 10520 consultations au cours des 2 années d'étude ; 27 patientes ont consulté pour fausses couches spontanées à répétition, soit une fréquence relative de 0,25%. Avec une fréquence de 0,14% à farako et 0,42% au Luxembourg.

Les FCSR constituent plus d'un million de consultations par an chez le généraliste ou le gynécologue en France.

2- Caractéristiques de la population étudiée :

***Age :** les femmes ayant consultés pour FCSR étaient âgées de 20 à 29 ans avec une moyenne de 24,5ans. Les âges extrêmes étaient 17-41ans (tableau I) Ces résultats sont comparables à ceux de Tewendé Céline Alice Kiba [26] qui trouve un âge des patientes compris entre 25-39ans en général avec un pic se situant entre 25-29 ans.

***Résidence :** la plupart de nos patientes résident à Bamako ; 88,9% et seulement 3 patiente venaient de régions avec 11,1% ; ceci pouvant s'explique par la proximité de 2 établissements sanitaires.

*** le site de l'étude :**

Au cours de cette, on a enregistré 18 patientes à l'hôpital mère- enfant de Luxembourg contre 9 à la clinique du farako.

Parmi celles ayant été recensée au Luxembourg, 7 patientes ont été perdues de vue après avoir reçu les bilans à la recherche d'une éventuelle cause certainement pour des raisons financières.

****Antécédent médicaux et chirurgicaux :***

Dans la population d'étude, 19 patientes sur 27 avaient un antécédent vierge, cependant la pathologie médicale la plus retrouvée est la gastropathie avec 22,2% suivie respectivement d'HTA avec 3,7% Par ailleurs, on note 2 cas d'appendicectomie soit 7,4%.

3- les examens complémentaires réalisés :

Pour asseoir le diagnostic ; le bilan biologique à la recherche d'un anticoagulant circulant (TCA) a été l'examen de première intention.

****bilan biologique :***

Il a été l'examen le plus demandé pour l'évaluation de l'état de hémostasie. Parmi les 20 patientes qui ont fait cet examen ; il a fourni un résultat anormal avec trouble de hémostasie chez 40,8% contre 7cas normaux soit 25,9%.

Nous avons retrouvé en outre 1 cas d'insuffisance en progestérone et 1cas de VIH (tableau XV)

Une étude réalisée par une équipe israélienne dirigée par le professeur BRENNER [34] estime que 50-70% des femmes présentant des FCSR souffrent de thrombophilie. Cette équipe a traité 183 femmes enceintes qui avaient déjà eu au moins 3 FCSR. Il y eut plus de 80% de naissances vivantes contre 28% dans leur antécédent. Les poids de naissances furent de 3kg et il eut plus 90% de naissance à terme.

****Prélèvement vaginal :***

La culture de chlamydia trachomatis et mycoplasme a été effectuée chez 20 patientes. Les germes ont été retrouvés chez 19 patientes soit 70,4% de l'échantillon. Le germe le plus fréquemment retrouvé est le mycoplasme avec 33,4% suivie chlamydia : 22,2% .

L'association des 2 germes a été retrouvée chez 4 patientes soit 14,8%. Par contre 1 seule patiente avait un PV stérile ; ceci souligne l'association particulièrement élevée de ces infections dans les FCSR.

Ces résultats sont comparables à ceux de Tewendé Céline Alice Kiba (26) qui obtient : sur les 119 femmes, 19,3% étaient porteuses de mycoplasmes seuls, 30% de chlamydia seul et 22,7% de confection.

Seulement 26,9% de l'échantillon étaient négatifs à la sérologie et à la culture.

**Echographie pelvienne :*

A la recherche d'une éventuelle cause mécanique aux FCSR a rapporté 3 cas de myomatose utérine dont 2 cas de myomes sous muqueux et 1 cas de myome interstitiel.

La très faible proportion de myomatose utérine s'explique par la faible implication des fibromes dans le mécanisme des FCSR surtout lorsque celles-ci sont précoces (tableau VII)

3-Signes fonctionnels associés aux FCSR :

Le signe clinique majeur observé chez les patientes lors des FCS était la fièvre avec 55,6%. Chez 7,4% des patientes on a retrouvé des douleurs pelviennes et 3,7% n'avaient aucun signe fonctionnel accompagnateur.

4- Causes retrouvées :

- Trouble de l'hémostase
- Insuffisance en progestérone
- Hiv
- Chlamydia et mycoplasme associés
- Mycoplasme isolé
- Chlamydia isolé

5- Répartition des patientes ayant obtenus une naissance vivante :

Après la prise en charge en antéconceptionnel et/ou per conceptionnel des éventuel(s) diagnostic établi(s), nos résultats ont été les suivants :

13 patientes sur 20 soit 65% de l'échantillon ont pu avoir une naissance vivante dont 7 naissances réussies au Luxembourg et 6 à farako

Ces résultats sont comparables a ceux de Dr quenby et son équipe (34) qui ont eu une certaine réussite en utilisant la prednisolone pour traiter des femmes en échec chronique. Le premier fut une femme qui avait eu 19 FCS et qui a eu un bébé en 2002 après avoir reçu le stéroïde. Depuis lors, deux femmes ont eu des bébés. Trois autres femmes sont enceintes et les grossesses se déroulent bien.

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1- Conclusion

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et transversale qui a porté sur les fausses couches spontanées à répétition à l'hôpital mère enfant « le Luxembourg » et à la clinique du farako

A l'issue de cette étude, on a pu enregistrer 27 patientes qui ont répondu aux critères d'inclusion.

Il en ressort que :

- la fréquence des FCSR : 0,25%

- causes retrouvées :

 - *causes infectieuses

 - *causes immunologiques

 - *causes hormonales

- bilans non réalisables :

 - * bilan génétique : caryotype du couple

 - *bilan masculin : test de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes.

Cependant, étant donné que les anomalies chromosomiques embryotrophoblastiques sont responsables de plus de la moitié des FCSR, il aurait été plus intéressant de rechercher des causes génétiques chez toutes les femmes. Ce qui aurait permis de mieux apprécier avec plus de détails l'ensemble des causes des FCSR.

Par ailleurs, nous avons noté avec regret la perte de vue de 7 patientes sur 27 vraisemblablement pour des raisons financières ; ce qui a réduit la taille de l'échantillon.

Dans la population d'étude la tranche d'âge de 20-29 ans est la plus représentée [tableau I] en accord avec l'étude de Tewendé Céline Alice Kiba [26]

Dans la population étudiée 33,4% des femmes étaient porteuses de mycoplasme 22,2% avaient le chlamydia et 14,8% de coinfection .

Au regard de ces chiffres, nous pouvons dire que la cause infectieuse des FCSR est la plus élevée dans nos pays.

Le résultat du bilan biologique retrouve chez 40,8% de nos patientes de trouble de hémostasie contre 3,7% d'insuffisance en progestérone et 3,7% de sérologie VIH positif.

Face à la fréquence du trouble de hémostasie, nous devons systématiser cette recherche devant des FCSR.

Les signes cliniques évoqués lors des FCS sont par ordre de fréquence : fièvre, aucun, douleur pelvienne

Nous avons noté avec satisfaction l'évolution de la grossesse jusqu'à terme de 13 patientes sous traitement.

Une diminution des coûts d'explorations, de la prise en charge et de la surveillance d'une part et d'autre part l'amélioration des conditions de vie et plus particulièrement de la population féminine devrait faciliter la prise en charge de cette pathologie.

Devant la multiplicité de cause, la répercussion conjugale conflictuelle au sein du foyer, des difficultés et limite de la prise en charge au vue des résultats performants obtenus dans notre étude, nous préconisons un approfondissement de la connaissance dans le mécanisme de survenue des FCSR en menant d'autres études similaires enfin de combler les insuffisances de la nôtre.

C'est ainsi que nous proposons des recommandations suivantes :

2- Recommandations

Aux autorités sanitaires

- Organiser des ateliers de formation à l'échelle nationale à l'intention du personnel de santé en particulier les gynéco obstétriciens qui sont les premiers concernés. Cette formation doit porter sur la maîtrise de toutes les étiologies ainsi que leur meilleure prise en charge ;
- Doter les centres de santé de laboratoire d'analyse performante à la recherche de toutes les causes de fausses couches spontanées à répétition et à des prix abordables.

Aux Gynécologues

- Sensibiliser les patientes sur l'augmentation du risque de fausses couches spontanées à répétition à avec l'âge ;
- Faire un interrogatoire minutieux détaillé et un examen gynécologique soigneux afin de faire la part des fausses couches spontanées à répétition précoces ou tardives ;
- Demander systématiquement un bilan le plus complet possible compte tenu de la fréquence des FCSR multifactorielles.

Aux patientes

- Tenir compte des conseils et recommandations du personnel de santé qui sont à leur disposition pour leur bien-être.

VIII-REFERENCES

- 1- **Carosella ED, Rouas-Freiss N, Paul P, Dausset J** : Comment le fœtus échappe au défense de la mère. *La Recherche* 1998 ; 307 : 36-38.
- 2- **Coulan CB, Clark DA, Beer AE, Kutteh WH, Silver R, Kwak J, Stephenson M** : Current cilinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion.
Am J Reprod Immunol 1997; 38: 57-74.
- 3- **Dupont E, Moriaux M, Lambermont M, Englert Y** : Réévaluation des traitements immunomodulateurs des avortements à répétition.
Rev Med Brux 1998; 19 : 69-72.
4. **Da y a s** : Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trails. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989; 96: 275-280.
- 5- **Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB** : Prevention of early pregnancy loss in autoantibody srpositive women.
Lancet 1998; 351: 34-35.
- 6- **Gris JC, Neveu S, Mares P, Biron C, Hedon B, Schved JF** : Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology.

7. **Harrison R** : Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion: result of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod biol* 1992; 47: 175-179.

- 8- Kekow J, Reinhold D, Dap T, Ansoerge S :** Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor B. *Lancet* 1998; 351: 18485.
- 9. Karamardian LM, Grimes O :** Luteal phase deficiency: effect of treatment on pregnancy rates. *Am J Obstet Gynecol*, 1992 ; 167: 1391.
- 10. Kutteh WH :** Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174, 1584-1589. 16. **DA YA S, GUNBY J, CLARK O,** Intravenous immunoglobulin therapy for recurrent spontaneous abortion: a meta analysis. *Am J Reprod Immunol*, 1998 ; 39: 6976.
- 11- Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME :** Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148-53.
- 12- Lansac J, Lecomte P :** *Obstétrique pour le praticien.*
Paris, SIMEP, 1994 ; 3^e Edition Masson P8-473
- 13. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME et al :** Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent abortion. *N Engl J Med*, 1997; 337: 148-153.
- 14. Maiga C K :** Diagnostique étiologique des métrorragies non gravidiques dans le service de gyneco - obstétrique de L'Hôpital National du Point G .Cas de 284 Dossiers
Thèse de médecine 2002 ; P2-90

15- Merger R, Levy J, Melchior J : Précis d'obstétriques Paris; Masson; 1995.

6°Edition Masson, Paris, Milan, Barcelone P4-597

16- Nelen Wldm, Steegers EAP, Eskes TKAB, Blom HJ : Genetic risk factor or unexplained recurrent early pregnancy loss. Lancet 1997; 350-861.

17- Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, Aoyama T, Aoki K : Are serum progesteron levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies?

Fertil Steril 68 ;806-809,1997 Okon MA,Laird SM,Tuckerman EM,Li TC,Serum androgen levels in women who have recurent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function.Fertil Steril 1998 ;682-690

18. Prendiville W : HCG for recurrent miscarriage. In: Chalmers 1 ed Oxford data base of perinatal trials. Version 1.2 Dix issue 6, Anturium 1991; records 2890.

19. Pearce JM, Hamid R : Randomised controlled trial of the use of human chorionic gonadotropin in recurrent miscarriage associated with polycystic 0 varies. Br J Obstet Gynaecol, 1994, 101, 685-688. 8. REUNDERS FJL, THOMAS CMG, DOESBURG WH, ROLLAND R, ESKES TKAB, Endocrine effects of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate during early pregnancy: a double-blind clinical trial. Br J Obstet Gynaecol, 1988 ; 95 : 462-468

20- Quereux C : Faites/ne faites pas devant des fausses couches à répétition.

Genésis 2003 ; 90 : 16-17.

21. Quenby S; Farquharson R : Human chorionic gonadotropin supplementation in recurring pregnancy loss: a controlled trial. Fertil Steril, 1994, 708-710.

J Lab Clin Med 1993; 122: 606-615.

22- Roger V, Barrat J, Bossar H, Leavin D, Renaud D : La grossesse pathologique et l'accouchement dystocique.

Paris,New york,Barcelone, Milan,Mexico,Sao paulo

Masson 1985; P4-808

23- Roger V, Barrat J, Bossar H, Leavin D, Renaud D : La grossesse normale et l'accouchement eutocique.

Paris,New york,Barcelone, Milan,Mexico,Sao paulo

Masson 1985 ; P4-739

24. Reznikoff-Etievant MF, CA VOL V, Lejeune V, Carbonne B, Milliez J : Quoi de neuf dans les fausses couches à répétition. In Le début de la grossesse. Société Française de Gynécologie, ed Eska, Edition 2001.

25. Shearman R, Garret : Double-blind study of effect of 17 hydroxyprogesterone caproate on abortion rate. B M J, 1963, 2,292-295.

26-Tewende Celine Alice Rosine Kiba : Infection à Chlamydia Trachomatis et à mycoplasmes dans une population de femmes consultant pour Hypofertilite à OUAGADOUGOU-BURKINAFASO
Thèse de Pharmacie 2004 ; P1-85

27. Tulpala M, Palosuo T, Ramsa y T et al : A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. Hum Reprod, 1993; 8, 764-770.

28. Tulpala M, Stenman Ph, Caccia Tore B et al : Polycystic ovaries and levels of gonadotrophin and androgen in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. Br J Obstet Gynaecol, 1993, 100, 1993, 100, 348-352.

29. Trout SW, Seifer OB : women with unexplained recurrent pregnancy loss have higer day 3 serum FSH and oestradiol values? Fertil Steril, 2000 ; 74 : 335-337.

30. Vina tier O, Dufour P, Berard J et Leroy JL : Avortements spontanés à répétition. Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Gynecologie 770 A20, 1998.

31. BILAN ET ESSAIS THERAPEUTIQUES DES FAUSSES COUCHES/AVORTEMENT SPONTANES A REPETITION(En ligne)

http://www.esculape.com/gynecologie/fc_repetition.html

(Consulté : le 03 / 04 / 2006)

32. TEST DE FRAGMENTATION DE L'ADN. (En ligne)

<http://www.maia-asso.org/sterilite-couple.html>

(Consulté : le 23 / 05 / 2006)

33. THROMBOSE ET BIOLOGIE :A PROPOS DE « THROMBOPHILIE »(En ligne)

http://www.esculape.com/biologie/coagulation_thrombose.html

(Consulté : le 03 / 04 / 2006)

34. UN CAS PARTICULIER : LES AVORTEMENTS PRECOCES A REPETITION (En ligne)

<http://www.gyneweb.fr/sources/gdpublic/debgr/repet.htm>

(Consulté : le 22 / 05 / 2006)

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : Diaby

Prénom : Alou

Titre de la thèse : fausses couches spontanées à répétition à l'hôpital mère enfant « le Luxembourg » et à la clinique du « farako »

Années : 2006

Ville de la soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie

Secteur d'intérêt : gynécologie- obstétrique

Résumé : il s'agit d'une étude prospective multicentrique, descriptive et transversale portant sur 27 patientes ayant consulté pour fausses couches spontanées à répétition dans le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital mère enfant « Luxembourg » et à la clinique du « farako » de 01 janvier 03 au 31 décembre 05.

Il ressort de cette étude que la fréquence des fausses couches spontanées à répétition au cours de deux (2) années d'étude a été de 0,25%. L'âge moyen de patientes est de 27 ans et le mode représenté par la tranche d'âge de 20-29ans.

Notons que chacune de 27 femmes ont fait au moins 3 FCS ; ce qui donne une incidence des FCSR 67% faites par 18 patientes recensées au Luxembourg contre 33% à la clinique farako

La plus part des FCSR se sont déroulées au terme de trois (3) mois avec une fréquence de 46,1% au Luxembourg et au terme de deux(2) mois soit 58,1% à farako.

La fièvre et les algies pelviennes ont été les principaux signes fonctionnels accompagnateurs des FCSR. La gastropathie a été l'antécédent médical le plus retrouvés avec 22,2% suivie d'HTA avec 3.7%.

Il a été relevé au cours de cette étude que les étiologies les plus souvent rencontrées, en absence du bilan caryolytique du couple et du bilan masculin ont été les causes infectieuses (70,4%) et causes immunologique (40,8%)

Malgré un coût moyen exorbitant du bilan minimum de base et de traitement, on a pu traité et suivre 20 patientes et eu 13 naissances vivantes soit un taux de réussite de plus de 50%

NB : A noter la nécessité d'un suivi psychologique de ces couples (suivi spécialisé éventuellement) qui ont vécu et vont encore vivre des situations moralement éprouvantes.

Mots clés :

FCSR : Les fausses couches spontanées à répétition

-immunologie

-progestérone

-infection

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hypocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.