



HAL
open science

Intérêt de l'étude chromosomique parentale et du produit d'avortement dans les fausses couches spontanées simples et multiples

Dominique Stegel

► **To cite this version:**

Dominique Stegel. Intérêt de l'étude chromosomique parentale et du produit d'avortement dans les fausses couches spontanées simples et multiples. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01738782

HAL Id: hal-01738782

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738782>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE
158469

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2001

N° 145

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Dominique STEGEL

le 30 novembre 2001

**INTÉRÊT DE L'ÉTUDE CHROMOSOMIQUE PARENTALE ET
DU PRODUIT D'AVORTEMENT DANS LES FAUSSES
COUCHES SPONTANÉES SIMPLES ET MULTIPLES**

Examineurs de la thèse :

M. Philippe JONVEAUX	Professeur		Président
M. Paul VERT	Professeur	}	
M. Michel SCHWEITZER	Professeur	}	Juges
M. James LESPINASSE	Docteur en Médecine	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 209107 5

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Dominique STEGEL

le 30 novembre 2001

**INTÉRÊT DE L'ÉTUDE CHROMOSOMIQUE PARENTALE ET
DU PRODUIT D'AVORTEMENT DANS LES FAUSSES
COUCHES SPONTANÉES SIMPLES ET MULTIPLES**

Examineurs de la thèse :

M. Philippe JONVEAUX	Professeur		Président
M. Paul VERT	Professeur	}	
M. Michel SCHWEITZER	Professeur	}	Juges
M. James LESPINASSE	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIIEWSKI - Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Philippe JONVEAUX
Professeur de Génétique

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez apporté de précieux conseils.

Trouvez ici l'expression de nos plus vifs remerciements et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Paul VERT

Professeur de Pédiatrie et Officier dans l'ordre des palmes académiques

Nous sommes très honoré que vous acceptiez d'être de nos juges.

Nous sommes très reconnaissant de l'intérêt que vous portez à notre travail, l'éclairant ainsi de votre expérience de Pédiatre et de Néonatalogiste.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

Monsieur le Professeur Michel SCHWEITZER

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Vous nous honorez de votre présence dans le jury de cette thèse.

Nous apprécions votre disponibilité afin d'apporter le regard de l'obstétricien à ce travail.

Trouvez ici l'expression de notre confiance et le témoignage de nos remerciements.

Monsieur le Docteur James Lespinasse

Docteur en Génétique

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Vous êtes à l'origine de ce travail et vous nous avez guidé pour son élaboration et sa rédaction. Une grande partie des idées de cette thèse sont le résultat de vos judicieuses remarques.

Nous souhaitons, par cette thèse, vous exprimer notre sincère reconnaissance.

Aux Docteur Poyeton, Docteur Preiss, Docteur Rivier, Docteur Bovier-Lapierre et à tous les médecins qui nous ont entouré lors de notre formation en Médecine Générale.

Aux infirmières des différents services où nous avons pu pratiquer des actes paramédicaux lors de nos stages hospitaliers, aux techniciennes du laboratoire de cytogénétique de Chambéry qui nous ont formé aux bases de leur travail et aux secrétaires qui nous ont aidé dans la recherche des dossiers de patients.

A Delphine, qui m'a soutenu, stimulé et aidé durant toute l'élaboration de cette thèse. Avec toute ma reconnaissance et mon amour.

A Elodie et Laurène, mes deux filles qui m'ont permis de découvrir un autre sens à ma vie. Avec mon amour de père.

A Michel, mon père et Simone, ma grand-mère qui m'ont toujours apporté leur amour et leur soutien pendant ces années d'études médicales et durant l'écriture de ce travail. Avec toute mon affection.

A Nicole, ma mère, qui n'a pas pu assister à la réussite de nos études pour lesquelles elle a tant donné de son temps et de son amour maternel. Avec toute ma gratitude et mon amour.

A Patrick, mon frère, son épouse Catherine et leur fils Nicolas. Avec mon immense attachement.

A toute ma famille.

A Jocelyne et Yves pour leur aide précieuse tout au long du travail de recherche et d'écriture.

A tous mes amis et particulièrement à Carina et Vincent, Carine, Caroline, Catherine et Mathias, Catherine et Walter, Estelle et Arnaud, Florence et Frédéric, Karine, Manu, Myriam et François, Nadège et Sylvain, Pascale et Fabrice, Sylvie et Jean-Noël.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

<u>Tableaux</u>	p 16
<u>Figures</u>	p 18
<u>Lexique des sigles</u>	p 20
<u>Index</u>	p 22
<u>Introduction</u>	p 24
<u>Etude bibliographique</u>	p 26
1) Analyse des caryotypes.....	p 29
2) Age gestationnel.....	p 34
3) Age maternel.....	p 38
4) Sex ratio.....	p 41
5) Avortements spontanés à répétition (encore appelés avortement à répétition).....	p 43
6) Etude des mécanismes des anomalies chromosomiques et intérêt prédictif.....	p 48
6-1) Mécanismes génétiques responsables des aberrations chromosomiques.....	p 48
6-2) Intérêt prédictif de la connaissance du caryotype.....	p 53
6-3) Conseil génétique.....	p 56
<u>Etude cytogénétique</u>	p 59
1) Matériel et méthodes.....	p 60
1-1) Réalisation du caryotype.....	p 60
1-2) Matériel et méthode statistique.....	p 65

2) Résultats.....	p 66
2-1) Analyse descriptive.....	p 66
2-2) Statistique analytique.....	p 69
2-2-1) Comparaison de moyennes.....	p 69
2-2-2) Tableaux croisés.....	p 73
3)Discussion.....	p 75
3-1) Validité des résultats.....	p 76
3-2) Analyse des résultats.....	p 76
<u>Discussion – Conclusion</u>	p 81
1) Discussion.....	p 82
2) Conclusion.....	p 83
<u>Conclusion</u>	p 88
<u>Bibliographie</u>	p 90
<u>Annexe</u>	p 103
Questionnaire.....	p 104

TABLEAUX

Tableau 1 : Pourcentage d'anomalies chromosomiques en fonction de l'âge gestationnel.....	p 35
Tableau 2 : Pourcentage d'avortement en fonction de l'âge maternel.....	p 38
Tableau 3 : Sex ratio par âge gestationnel dans les avortements spontanés à caryotype normal.....	p 41
Tableau 4 : Sex ratio par âge maternel dans les avortements spontanés à caryotype normal.....	p 42
Tableau 5 : Risque d'avortement (%) en fonction des antécédents.....	p 44
Tableau 6 : Résultats de l'étude clinique.....	p 67
Tableau 7 : Variables quantitatives étudiées en fonction de l'existence ou non d'anomalies chromosomiques.....	p 70
Tableau 8 : Variables quantitatives en fonction de l'existence ou non de trisomies autosomiques.....	p 72
Tableau 9 : Distribution des caryotypes en fonction des trimestres de grossesse.....	p 74

FIGURES

Figure 1 : Taux de caryotypes pathologiques.....	p 29
Figure 2 : Fréquence des caryotypes anormaux.....	p 31
Figure 3 : Répartition des principales trisomies (%).....	p 32
Figure 4 : Différents stades embryonnaires.....	p 34
Figure 5 : Age maternel moyen des caryotypes pathologiques.....	p 39
Figure 6 : Caryotype normal.....	p 61
Figure 7 : Caryotype d'une trisomie 21.....	p 62
Figure 8 : Caryotype d'une monosomie X.....	p 63
Figure 9 : Résultats des caryotypes.....	p 68

LEXIQUE DES SIGLES

ADN : acide désoxyribonucléique

CGH : hybridation génomique comparative

CMS : chromosome marqueur surnuméraire

FCS : fausse couche spontanée

FISH : hybridation *in situ* en fluorescence

SA : semaine d'aménorrhée

SG : semaine de gestation, de grossesse

INDEX

Ecart-type : racine carrée de la variance

Fréquence : rapport du nombre d'individus d'un échantillon statistique au nombre total d'individus de l'échantillon

Maximum : le plus grand élément de cet ensemble

Médiane : nombre répartissant les termes d'une série numérique, rangée par ordre de grandeur, en deux groupes de même fréquence

Minimum : plus petit élément d'un ensemble ordonné

Moyenne : somme de termes divisée par le nombre de ces termes

p : puissance d'un test

INTRODUCTION

L'étude chromosomique existe depuis une quarantaine d'années avec la découverte du chromosome 21 surnuméraire par le Professeur Lejeune en 1959. Les progrès techniques ont permis de repousser sans cesse la limite des connaissances sur les chromosomes et leurs gènes. L'étude chromosomique montre de nombreuses implications dans divers domaines tels que le diagnostic prénatal, le diagnostic oncologique et l'étude fœtopathologique. C'est pourquoi l'intérêt de l'étude chromosomique reste de nos jours d'actualité.

Nous allons donc consacrer une première partie de ce travail à réaliser une revue de la littérature récente. Dans un deuxième temps, nous étudierons les observations du laboratoire de cytogénétique de Chambéry afin de les confronter aux différentes publications. Ensuite une discussion sur ces résultats essayera d'établir les grands objectifs de l'étude chromosomique en ce qui concerne les fausses couches spontanées.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

La fausse couche spontanée reste une pathologie très étudiée. Sa fréquence est estimée à environ 50% des grossesses infra cliniques et cliniques (avortement survenant au cours des dix premiers jours après la fécondation, avant la reconnaissance de la grossesse) (Vinatier et al, 1994).

Il existe de nombreuses recherches depuis une vingtaine d'années qui étudient les anomalies du caryotype retrouvées dans les produits de fausses couches. Elles ne sont pas toutes comparables : différence de populations échantillonnées (âge maternel, niveau socio-économique, région d'origine), de techniques d'examen (culture tissulaire ou préparation directe), problème de définition de la fausse couche spontanée. En revanche, leurs conclusions sont les mêmes : les anomalies chromosomiques sont les premières causes d'avortement spontané (Vinatier et al, 1994).

Les autres étiologies sont représentées par les anomalies utérines, les pathologies hormonales, les infections maternelles ou fœtales, les pathologies auto-immunes et immunologiques et enfin les causes encore inconnues.

Certaines anomalies chromosomiques sont également responsables de stérilité, de malformations congénitales et de retard mental. La plupart des déséquilibres chromosomiques sont des aneuploïdies [86% des aberrations chromosomiques (Goddjin et al, 2000)]. Ces anomalies semblent être beaucoup plus fréquentes chez l'être humain que dans d'autres espèces. Les anomalies structurelles, qui correspondent à des translocations réciproques, des inversions centriques ou péricentriques, des translocations

robertsonniennes ou à des inversions, sont beaucoup moins observées (Mc Fadden et al, 1997).

L'examen en génétique chromosomique de cellules embryonnaires ou amniotiques montre la fréquence élevée des aberrations chromosomiques (12 à 15% des grossesses cliniques et 60% des FCS du 1^{er} trimestre). Ces anomalies résultent :

- D'erreurs pendant la gamétogenèse, non-disjonction chromosomique à la méiose paternelle ou maternelle, aboutissant à une monosomie (15% des cas), à une trisomie (54% des cas) voire une double trisomie (3% des cas) ; (Schaaps et al, 1990)
- D'erreurs au moment de la fertilisation par digynie (fusion du pronucléus mâle avec deux pronucléi femelles) ou par diandrie (fusion du pronucléus femelle avec deux pronucléi mâles) aboutissant à une triploïdie (19% des cas) ; (Schaaps et al, 1990)
- D'erreurs de segmentation pendant la première division cellulaire zygotique, aboutissant à une tétraploïdie (4 % des cas) ou à une mosaïque (1% des cas)(Schaaps et al, 1990).

Le total de ces anomalies de nombre représente donc 96% des causes génétiques connues. Ces anomalies chromosomiques sont par contre beaucoup plus rares chez les nouveau-nés (Schaaps et al, 1990).

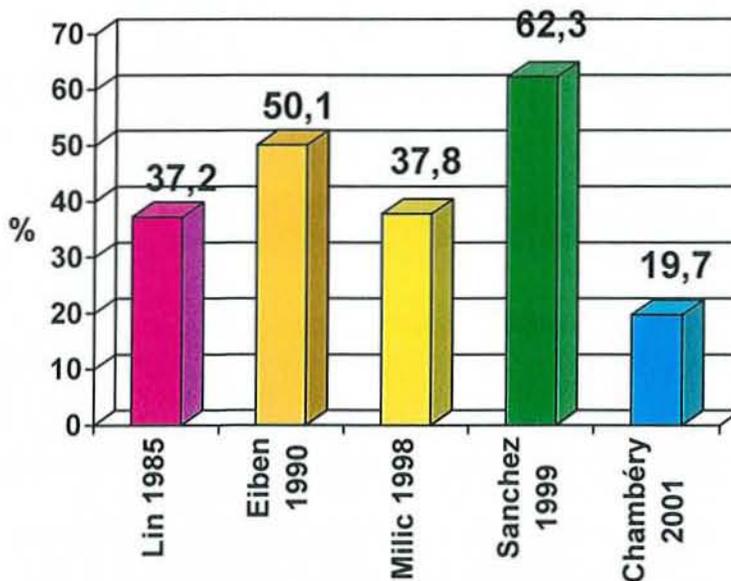
1) Analyse des caryotypes

Il paraît intéressant de comparer les résultats d'études cytogénétiques chromosomiques trouvés dans la littérature afin de faire ressortir les différents paramètres étudiés.

Les taux de caryotypes pathologiques de l'étude des produits de fausses couches varient de 40% à 60% selon les études (Lin en 1985, Eiben en 1990, Millic en 1998, Sanchez en 1999). Leurs résultats sont présentés sur la figure 1.

Vinatier et al (1994), à travers une compilation de 12 séries sur l'étude en génétique chromosomique du produit d'avortement (5420 cas), obtiennent un taux d'anomalies entre 28% et 79,8% des produits d'étude.

Figure 1 - Taux de caryotypes pathologiques



Plusieurs explications à ces variations de prévalence sont possibles. La plupart des séries se caractérisent par une grande imprécision dans la chronologie des événements (la fausse couche). Le recueil des produits analysés est mal connu, les échantillons de la population sont hétérogènes.

Les produits d'avortement précoces seraient sous représentés dans de nombreuses séries : 90% des avortements ont lieu avant 12 semaines d'aménorrhée (SA), or ces cas sont rares dans les différentes études.

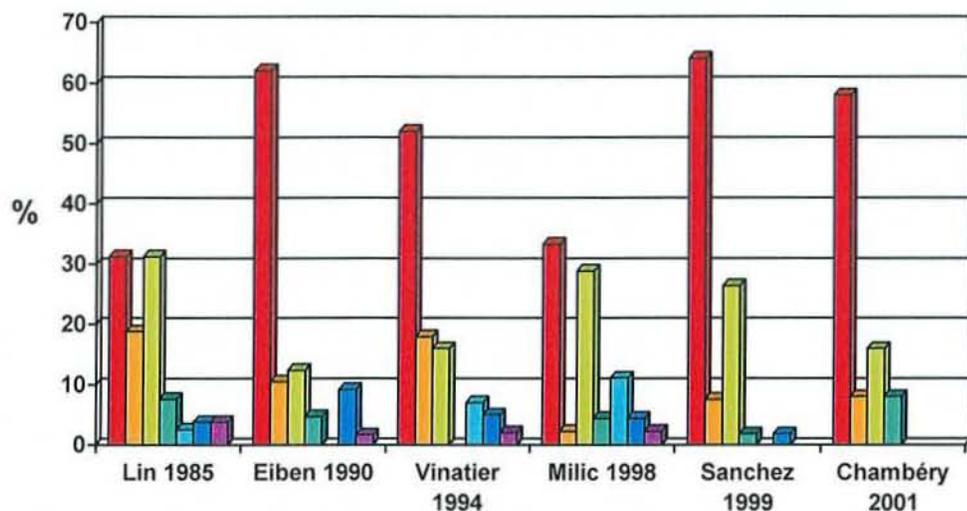
Le statut chromosomique des produits d'avortement dont le caryotype a échoué pour des raisons techniques reste inconnu. L'échec de culture cellulaire atteint-il préférentiellement les tissus potentiellement porteurs d'anomalies chromosomiques ?

Carp et al (2001) concluent lors de leur étude qu'il n'y a pas de différence entre les patientes pour lesquelles l'analyse génétique chromosomique a été possible ou a échoué quant à l'âge maternel et au nombre d'avortements.

De plus, dans l'étude de Lin et al (1985), le faible taux d'anomalies (37,2%) serait expliqué par une contamination par du tissu maternel puisqu'il existe un excès de caryotypes féminins dans le groupe des caryotypes pour lesquels la formule chromosomique est normale qu'on ne retrouve pas dans le groupe des caryotypes anormaux.

Contrairement à la prévalence globale des caryotypes anormaux, variable selon les séries publiées, la proportion des différents types d'anomalies est comparable, hormis le faible taux non expliqué des trisomies chez Lin (1985) et Milic (1998) (Figure 2).

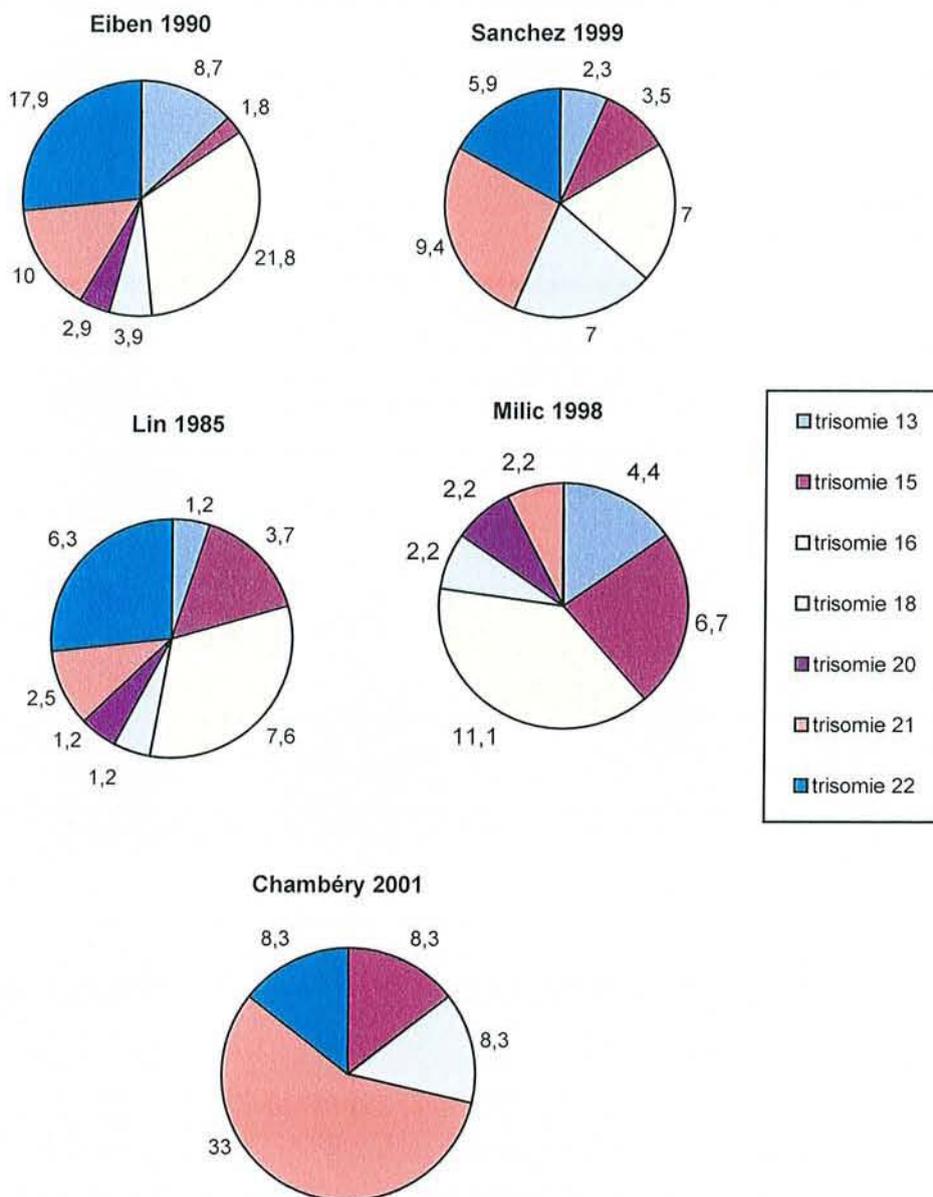
Figure 2 - Fréquence des caryotypes anormaux



On s'aperçoit que l'étiologie la plus fréquente parmi les caryotypes pathologiques est la présence d'un chromosome surnuméraire, suivie par la présence d'un lot haploïde surnuméraire et la perte d'un chromosome (monosomie).

La répartition en pourcentage des différents types de trisomies est similaire d'une étude à l'autre (figure 3).

Figure 3 – Répartition des principales trisomies (%)



On retrouve les mêmes chiffres pour la trisomie 13, 15 et 16 chez Sanchez (1999) et Lin (1985). Pour la trisomie 18, Lin (1985), Milic (1998) et Eiben (1990) ont obtenu 1,2 à 3,9% alors que Sanchez (1999) obtient 7%. A Chambéry, on a 8,3%. La trisomie 20 représente environ 2-3%, la trisomie 21 de 2,5 à 10% et la trisomie 22 de 6 à 18%.

On note cependant une nette différence dans le pourcentage total de la monosomie X de la série de Milic (2,2%) qu'il explique par un âge maternel moyen plus élevé (2 à 3 ans de plus) que dans les études montrant un taux plus important aux environs de 20%. Il existe alors peut-être un réel facteur biologique ou un artéfact de croissance chromosomique durant la culture (perte aléatoire de ce chromosome X in vitro) ?

L'étude de Milic (1998) cherchait à montrer les différences de caryotype en fonction du type pathologique de grossesse : avortement précoce (avant visualisation d'une activité cardiaque par échographie), môle hydatiforme et grossesse anembryonnaire ou œuf clair.

Trente trois pour cents des grossesses anembryonnaires et 25% des pertes fœtales précoces ont un caryotype anormal.

Le détail des résultats de l'analyse des caryotypes montre que la trisomie seule est la plus importante des anomalies des grossesses anembryonnaires (64,3%) alors que la trisomie (double trisomie incluse) (38,9%) et la triploïdie (27,8%) sont aussi fréquentes dans les cas de pertes fœtales précoces.

Mais il n'existe pas de différence statistiquement significative (puissance du test $p > 0,05$) entre les types de grossesses pathologiques. La triploïdie représente 28,9% des caryotypes anormaux et 53,8% sont trouvés

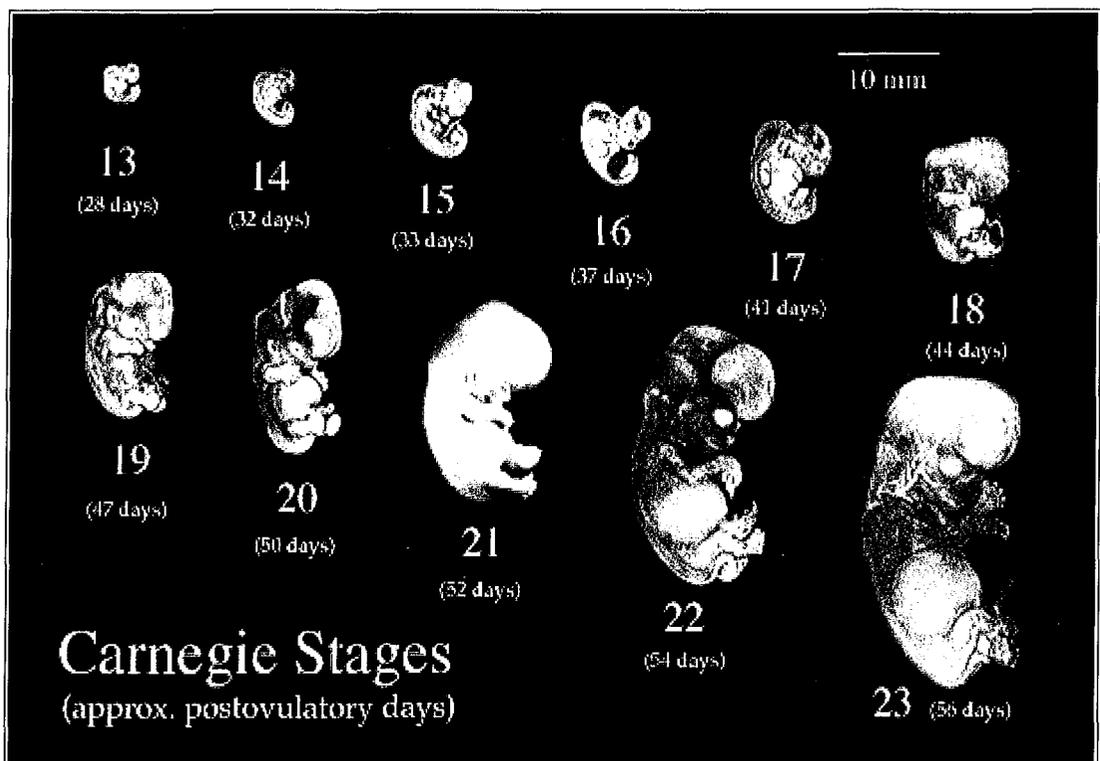
dans la môle hydatiforme partielle. Le reste est présent dans les pertes foetales précoces.

2) Age gestationnel

Les différentes séries nous présentent toutes l'âge gestationnel des produits de fausse couche. Elles sont unanimes sur l'inégalité de distribution des anomalies de caryotype au cours du temps.

La proportion de ces aberrations chromosomiques retrouvées sur les produits de fausse couche diminue avec l'âge de la grossesse, passant de 70% au cours du premier trimestre à moins de 6% après 16 SA (Vinatier et al, 1994).

Figure 4 – Différents stades embryonnaires



De manière plus détaillée, Eiben et al (1990) retrouvent une majorité (68%) de produits de fausse couche datant de moins de 12 semaines de gestation (SG). Cette majorité comporte la plus grande part d'anomalies chromosomiques (54,1%). Les 32% restants apparaissent après 11 SG et ne représente que 44,1% de caryotypes pathologiques (tableau 1).

Age gestationnel (semaines)	Nombre d'avortements caryotypés	Pourcentage d'anomalies chromosomiques
5-7	50	50,0
8-9	142	51,4
10-11	300	56,0
12-13	142	50,0
14-15	55	38,2
≥16	35	22,9
Inconnu	26	38,5
Total	750	50,1

Tableau 1 : Pourcentage d'anomalies chromosomiques en fonction de l'âge gestationnel. D'après Eiben et al (1990).

De même, dans la série de Milic, on note une majorité de cas (61,3%) apparaissant avant 12 SG et représentant une fréquence de caryotypes anormaux de 38,4% alors que le groupe après 11 SG, moins important (38,7%), montre 37% d'anomalies.

Sanchez et al séparent leurs deux groupes à 14 semaines de grossesse et retrouvent :

-90,5% d'avortements avant 14 semaines, avec 66,2% d'anomalies (soit 33,8% de caryotypes normaux)

-18,8% d'avortements après 14 semaines avec seulement 25% d'anomalies (soit 75% de caryotypes normaux).

Il existe à l'intérieur même du groupe des caryotypes anormaux, une différence dans l'âge gestationnel pour ce qui est de l'apparition des différentes anomalies.

Lin et al (1985) mettent en évidence de façon significative un déséquilibre entre la date d'apparition des aneuploïdies (10 semaines de grossesse pour la trisomie autosomique et la monosomie X) et des triploïdies (7,5 semaines pour le caryotype 69, XXX et 12 semaines pour 69, XXY). Vinatier et al trouvent également pour la monosomie X et les trisomies une distribution unimodale dans le temps (69% des monosomies entre 11 et 14 SA et 64% des trisomies entre 11 et 13 SA). Les triploïdies se répartissent entre 7 et 18 SA.

En revanche, il n'existe pas de réelle variation entre les triploïdies et les tétraploïdies (8,5 et 9,5 SG) (Lin et al, 1985).

La comparaison de l'incidence des anomalies chromosomiques doit se faire à la lumière des anomalies affectant les nouveau-nés.

La plupart des embryons porteurs de monosomie X homogène ne sont pas viables *in utero* puisque l'incidence de cette pathologie chez le nouveau-né est de 0,04% contre 18% dans les produits d'avortement.

Les trisomies autosomiques ont été décrites pour tous les chromosomes excepté le chromosome 1. La trisomie 16, la plus fréquente sur les produits d'avortement, n'est jamais rencontrée chez le nouveau-né.

Les trisomies 22 sont aussi fréquentes que les trisomies 21 (figure 3), mais sont rarement trouvées chez le nouveau-né. Les trois quarts des trisomies 21 seraient l'objet d'une fausse couche puisqu'elles affectent 4,7% des produits d'avortement contre 0,125% des nouveaux nés (Vinatier et al, 1994).

On voit ainsi que chaque anomalie n'a pas la même responsabilité dans la perte de l'embryon. L'âge d'interruption de la grossesse peut être déterminé par le type d'anomalie chromosomique.

Il existe des anomalies toujours létales comme la tétraploïdie (Boué et al, 1975). Dans l'étude de Lin et al (1985), aucune monosomie autosomique n'a été retrouvée ce qui s'explique par une létalité importante et par le fait que le zygote meurt très tôt avant toute analyse.

De même, Sanchez et al (1999) retrouvent la trisomie 16 dans des avortements très précoces ce qui prouverait sa plus forte létalité que la trisomie 21.

Au total, 90 à 95% des aberrations chromosomiques sont non viables, à l'origine d'une sélection naturelle.

Pourquoi les avortements par anomalies chromosomiques se produisent-ils très tôt dans le développement embryonnaire et pourquoi certaines anomalies sont-elles plus précocement retrouvées ?

3) Age maternel

De manière générale, il est admis que la fréquence des anomalies chromosomiques à terme augmente avec l'âge maternel (tableau 2). Est-ce la même chose pour les produits de FCS ?

Les résultats de Lin et al (1985) et ceux d'Eiben et al (1990) sont similaires puisqu'ils retrouvent un âge plus élevé de façon significative pour la trisomie (33,5 ans pour un âge moyen des mères avec un produit d'avortement à caryotype normal de 28,8 ans (Eiben) et 27,7 ans pour un âge moyen de 26 ans (Lin), figure 5).

De manière plus précise, on retrouve à l'intérieur des trisomies, un âge maternel élevé pour la trisomie 16, 21 et 22 (respectivement 33,1, 33,1 et 35,1 ans) et plus élevé encore pour la trisomie 18 et 20 (38,8 ans).

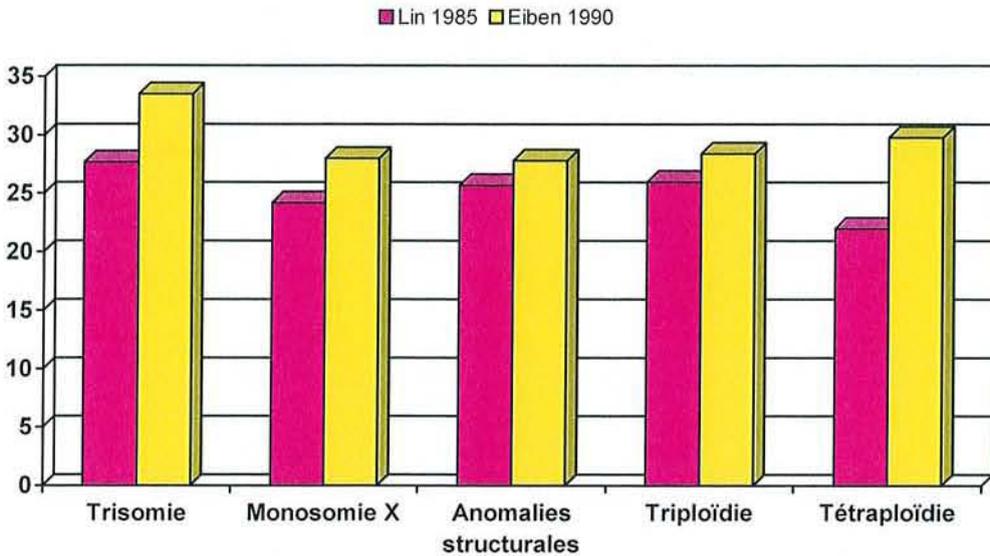
Carp et al (2001) retrouvent pour les anomalies de nombre, une différence significative quant à l'âge maternel de leurs patientes. Dans les groupes 20-30 ans et 30-40 ans, l'aneuploïdie représente respectivement 28% et 23% alors que dans le groupe 40-45 ans, elle représente plus que 63,6%.

Age maternel(années)	Avortements spontanés(%)
15-19	9,9
20-24	9,5
25-29	10,0
30-34	11,7
35-39	17,7
40-44	33,8
>44	53,2

Tableau 2 : Pourcentage d'avortements en fonction de l'âge maternel.
D'après Carp et al (2001).

Le rôle de l'âge maternel est significativement démontré pour la trisomie 21.

Figure 5 - Age maternel moyen des caryotypes pathologiques des produits de fausse couche



En revanche, l'âge maternel de survenue d'une monosomie X est plus bas. Il en est de même pour les anomalies structurales et la polyploïdie. On trouve un âge maternel identique pour les triploïdies et les caryotypes normaux de l'étude des produits de FCS (Lin et al, 1985). Ces résultats sont retrouvés par l'auteur sans valeur significative.

Les résultats par groupe d'âge maternel montrent que le pourcentage des anomalies chromosomiques passe de 40% (groupe des moins de 24

ans) à 82,2% (groupe des plus de 40 ans). Cet accroissement est expliqué par l'augmentation des trisomies qui sont multipliées par un facteur six : elles passent de 14,3% à 80% alors que les polyploïdies et la monosomie X diminuent nettement et ne sont pas retrouvées dans le groupe des femmes de plus de 40 ans (Lin et al, 1985).

Il est donc important de prendre en compte l'âge maternel dans l'étude des caryotypes de produits de fausses couches et de manière pronostique car chaque aberration chromosomique n'apparaît pas au même moment de la vie d'une femme.

On connaît encore très mal les mécanismes par lesquels agit l'âge maternel sur la reproduction. Pellestor (1990) présente deux hypothèses souvent annoncées. La première est fondée sur le fait que l'ovogenèse débute par une très longue prophase méiotique. Cette hypothèse suppose que les ovocytes produits à la fin de la vie génitale comportent plus d'anomalies chromosomiques. La deuxième hypothèse suggère que l'âge maternel influe sur la nidation et la survie *in utero* des fœtus aneuploïdes. Il y aurait diminution de l'efficacité du mécanisme de sélection intra-utérine à l'égard des conceptus anormaux.

Regan et al (2000) retrouvent comme facteurs influençant l'âge de la ménarche, l'âge de la ménopause, la taille de la famille, l'ordre des grossesses et le temps écoulé entre chaque grossesse. Chaque facteur peut aussi être influencé par des circonstances culturelles et socio-économiques.

4) Sex Ratio

Eiben et al (1990) retrouvent un sex ratio en faveur des avortements féminins à **caryotype normal** (mâle : femelle = 0,71). Il est significativement différent du sex ratio de la population des nouveaux nés (1,06-1,07), de celui des grossesses du premier trimestre (1,17 obtenu sur échantillonnage de villosités choriales) et de celui de 1,16 obtenu dans les avortements induits (analysés par méthode directe sur les villosités choriales).

En revanche, il n'y a pas de différence significative lorsqu'on met en relation le sex ratio et l'âge gestationnel (ratio plus bas avant 9 semaines gestationnelles et après 13 semaines) ni entre le sex ratio et l'âge maternel (tableaux 3 et 4).

Age gestationnel (semaines)	Sexe masculin	Sexe féminin	Ratio
5-9	35	58	0,60
10-13	94	109	0,86
≥13	20	39	0,51
Total	149	206	0,72

Tableau 3 : Sex ratio par âge gestationnel dans les avortements spontanés à caryotype normal (d'après Eiben et al, 1990).

Age maternel (années)	Sexe masculin	Sexe féminin	Ratio
≤25	40	53	0,76
26-35	86	120	0,72
≥36	20	25	0,80
Total	146	198	0,74

Tableau 4 : Sex ratio par âge maternel dans les avortements spontanés à caryotype normal (d'après Eiben et al, 1990).

Pour les avortements comportant une **trisomie autosomique**, le sex ratio retrouvé s'élève à 0,95. L'âge gestationnel moyen est de $10,2 \pm 2,1$ semaines gestationnelles pour les mâles, $11,0 \pm 2,8$ semaines pour les avortements féminins.

L'âge maternel pour les avortements mâles est de $33,3 \pm 5,8$ ans et il est de $33,8 \pm 5,7$ ans pour les avortements féminins. Il existe donc une augmentation significative de l'âge gestationnel par rapport aux avortements à caryotypes normaux mâles et féminins. En revanche l'âge maternel n'est pas statistiquement augmenté entre les FCS à caryotype normal et anormal sauf pour la trisomie.

Cette étude de Eiben comportait des patientes plus âgées de 2 ou 3 ans par rapport à celles de son étude sur le caryotype par culture cellulaire et ne prenait pas en compte le contexte social.

L'augmentation de la proportion des avortements féminins à caryotype normal serait peut-être expliquée par la réactivation du chromosome X qui engendrerait une fonction anormale des gènes du chromosome X à des stades très précoces du développement placentaire ou embryonnaire. Ce qui par la suite aboutirait à une grossesse abortive et démontrerait un désavantage dans le développement féminin pendant les premières étapes de gestation.

Milic et al (1998) obtiennent le même sex ratio de 0,7 sur les avortements à chromosomes normaux calculés sur 74 fausses couches. Il n'existe pas de différence significative entre le résultat du sexratio (0,6) des grossesses anembryonnaires et celui des avortements précoces (0,8).

Ces deux études montrent a fortiori qu'il existe donc une prédominance d'avortements femelles à caryotype normal, ce qui se retrouve également dans l'étude de Bartels et al (1990).

5) Avortements spontanés à répétition (encore appelés avortement à répétition)

On considère que l'avortement spontané est à répétition lorsqu'il existe au moins trois avortements spontanés ou plus. Il touche 2 à 5% des couples sans enfants et représente 0,4 à 0,8% des grossesses.

Plusieurs arguments prouvent la réalité de cette notion de répétition comme entité à part entière et non comme une simple succession du même phénomène dû au hasard :

-la prévalence :

Avec un taux d'avortement spontané de 15%, la probabilité d'avoir deux avortements spontanés successifs serait de $0,15 \times 0,15$ c'est à dire 2,3% et pour trois avortements $0,15 \times 0,15 \times 0,15$ ou 0,34%. Ces valeurs théoriques ne se retrouvent pas en pratique (2,3% des femmes témoins ont présenté au moins trois avortements spontanés ce qui est bien supérieur au 0,34% attendu si le hasard était le seul facteur présent, Vinatier et al, 1998).

-l'évolution du risque d'avortement en fonction des antécédents :

Un autre argument en faveur du syndrome « avortements à répétition » est l'augmentation du risque d'avortement avec le nombre d'accidents antérieurs. En effet, si le hasard était seul en cause, le risque d'un nouvel événement identique serait stable entre 12 et 15%. Or ce risque augmente avec le nombre d'avortements. Par exemple, Alberman retrouve un risque de 16%, 36% et 60% après respectivement 1, 2 et 3 avortements spontanés (1988). Warburton (1987), à travers neuf études, a calculé le risque de récurrence, Rand (1993) et Knudsen (1991) aboutissent aux mêmes résultats (tableau 5).

	Nombre d'avortements antérieurs				
	0	1	2	3	4
Warburton	10-15	13-26	17-35	25-46	
Knudsen	10,7	16	25	45	54
Rand			17-25	25-46	

Tableau 5 : Risque d'avortement (%) en fonction des antécédents

Parallèlement, Quenby et al (1993) à travers leur étude démontrent que la régularité menstruelle est un critère tout aussi important que le nombre de fausses couches antérieures pour estimer le risque de récurrence. Ils concluent sur le fait qu'une grossesse a plus de chance de réussite s'il existe également moins de quatre avortements, si la mère a moins de 30 ans et s'il n'existe pas de trouble immunitaire.

Quant au risque réel pour un nouvel accouchement spontané supplémentaire, il est difficile de l'évaluer car il existe plusieurs variables confondantes :

-la gravidité :

Le risque global d'avortement augmente avec la gravidité quelle que soit l'issue des grossesses précédentes.

-l'âge :

Le taux de FCS est de 25% pour les patientes de moins de 30 ans, il augmente progressivement vers 52% pour les femmes de plus de 40 ans (Clifford et al, 1994).

-l'issue des grossesses antérieures :

Toujours d'après Warburton (1987), on distingue les avortements à répétition primaires et secondaires en fonction des grossesses antérieures. Ainsi il retrouve 60% de risque d'un nouvel avortement au quatrième épisode si les trois premiers sont des avortements contre seulement 11% si une grossesse précédente était normale.

-la fertilité :

Il existe plus de fausses couches chez les couples qui souffrent de difficulté à débiter une grossesse. De même, la probabilité d'avortement est accrue chez les couples stériles.

-la prise en charge :

Il a été démontré que les femmes qui ont consulté rapidement pour le suivi d'une grossesse après plusieurs avortements ont un déroulement favorable par rapport à celles qui n'ont pas eu de prise en charge spécifique (Clifford et al, 1994). D'un point de vue clinique, Jivraj et al (2001) montrent en effet que ces femmes, ayant subi des FCS à répétition, présentent un risque accru d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérine, de césarienne et de mortalité périnatale. Elles constituent donc une population à haut risque de problèmes obstétricaux qui nécessite une surveillance accrue pendant la grossesse.

De même que pour la fausse couche simple, les facteurs chromosomiques se retrouvent en première ligne dans les causes d'avortements multiples.

Les anomalies chromosomiques parentales d'apparence équilibrées sont présentes chez 3 à 6% des couples, ce qui est 10 à 20 fois supérieures à la population générale (Vinatier et al, 1998 ; Rand, 1993). Il s'agit, par ordre de fréquence, d'une translocation équilibrée réciproque dans deux tiers des cas, robertsonnienne dans un tiers des cas, d'une inversion péri ou paracentrique (Campana et al, 1986 ; Jalbert, 1991).

L'étude du sex ratio montre que les femmes sont le plus souvent touchées (Boué, 1977 ; Vinatier et al, 1998).

De plus, lorsqu'il existe chez la femme des mosaïques sur les gonosomes, on remarque un taux plus élevé d'avortements spontanés. Il est également démontré que l'âge maternel joue un rôle sur l'incidence des mosaïques des lymphocytes périphériques mais qu'il est faible avant 50 ans (Cook et al, 1995).

Dans les FCS à répétition, les anomalies du caryotype embryonnaire sont d'au moins 50% au cours du premier trimestre et de 20% durant le second (Olson et al, 1988 ; Rand, 1993). Les travaux de Boué et Boué (1977) ont bien montré qu'il s'agissait surtout d'anomalies du nombre de chromosomes (monosomie X 15 à 20 %, trisomie, d'un autosome surtout, 16,5 à 60 %, triploïdie 12 à 20 %, tétraploïdie 3 à 7 % et mosaïque d'anomalies de structure 3 à 6 %). La découverte d'une monosomie, d'une triploïdie, d'une trisomie lors d'un avortement n'augmente pas le risque d'un nouvel avortement avec une anomalie identique. A condition qu'il n'existe pas pour un chromosome donné une mosaïque germinale ce qui pourrait expliquer la récurrence de certaines trisomies chez certains couples.

Les anomalies chromosomiques répétitives sont rarement la cause d'avortements spontanés à répétition mais la fréquence des anomalies dans les avortements spontanés est telle que le hasard peut les faire se répéter. Les anomalies chromosomiques les plus fréquemment diagnostiquées chez l'embryon dans les avortements spontanés à répétition correspondent à des déséquilibres d'un remaniement chromosomique chez un des deux parents. Il peut s'agir de dérivés de translocations déséquilibrées (Vinatier et al, 1998).

6) Etude des mécanismes des anomalies chromosomiques et intérêt prédictif

Il paraît utile de comprendre et connaître les différentes causes et mécanismes qui engendrent ces aberrations chromosomiques et ces fausses couches spontanées car plus d'un avortement sur deux est d'origine chromosomique (Briard, 1993).

Cela permettrait peut-être de prévoir l'évolution d'une grossesse lorsque les antécédents d'un couple sont pathologiques, d'améliorer la prise en charge au cours du conseil génétique mais également de comprendre les effets cytogénétiques de l'exposition environnementale.

6-1) Mécanismes génétiques responsables des aberrations chromosomiques

Des travaux récents ont amené l'idée qu'il existe des mécanismes par lesquels des anomalies chromosomiques peuvent arriver durant la gamétogenèse ou pendant l'embryogenèse précoce.

Les anomalies constitutionnelles des chromosomes se rencontrent dans 20 à 50% des conceptions. La principale conséquence de ces anomalies est la perte précoce de la grossesse.

Nous passons rapidement sur les anomalies de structure qui sont beaucoup moins représentées dans les produits de fausse couche. Elles

entraînent une perte ou un excès de matériel chromosomique lorsqu'elles sont transmises sous forme déséquilibrée.

En principe, les aberrations chromosomiques constitutionnelles peuvent exister suite à des erreurs pendant **la division préméiotique** des cellules germinales, ou pendant **la méiose** ou précocement pendant **la mitose post-zygotique**.

Des erreurs de la première division méiotique sont la source la plus fréquente de trisomies. Mais la division où apparaît l'erreur varie suivant le chromosome touché. Par exemple, les trisomies 15, 16 et 21 arrivent du fait d'erreurs de la première division méiotique maternelle alors que la trisomie 18 se produit au cours de la deuxième division méiotique maternelle. Jalbert (1991) et Pellestor (1993) concluent sur le fait que 80% des trisomies surviennent à la 1^{ère} division méiotique maternelle. Certaines trisomies proviennent même d'erreurs de la mitose post-zygotique. Ceci permet de conclure à l'hétérogénéité des étiologies des trisomies (McFadden et al, 1997 ; James et al, 1996).

Les aneuploïdies des chromosomes sexuels (comme 45, X ou 47, XXY) ont diverses origines mais la non-disjonction pendant la méiose paternelle arrive en tête avec 50% des cas. (McFadden et al, 1997; Jalbert, 1991)

Les translocations robertsonniennes (fusion de deux chromosomes par leurs centromères) intéressant des chromosomes hétérologues acrocentriques sont habituellement d'origine méiotique maternelle.

L'apparition de novo d'isochromosomes est typiquement d'origine post-zygotique.

a) erreur de la méiose maternelle :

La méiose féminine est beaucoup plus exposée au risque de non disjonction centromérique (Jalbert, 1991). Le phénomène constant observé

avec la trisomie est qu'elle se produit avec un âge maternel élevé et ceci pour à peu près tous les chromosomes. Mais les mécanismes responsables de l'effet de l'âge ne sont pas encore totalement élucidés. Il semblerait probable que l'âge jouerait sur la formation du chiasma et dans la séparation correcte des chromosomes homologues au cours de la première division méiotique.

b) erreur de la méiose paternelle :

Il existe de nettes variations dans les degrés d'atteintes chromosomiques (numériques et structurales) sans que cela soit expliqué. Peut-être, interviennent des facteurs comme la fréquence des éjaculations, les variations génétiques et l'environnement (McFadden et al, 1997).

c) anomalies chromosomiques post-zygotiques :

Elles jouent un rôle très important : 4 à 5% des trisomies sont post-zygotiques. La duplication des chromosomes paternels ou maternels est équivalente ce qui montre qu'il n'y a pas ici d'effet lié à l'âge (Mc Fadden et al, 1997).

Pour certains chromosomes notamment le 8, la viabilité dépend de l'origine. Les trisomies 8 retrouvées dans les fausses couches sont d'origine méiotique maternelle alors que la trisomie 8 en mosaïque est viable si elle provient d'un processus post-zygotique (James et al, 1996 ; Mercier et Bresson, 1997). Ces observations sont identiques pour les trisomies 16 et 20 par exemple. L'origine parentale du chromosome surnuméraire est, dans des proportions équivalentes, maternelle ou paternelle. Quelques anomalies structurales ont cette origine post-zygotique.

Des isochromosomes et des translocations robertsonniennes sont le résultat d'erreurs en mitose.

d) mosaïque, mosaïque placentaire et mosaïque germinale :

Il s'agit de la perte d'un chromosome supplémentaire dans une cellule trisomique ou du gain d'un chromosome dans une cellule normale (59% des trisomies 21 en mosaïque montrent une origine par perte chromosomique pendant la mitose). La plupart des cas arrivent par gain d'un chromosome : 4/5 des trisomies en mosaïque proviennent d'un gain chromosomique post-zygotique à la mitose ce qui permet de dire que l'étiologie de la trisomie 8 en mosaïque dans la population vivante diffère de celle des autres trisomies autosomiques en mosaïque (James et al, 1996).

Les différents clones cellulaires peuvent avoir des origines nombreuses. Il peut exister une mosaïque limitée au placenta si l'erreur de mitose est précoce dans le développement, avant ou après la différenciation des compartiments embryonnaire et chorionnique. Le placenta est aneuploïde pendant que le fœtus est sain. Un placenta trisomique est donc de structure et de fonctionnement anormal et engendre la perte d'un fœtus normal.

L'erreur peut apparaître chez un embryon euploïde ou aneuploïde : on obtient alors un fœtus normal et un cytotrophoblaste pathologique ou vice versa (1 à 2 % des échantillons villositaires présentent une mosaïque placentaire localisée avec des cellules villositaires trisomiques et des cellules fœtales normales) (McFadden et al, 1997).

Différents types de mosaïques peuvent jouer un rôle dans la perte fœtale : les anomalies chromosomiques limitées au placenta avec une parfaite dichotomie entre placenta et fœtus ou une mosaïque placentaire avec les deux clones d'anomalies chromosomiques.

Un lien existe entre la mosaïque placentaire et la mort fœtale. Mais d'un autre côté, la mosaïque peut représenter un mécanisme de survie : ceci est décrit dans la trisomie 13 et 18 où des cellules normales se retrouvent localisées au placenta. Une partie des cellules placentaires sont saines et permettent la poursuite de la gestation (hypothèse de Goddijn et al, 2000). Le mécanisme, ici, est d'origine mitotique ou méiotique, ce qui dépend du

chromosome : les trisomies 2, 7, 8, 10 et 12 sont d'origine mitotique et les trisomies 16 et 22 d'origine méiotique.

Le conseil génétique paraît tout aussi difficile dans le cas des mosaïques germinales. En effet, le caryotype habituel réalisé sur cellules périphériques ne montre pas d'anomalie chez les parents. Pourtant la même aberration chromosomique se retrouve sur deux produits d'avortement. Seule l'étude par fluorescence *in situ* (FISH) et analyse moléculaire prouvent l'origine parentale ce qui suggère l'existence d'une mosaïque germinale (Mercier et Bresson, 1997).

Le problème de ces couples suspects de mosaïque germinale est le risque de récurrence. La biopsie ovarienne avec analyse chromosomique n'apporte pas l'information suffisante : les cellules du stroma ovarien ne sont pas plus étroitement liées aux cellules germinales que les lymphocytes périphériques par exemple. La biopsie ovarienne est donc peu fiable pour l'estimation du risque de récurrence.

Ne pouvant jamais totalement éliminer la possibilité d'une mosaïque germinale, elle doit toujours rester à l'esprit du médecin (Engel et al, 2001).

En résumé, les différentes données recueillies sont les suivantes :

Les erreurs de la gamétogenèse se produisent au cours des divisions méiotiques :

- ségrégation anormale d'un chromosome entraînant une monosomie (par retard d'anaphase), une trisomie (par non disjonction) souvent en première division méiotique (variable suivant le chromosome atteint, par exemple la trisomie 8 dans les fausses couches spontanées après erreur en méiose

maternelle). La translocation robertsonnienne fait partie des anomalies par méiose maternelle erronée.

- non disjonction de tout le jeu chromosomique provoquant une triploïdie.

Le cas particulier des anomalies sur les gonosomes est dû à une erreur en méiose paternelle dans 50% des cas.

Les erreurs peuvent se produire au moment de la fécondation :

- dispermie provoquant une triploïdie par diandrie (fécondation d'un ovule normal par deux spermatozoïdes ou un spermatozoïde à deux noyaux) ou par digynie (fécondation par un seul spermatozoïde d'un ovocyte n'ayant pas expulsé le deuxième globule polaire).

Les erreurs lors des premières divisions de l'œuf (mitose) donnent des isochromosomes

- division du matériel chromosomique sans division de la cellule conduit à une tétraploïdie
- erreur de ségrégation d'un chromosome au cours des premières mitoses donne les mosaïques [parfois la trisomie (4 à 5% des trisomies 21, la trisomie 8 viable) ou certains cas de translocations robertsonniennes].

6-2) Intérêt prédictif de la connaissance du caryotype

L'intérêt de faire l'étude en génétique chromosomique des avortements spontanés dépend de la façon avec laquelle seront utilisées les informations pour orienter les couples intéressés. Si le caryotype prédit un

risque accru pour les grossesses suivantes avec des anomalies chromosomiques (en particulier la trisomie), les grossesses à haut risque pourraient être identifiées et surveillées.

Warburton et al (1987) étudient le caryotype de 173 avortements récidivants dont le premier épisode a été également caryotypé.

Ces conclusions révèlent qu'il n'y a pas de risque accru de trisomie dans un second avortement après une première fausse couche pour trisomie lorsque l'âge maternel est pris en compte. Quand on compare des femmes qui ont eu des FCS strictement avant 30 ans et celles qui ont eu la seconde fausse couche après 30 ans, aucun groupe ne montre de risque plus élevé.

Il n'y a pas non plus de risque plus important de trisomie dans une seconde fausse couche après un premier avortement précédent avec caryotype similaire. En revanche, le risque d'obtenir une fausse couche à caryotype normal après une fausse couche précédente à caryotype normal est significativement plus élevé. Dans ce cas, ceci permet peut-être d'expliquer que les avortements sont liés à une cause autre que les aberrations chromosomiques.

Cette étude sur 173 caryotypes de produit de fausse couche met en évidence que le caryotype d'avortements spontanés avec aberrations chromosomiques a une petite valeur prédictive pour les grossesses suivantes : un avortement avec une trisomie potentiellement viable pourrait être une indication au diagnostic prénatal pour une grossesse ultérieure, la découverte d'un caryotype normal augmente le risque d'un prochain avortement.

Sachant que 4% des couples avec au moins deux avortements ont un réarrangement chromosomique, l'analyse chromosomique parentale semble intéressante et justifiée pour l'avenir du couple.

En revanche, lorsque le caryotype parental est normal, il n'y aurait pas d'indication au diagnostic prénatal.

La recherche étiologique de la triploïdie dans les FCS paraît également nécessaire lorsque Zaragoza et al (2000) mettent en relation l'origine paternelle ou maternelle et le phénotype de la triploïdie.

Dans la majorité des cas, l'origine est paternelle (69%). La diandrie par dispermie est majoritaire (86%) alors que l'origine maternelle (31% des cas) correspond à une erreur en méiose II (67% et 22% en méiose I).

Lorsque l'origine de la triploïdie est paternelle, il existe une relation significative avec une môle hydatiforme partielle. Mais ce n'est pas le cas avec toutes et donc il existe probablement d'autres facteurs favorisant ce phénotype.

Cette étude retrouve également significativement ($p < 0,005$) un âge gestationnel plus élevé ($> 8,5$ semaines de grossesse au moment de l'avortement) pour la triploïdie par diandrie.

De même, il existe plus de môles hydatiformes après 8,5 semaines de grossesse parmi les triploïdies paternelles ($p < 0,005$).

Zaragoza et al concluent leur étude sur l'existence d'une relation complexe entre l'âge gestationnel de la FCS et l'origine parentale de la triploïdie et entre la triploïdie androgénétique et la môle hydatiforme partielle.

On s'aperçoit donc clairement que la recherche et la compréhension du mécanisme des aberrations chromosomiques est une priorité afin de mieux appréhender le devenir d'une grossesse, de pouvoir informer les parents et de leur donner des prévisions plus précises quant aux chances d'une grossesse ultérieure.

L'étude chromosomique parentale est indissociable de celle du fœtus. Les couples qui ont subi un avortement pour une cause chromosomique ont à fortiori plus de risque de présenter eux-mêmes une aberration chromosomique. De plus, la connaissance de l'origine maternelle ou paternelle permet une meilleure prise en charge d'une grossesse ultérieure. Néanmoins le caryotype parental est le plus souvent normal et permet de rassurer les parents pour l'avenir. Lorsqu'il existe une anomalie de nombre, le risque de récurrence est faible et l'intérêt apparaît davantage psychologique, permettant de donner une étiologie au problème qui touche le couple.

Les personnes qui ont subi plusieurs avortements pour une raison déterminée, ne sont pas à l'abri d'un avortement pour une autre raison indéterminée.

L'analyse foetopathologique apparaît également indispensable. Elle conforte le diagnostic étiologique de l'anomalie chromosomique mais également, comme on le verra ultérieurement, permet d'orienter vers le type d'anomalie à rechercher par les différentes techniques d'étude chromosomique (cf. Etude cytogénétique ; 1-1 réalisation du caryotype).

6-3) Conseil génétique

Le rôle du conseil génétique dans le cadre de la fausse couche spontanée n'est pas seulement de donner une probabilité pour une grossesse ultérieure d'être viable ou non, mais également de prendre la décision d'entreprendre ou d'interrompre une grossesse déjà débutée. Aussi faut-il un conseil génétique préconceptionnel.

Le généticien participe au diagnostic de l'affection foetale, estime le pronostic vital et fonctionnel d'une grossesse. Il aide à comprendre l'origine, le mode de transmission, le risque de récurrence, le dépistage de sujets à risque.

- Indication du caryotype dans la fausse couche :

Le caryotype recherche les anomalies chromosomiques parmi lesquelles seules les trisomies 13, 18 et 21 et les dysgonosomies sont viables sans parler des mosaïques. Les anomalies de structure, le plus souvent équilibrées, sont dans 80% des cas héritées et sont rarement la cause de FCS (Ayme, 1995).

Il doit être demandé à partir de deux FCS, une fausse couche sur deux étant d'origine chromosomique (Jalbert, 1991).

Il doit toujours être intégré dans une consultation de génétique car le caryotype ne permet de déceler qu'une faible partie des problèmes.

Le caryotype parental possède une probabilité très faible de détecter un remaniement mais une réponse positive permettra d'étendre le conseil génétique et le diagnostic prénatal à plusieurs membres de la famille.

- Prévention

La prévention primaire (éviter la cause même de la pathologie) n'est pas réellement envisageable. Le conseil génétique ne peut rien contre les causes environnementales (radioactivité naturelle, exposition à des facteurs mutagènes, effet de l'âge maternel).

La prévention secondaire (éviter les conséquences et les complications d'une maladie) pourra se faire quand il existera des traitements.

La prévention tertiaire (prévenir le handicap) ne peut se faire que s'il y a déjà eu un cas.

- Conclusion

Il faut prendre en compte certains facteurs modulant le risque encouru :

- caractère \pm invalidant de l'affection
- pronostic vital
- expression variable au sein d'une même famille
- existence ou non d'une thérapeutique
- composition de la famille (enfants sains ou atteints vivants)
- existence d'un diagnostic anténatal

Le généticien donne une information la plus claire possible pour aider la famille à prendre une décision sur une future grossesse.

Le rôle du médecin traitant est ici important car il connaît la famille et peut déceler s'il existe un risque pour les enfants à naître. Il choisit ainsi le meilleur moment pour informer le couple après une grossesse pathologique. Il faut éviter une nouvelle grossesse à risque et le traumatisme de la révélation simultanée de la pathologie et d'une récurrence. Il doit proposer le recours au conseil génétique et aider la famille, avec l'aide du généticien, à prendre la meilleure décision.

ETUDE CYTOGENETIQUE

1) Matériel et méthodes

1-1) Réalisation du caryotype

Le caryotype foetal est effectué, à partir du produit de fausse couche ou après une expulsion, sur la peau, le cartilage, le placenta, le cordon ou le sang et plus rarement sur des échantillons d'anatomopathologie (tissu musculaire, tissu cérébral, poumon). Il faut ensuite réaliser une culture de ces tissus pour obtenir des cellules fibroblastiques ou trophoblastiques, le plus souvent. Les cellules en division seront arrêtées au stade métaphasique (par la colchicine) pour permettre l'observation des chromosomes et la réalisation du caryotype. Le taux de réussite d'analyse cytogénétique se situe entre 41% et 83% suivant le type tissulaire et la technique utilisée (Bell et al, 2001).

Au laboratoire de cytogénétique de Chambéry, la culture se fait sur deux milieux différents (Chang médium et Chang *in situ*). On effectue ensuite un choc hypotonique pour faire sortir les chromosomes des cellules (eau minérale et sérum de veau foetal). La visualisation des chromosomes se fait par réaction d'une enzyme (la trypsine) et par dépôt de colorant Giemsa afin d'obtenir les bandes G. On recherche également dans chaque cas les bandes R (reverse) par réaction dans le milieu de Earle. Les chromosomes sont finalement photographiés puis classés par paire, par taille et par localisation des bandes.

Il faut 15 jours à trois semaines de culture puis 48 heures de manipulation pour obtenir le caryotype. Il peut aussi être réalisé par informatique puisqu'il existe des logiciels classant les chromosomes après lecture de la lame par caméra.

Figure 6 – Caryotype normal

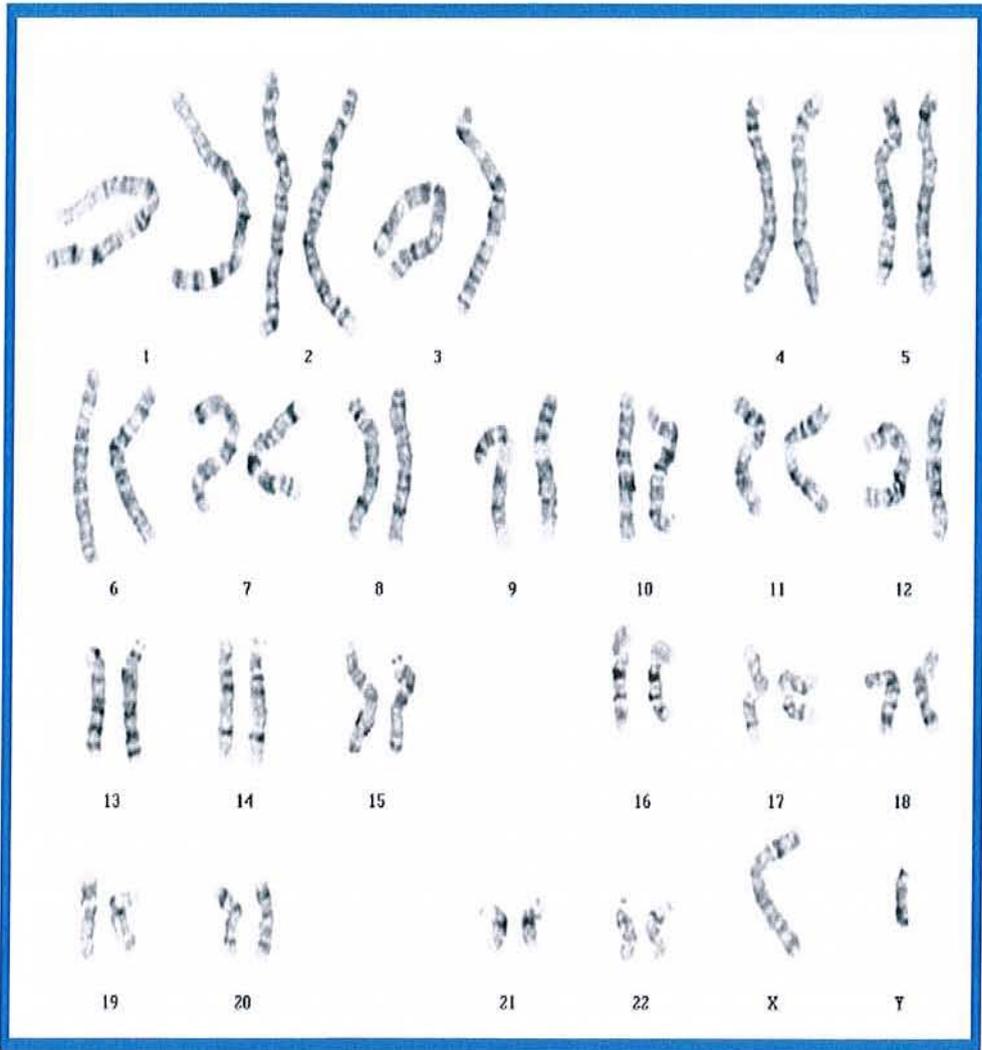


Figure 7 – Caryotype d'une trisomie 21

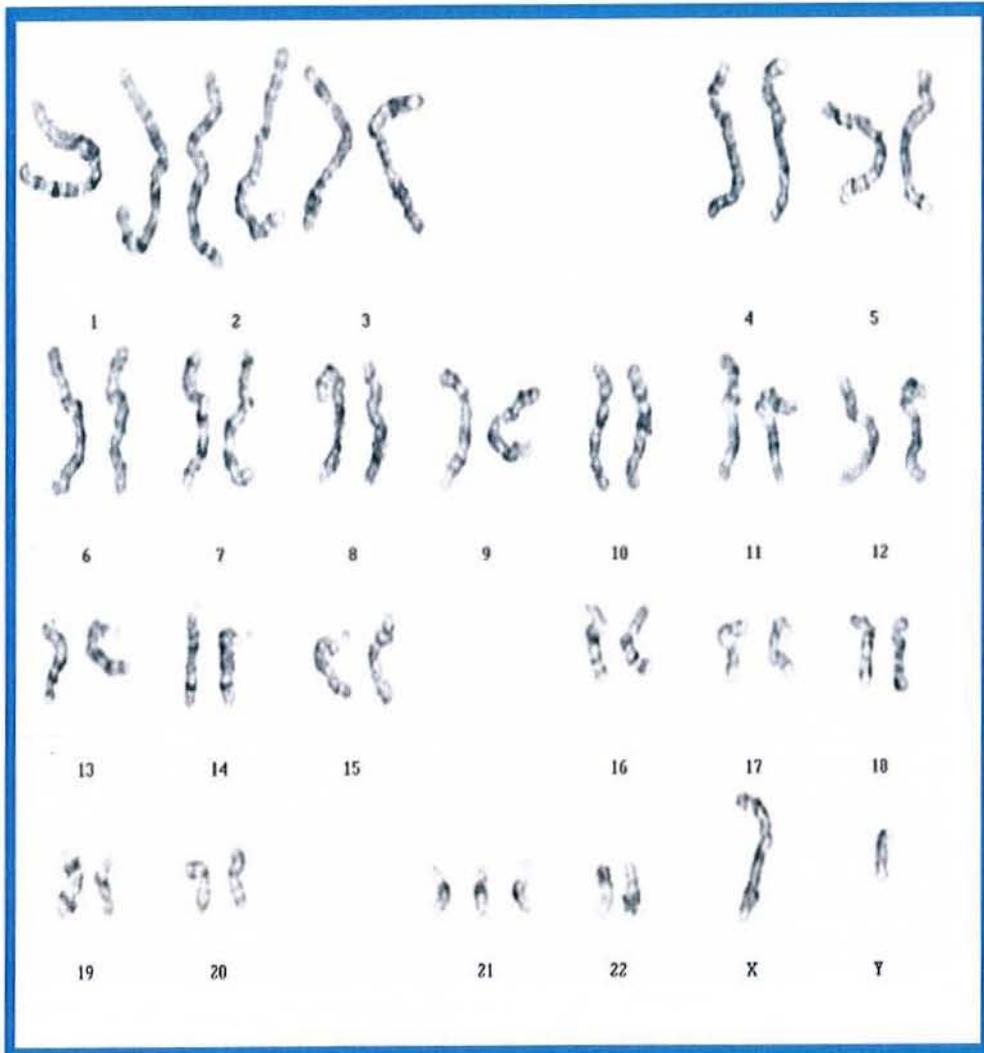
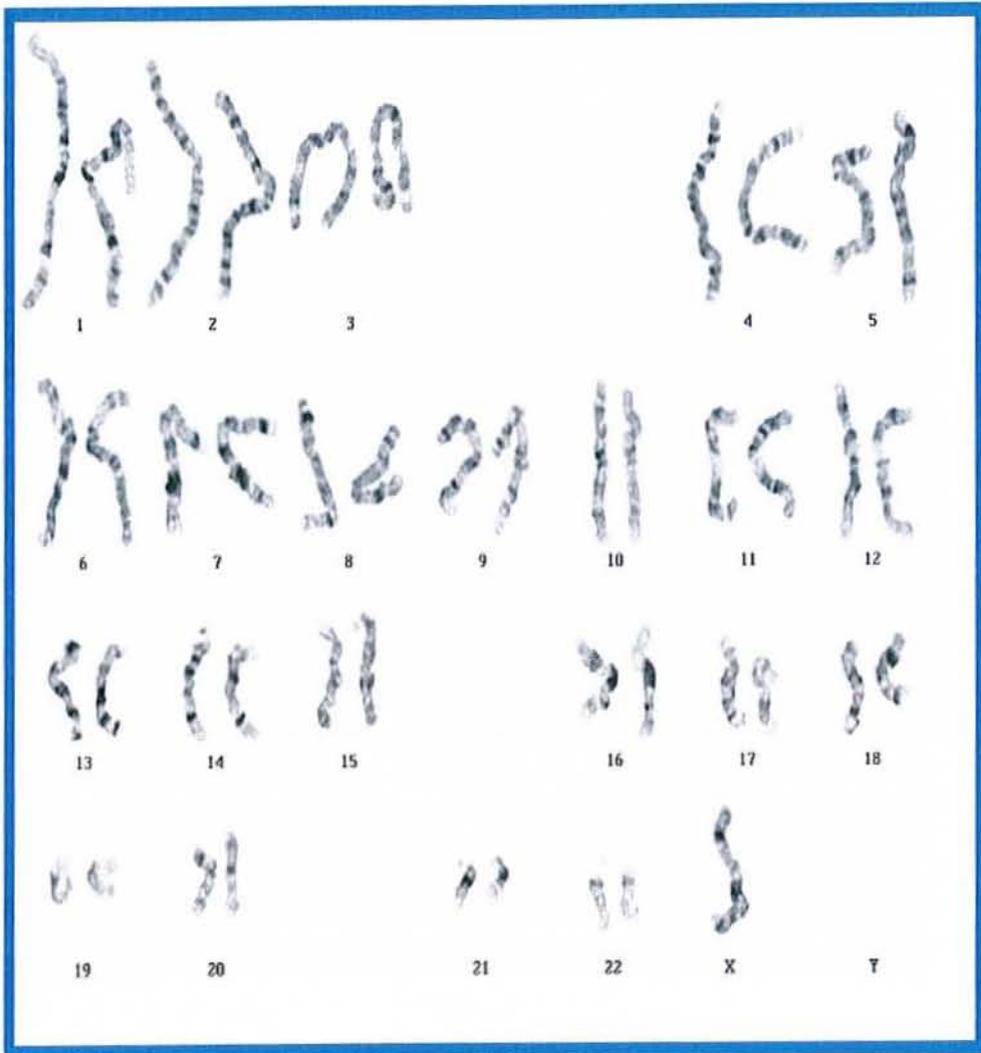


Figure 8 – Caryotype d'une monosomie X



Cette étude cytogénétique ainsi que les résultats sont retardés par la nécessité de culture cellulaire qui impose la stérilité du milieu de croissance, de l'échantillon et lors des manipulations. Des biais peuvent apparaître par contamination (souillures), par erreur de culture (croissance sélective de cellules maternelles) ou absence de pousse cellulaire par macération de tissus trop anciens (plus de 2-3 jours). Enfin, l'interprétation du caryotype peut être rendue difficile par la qualité des mitoses photographiées.

Il existe cependant des techniques de diagnostic rétrospectif plus rapides souvent utilisées lorsque le matériel n'est pas satisfaisant pour effectuer le caryotype sur cellules en métaphase par les techniques des bandes (absence de cellules fraîches, de pousse cellulaire ou ancienneté du matériel dans les cas d'avortements à répétition).

La FISH (hybridation *in situ* par fluorescence, également réalisée au laboratoire de cytogénétique de Chambéry) peut être une alternative. Souvent réalisée sur tissu congelé, elle peut se faire sur du matériel enrobé de paraffine et fixé au formol. Mais cette technique de recherche qui nécessite des sondes ADN spécifiques, doit donc être orientée préalablement par un syndrome chromosomique suspecté, très fréquemment une aneuploïdie.

Ceci montre l'importance de l'étude anatomo-pathologique du produit de fausse couche et des données cliniques afin de limiter les recherches par le choix des sondes ADN adaptées.

Les limites de la FISH sur tissu paraffiné viennent des difficultés à rechercher des aberrations chromosomiques structurales ; les sondes marquées ne permettent d'étudier que quelques régions chromosomiques.

Une autre technique, utilisant la fluorescence, est l'hybridation génomique comparative (CGH). C'est une technique nouvelle de génétique moléculaire avec deux fluorochromes différents pouvant être mesurés quantitativement. Elle est intéressante, comme la FISH, pour l'étude rétrospective de tissus. Elle fournit une vue d'ensemble des pertes ou des gains chromosomiques affectant la totalité du génome en une seule hybridation, directement à partir d'échantillons d'ADN. Il n'y a pas nécessité de culture cellulaire. En somme, elle permet une meilleure connaissance des mécanismes génétiques impliqués dans les anomalies du développement. Le principal désavantage de la CGH est son incapacité à détecter les translocations ou inversions équilibrées, éléments non essentiels au conseil génétique. En effet, cette erreur cytogénétique n'est pas impliquée dans les mécanismes d'avortement spontané, de malformations fœtales ou de morts fœtales intra-utérines et ne change pas le suivi de grossesses futures. Les autres désavantages à la CGH sont les difficultés à diagnostiquer les gains ou pertes chromosomiques de moins de 5 Mb et à explorer les régions télomériques et péricentromériques.

1-2) Matériel et méthode statistique

Les statistiques descriptives sont étudiées pour les variables quantitatives par la moyenne, la médiane, l'écart type, le minimum et le maximum. Pour les variables qualitatives, l'étude se fait par la fréquence.

Les statistiques analytiques sont étudiées pour la comparaison de moyennes par le test t sur deux échantillons indépendants ou par le test non paramétrique en cas de petits échantillons. Pour la comparaison de pourcentages ou de tableaux croisés, on utilise le test du Khi-deux.

2) Résultats

Nous avons étudié de manière rétrospective 111 produits de fausses couches datant d'août 1998 à avril 2000 au laboratoire de cytogénétique de l'hôpital de Chambéry où se retrouvent les cas des régions Savoie (73), Haute-Savoie (74). Pour ces 111 cas, nous avons recherché à l'aide d'un questionnaire (cf. Annexe) envoyé aux différents médecins intervenants (gynécologues, obstétriciens, médecins généralistes), l'âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée) de la fausse couche, l'âge des parents (en années), le nombre d'enfants vivants, le nombre de fausses couches précédentes, la gestité.

Pour les cas analysés au laboratoire, nous avons également recherché s'il existait une anomalie échographique mise en évidence durant le suivi obstétrical, si le caryotype avait été possible à réaliser et le résultat du caryotype avec le sexe foetal. Lorsqu'il existait une anomalie du caryotype foetal, le caryotype des parents a été demandé.

Les cas d'Interruption Volontaire de Grossesse Thérapeutique (I.V.G.T) sont éliminés car ils ne peuvent pas être comptabilisés comme des avortements spontanés. Ils auraient pu être viables et ne jamais aboutir à une fausse couche.

2-1) Statistiques descriptives

Nous présentons ici les résultats qui ressortent des questionnaires et les résultats de l'étude cytogénétique qui en découle.

Sur les 111 cas donnés, tous les critères n'ont pas été obtenus, pour diverses raisons : absence de culture cellulaire pour obtenir le caryotype et donc le sexe du foetus, renseignements non renvoyés par différents

médecins, dossiers incomplets pour l'âge des parents. C'est pourquoi le nombre validé des données diffère de celui de l'effectif (tableau 6).

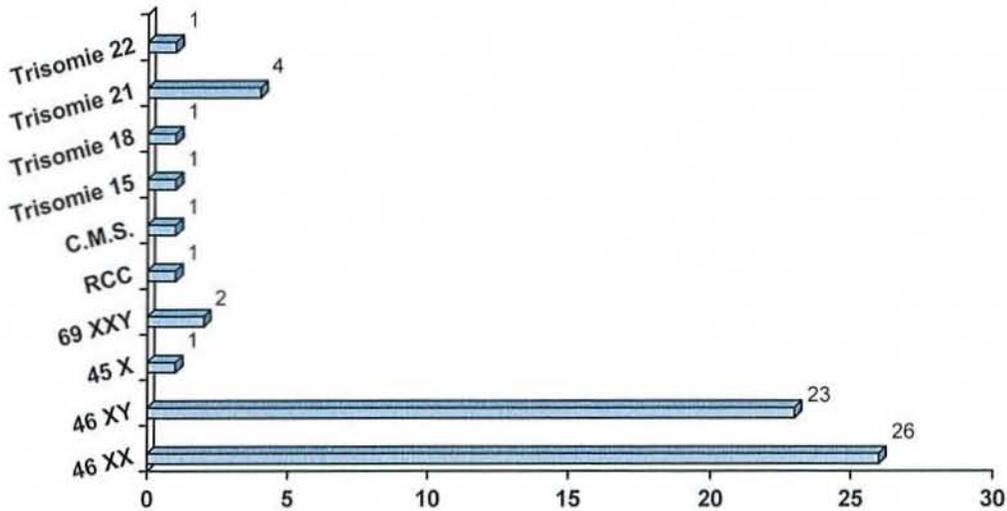
	Nombre validé	Maximum	Minimum	Moyenne	Médiane	Ecart type
Age gestationnel (SA)	103	39	6	16,311	14	7,87
Age maternel (années)	103	43	19	30,84	30	5,55
Age paternel (années)	28	55	19	34,64	32	7,68
Nombre d'enfants vivants	99	5	0	1,01	1	1,10
Nombre d'avortements	98	7	0	0,81	0	1,17
Gestité	99	8	0	3,03	3	1,95

Tableau 6 : Résultats de l'étude clinique

Les renseignements sur les résultats d'échographie sont obtenus dans 106 cas. Il y a une anomalie dans 33% (35/106) des cas et dans 67% des cas, l'échographie est sans particularité.

Le caryotype foetal est réalisé dans 55% des cas (61/111) et il existe une aberration chromosomique dans 19,7% (12/61). Les résultats de l'étude cytogénétique sont les suivantes (figure 9) :

Figure 9 - Résultats des caryotypes



Le cas du chromosome marqueur surnuméraire (C.M.S) correspond à un chromosome isodicentrique 22 (47, XY, +idic22q11.2).

Le remaniement chromosomique complexe (RCC) correspond à 47, XX, +13, der(13;14) (p11;p11) mat, +der(22) t (14;22) (q32.33;q11.1) mat c'est à dire une trisomie 13 homogène complète par déséquilibre d'une translocation robertsonnienne (dérivée d'une translocation der(13;14) t (14;22) avec une

trisomie du télomère des bras longs du chromosome 14 et une trisomie du centromère du chromosome 22).

Il existe 7 cas de trisomies autosomiques sur 12 anomalies chromosomiques, c'est à dire 58% dont 33% de trisomie 21.

Il y a 52% (31/60) de caryotype féminin et 48% (29/60) de caryotype mâle.

Parmi les caryotypes parentaux (8 maternels et 4 paternels, réalisés lorsqu'il existait une anomalie de celui du fœtus), celui de la mère est anormal dans 12,5% (1/8) et celui du père est anormal dans 25% (1/4).

2-2) Statistiques analytiques

Dans cette partie, nous étudierons la combinaison entre plusieurs variables afin de faire ressortir l'existence ou non de relation. L'analyse des résultats se retrouve au chapitre 3.

2-2-1) Comparaison de moyennes

- Nous avons recherché s'il existait un lien significatif entre la moyenne des variables suivantes et la présence ou non de caryotype anormal (Tableau 7).

	Anomalie chromosomique	Absence d'anomalie	p
Age gestationnel (SA)	13,9	15,633	0,44
Age maternel (années)	31,44	30,89	0,77
Age paternel (années)	29	33,75	0,53
Nombre d'enfants vivants	1	1,19	0,67
Nombre de fausses couches	1,13	0,84	0,58
Gestité	3,11	3,20	0,90

Tableau 7 : Variables quantitatives étudiées en fonction de l'existence ou non d'anomalies chromosomiques

Nous avons comparé l'âge gestationnel moyen (en SA) de la fausse couche spontanée avec l'existence ou non d'anomalie du caryotype.

Il en ressort que s'il n'existe pas d'anomalie chromosomique, l'âge gestationnel est plus élevé au moment où se produit l'avortement : 15,6 SA pour une FCS sans anomalie chromosomique contre 13,9 SA lorsque le caryotype est anormal. Ce qui, inversement, signifie que la FCS est plus précoce lorsque la cause est chromosomique.

Cependant cette différence d'âge n'apparaît pas statistiquement significative ($p > 0,005$).

De même, pour l'âge moyen des parents, on s'aperçoit que l'âge maternel moyen est le même pour une FCS avec ou sans anomalie chromosomique.

L'âge paternel pour une FCS avec anomalie du caryotype est de 29 ans contre 33,75 ans sans anomalie. Malheureusement ce résultat ne repose que sur un cas où nous avons simultanément les deux variables.

Par ailleurs, il ressort du nombre moyen d'enfants vivants, une différence non significative (car les échantillons sont trop petits) : il existe une moyenne de 1,19 enfants si le caryotype est normal contre 1,00 si la fausse couche a un caryotype anormal.

En revanche, on relève une nette différence en ce qui concerne le nombre moyen de fausses couches antérieures selon que le caryotype est normal ou non (respectivement 1,13 contre 0,84).

Cette différence est statistiquement non significative du fait d'un faible effectif mais il existe néanmoins 1,5 fois plus de FCS antérieures si une anomalie chromosomique est retrouvée.

- Nous avons comparé les moyennes de ces mêmes variables quantitatives en fonction de l'existence ou non de trisomies autosomiques (tableau 8).

	Trisomie autosomique	Absence de trisomie	p
Age gestationnel (SA)	12,33	15,5	0,26
Age maternel (années)	33,80	30,92	0,26
Age paternel (années)		33,75	
Nombre d'enfants vivants	0,40	1,16	0,19
Nombre de FCS	2	0,82	0,06
Géstité	3,8	3,13	0,51

Tableau 8 : Variables quantitatives en fonction de l'existence ou non de trisomie autosomique

On s'aperçoit que l'âge gestationnel moyen est plus bas mais de manière non significative lorsqu'il existe une trisomie autosomique.

De même, on retrouve un âge maternel augmenté lorsque la fausse couche présente une trisomie autosomique. Ce résultat semble en accord avec les données de la littérature.

Le manque de données sur l'âge paternel ne permet sur ce point aucune conclusion.

En revanche, on distingue une réelle différence pour le nombre moyen d'enfants vivants.

Lorsque la FCS présente une trisomie autosomique, le nombre moyen d'enfants vivants dans la famille est divisé par 3 par rapport au nombre d'enfants vivants si la FCS n'a pas de trisomie.

Inversement, on remarque aussi que le nombre moyen de FC antérieures triple lorsqu'il y a une trisomie autosomique avec un p à la limite de la significativité ($p= 0,065$).

Ces deux résultats sont concordants. Il semble exister une pathologie responsable d'une difficulté à poursuivre une grossesse jusqu'à terme. Il faut donc approfondir la recherche étiologique et établir une surveillance accrue en cas de nouvelle grossesse.

2-2-2) Tableaux croisés

- Nous avons recherché ensuite s'il existait une prédominance de caryotype mâle ou féminin en fonction de l'existence ou non d'anomalies au caryotype.

Il n'existe pas de différence significative pour le sexe foetal quel que soit le résultat du caryotype (lorsque le caryotype est normal, 53,1% de filles et 46,9% de garçon, 50% de chaque lorsqu'il est pathologique).

- On a recherché un lien entre le sexe foetal et la trisomie autosomique.

On ne retrouve pas de différence significative de sexe lorsque la fausse couche présente une trisomie autosomique (2 cas de trisomie autosomique mâle ou 7,7% et 5 cas de trisomie autosomique femelle ou 16%). Malgré cette nette différence de pourcentage, l'effectif réduit pour chaque cas ne permet pas de conclure à une significativité.

- En croisant les données de la trisomie et les résultats du caryotype maternel, sur les 5 trisomies autosomiques pour lesquelles le caryotype de la mère a été réalisé, il n'y a eu aucune aberration chromosomique chez la mère.

La même comparaison chez le père n'a pas pu se faire par manque d'effectif.

- En recherchant la distribution des anomalies chromosomiques dans le temps, on s'aperçoit que la majorité des FCS à caryotype normal se situe au 2^{ème} trimestre (53,3%) puis au 1^{er} (28,9%) et ensuite au 3^{ème} (17,8%) (Tableau 9).

De même lorsqu'il existe une anomalie, 80% des FCS sont au 2^{ème} trimestre contre 20% au 1^{er}.

	1 ^{er} Trimestre	2 ^{ème} Trimestre	3 ^{ème} Trimestre
Caryotype normal	28,9	53,3	17,8
Anomalie du caryotype	20	80	0
Total	27,3	58,2	14,5

Tableau 9 : Distribution des caryotypes en fonction des trimestres de grossesse

Au total, le pic des fausses couches se situe au 2^{ème} trimestre avec un peu plus de la moitié de celle-ci.

On retrouve de façon statistiquement significative ($p= 0,047$) que la majorité des foetus mâles des FCS sont au 2^{ème} trimestre avec 69%.

Les foetus féminins se répartissent équitablement entre le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre (44% au premier, 44% au deuxième, 12% au troisième).

Au premier trimestre, il y a 73,3% de foetus femelles et 26,7% de mâles, ce qui peut s'expliquer à priori par une contamination maternelle des cellules foetales.

- Enfin, nous avons recherché si le caryotype échouait plus à un moment donné de la grossesse. Bien que non significative, il existe une nette différence entre le premier trimestre et le deuxième : le caryotype est obtenu dans 46,9% au 1^{er} et 62,7% au 2^{ème} (40% au 3^{ème}). Ainsi 60% des caryotypes échouent au troisième trimestre. Ceci peut être dû aux destructions cellulaires plus importantes et à des défauts de cultures sur cellules plus anciennes.

3) Discussion

Nous avons essayé d'analyser les résultats de l'étude cytogénétique de l'hôpital de Chambéry en y associant les données recueillies lors du questionnaire envoyé aux médecins travaillant en relation avec l'hôpital. Les conclusions obtenues ont été, dans un second temps, confrontées aux données bibliographiques : il s'agit de déterminer l'intérêt de l'étude chromosomique des produits de fausse couche et parentale.

3-1) Validité des résultats

- Recrutement de la population

Les observations recueillies proviennent de différents lieux géographiques (Savoie et Haute-savoie). Les patientes sont suivies par des médecins hospitaliers ou libéraux, spécialistes ou généralistes. On peut donc supposer que ces patientes étaient représentatives de la population générale.

- Réalisation de l'étude

Malgré le nombre important de cas au départ (111), nous n'avons pu rassembler qu'une centaine de cas pour lesquels il existait des questionnaires suffisamment complets et seulement 61 cas où le caryotype a pu être réalisé (avec 12 cas présentant des aberrations chromosomiques).

Il en ressort ainsi à plusieurs reprises que l'effectif validé est insuffisant pour rendre statistiquement significatif les résultats.

3-2) Analyse des résultats

L'échantillon étudié est homogène. L'âge maternel d'environ trente ans correspond à la moyenne de l'âge maternel au premier enfant avec un âge paternel comme habituellement un peu plus élevé (34 ans).

Le sex ratio est d'environ 1 tous caryotypes confondus (pathologiques ou non) mais il y a une majorité de fœtus féminins au premier trimestre (73,3% contre 26,7% de mâles) et une majorité de mâles au 2^{ème} ce qui démontrerait une contamination maternelle.

La question est pourquoi y a-t-il plus de contamination au premier trimestre ? Peut-être cela est-il dû à la technique utilisée pour l'évacuation utérine

(aspiration, curetage) qui serait plus difficile lorsque la fausse couche est d'autant plus précoce. Ainsi on récupérerait plus de matériel maternel.

Cette contamination entraîne des erreurs de caryotype ce qui peut être limité en réalisant le caryotype fœtal par la technique FISH (cf. Matériel et méthode, réalisation du caryotype).

Ces faux-négatifs montrent les limites de l'intérêt de l'étude chromosomique pour les FCS par simple étude cytogénétique.

Le sexe fœtal se répartissant au hasard, il n'y a pas plus de différence d'atteinte chromosomique entre mâle et femelle, en particulier pour la trisomie autosomique. Ce n'est pas un facteur de risque. La connaissance du sexe fœtal ne présente ainsi actuellement pas d'intérêt pour l'étude de la fausse couche ni pour la surveillance de grossesses ultérieures. D'autant plus que le sexe fœtal féminin peut provenir d'une erreur de technique cytogénétique.

L'étude de l'âge gestationnel en fonction des anomalies chromosomiques (tableau 7) retrouve pour l'ensemble des fausses couches un âge gestationnel plus tardif si le caryotype est normal.

Les FCS à caryotype anormal se produisent toutes aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres. En revanche, il existe encore 17,8% des FCS à caryotype normal au 3^{ème} trimestre.

On peut à fortiori déduire que les anomalies chromosomiques aboutissent plus rapidement à des avortements spontanés. Autrement dit, le fait de subir un avortement au 3^{ème} trimestre peut être rassurant d'un point de vue chromosomique.

La connaissance de l'âge gestationnel au moment duquel se produit une FCS apparaît donc nécessaire pour l'évaluation du risque de récurrence.

Contrairement à la littérature, ce travail, par manque de cas, n'a pas permis l'étude du niveau de létalité des différentes anomalies chromosomiques.

L'étude de l'âge parental sur la survenue d'anomalies chromosomiques (tableau 7) ne permet pas non plus de confirmer les données bibliographiques, à savoir qu'un âge maternel plus élevé augmente le risque de trisomie. Ici, quel que soit l'âge maternel, nous n'avons pas de fréquence plus élevée des caryotypes pathologiques.

Si on compare le nombre d'enfants vivants en fonction des anomalies chromosomiques de la dernière fausse couche (tableau 7), on retrouve une différence (non significative) car il existe plus d'enfants vivants si le caryotype est normal. Ce qui peut aussi se définir par une plus grande difficulté pour mener à terme une grossesse s'il y a déjà eu des problèmes lors de grossesses antérieures.

On obtient un résultat similaire sur le nombre de fausses couches en fonction de l'existence de caryotypes anormaux : ce nombre augmente avec la présence d'anomalies chromosomiques.

On retrouve les mêmes conclusions quant à la trisomie autosomique (tableau 8) : les cas de fausses couches sont multipliés par 3 et le nombre d'enfants vivant divisés par 3 lorsque le caryotype est anormal.

Il apparaît nécessaire de traiter le problème des avortements à répétition et des couples prédisposés aux avortements, c'est à dire ceux pour qui une nouvelle grossesse doit être suivie de manière particulière avec des visites

plus fréquentes chez l'obstétricien pour un suivi échographique plus rapproché (notamment une échographie de référence). La fréquence des FCS et des anomalies chromosomiques rendent la consultation au conseil génétique utile à partir de deux fausses couches. Seule la moitié des aberrations chromosomiques de structure résulte d'un remaniement parental équilibré (Jalbert, 1991). L'exploration cytogénétique systématique des produits d'avortements n'est donc pas un bon moyen de repérage des couples à risque. Pour la grossesse suivante, le caryotype foetal sera réalisé si une anomalie chromosomique est retrouvée chez les parents ou sur le produit d'avortement antérieur en tenant compte du risque de fausse couche du à ces investigations (1 FCS pour 200 amniocentèses) et de l'anxiété de la famille devant ces examens.

L'étude cytogénétique des parents est également fortement recommandée. On a vu en effet que 4 à 5% de ces couples présentent des aberrations chromosomiques ce qui est significativement plus élevé par rapport à la population générale. L'intérêt est alors de dépister les familles porteuses d'anomalies chromosomiques équilibrées (translocation, inversion) le plus souvent chez la mère. Cette exploration semble licite après la deuxième fausse couche.

Il se peut que le caryotype parental soit retrouvé normal à plusieurs reprises. Le problème des mosaïques germinales se pose devant la récurrence d'une même anomalie chromosomique dans les FCS et l'absence de mise en évidence d'une quelconque aberration parentale. Ce ne peut être le fait du hasard qui explique ces échecs répétitifs d'autant plus si la même anomalie est retrouvée sur plusieurs foetus avortés.

Il peut alors être discuté de pousser plus loin les investigations, ciblées par rapport aux produits de FCS antérieures qui seront étudiées par FISH sur coupe paraffinées fixées au formol (cf. Matériel et Méthode, 1-1 réalisation du caryotype).

Nous concluons cette analyse de résultats par le problème des échecs de caryotypes (60% se produisent au troisième trimestre). Ce résultat est dû à la technique du caryotype qui nécessite une culture cellulaire. Le diagnostic de la fausse couche est probablement plus tardif lorsqu'il est fait au troisième trimestre et la macération cellulaire rend la culture des cellules impossible. Il y a donc une perte considérable de données. Peut-on ainsi expliquer qu'on ne retrouve pas de caryotypes anormaux au troisième trimestre?

DISCUSSION – CONCLUSION

1) Discussion

L'étude bibliographique en première partie a permis de faire ressortir certaines idées et points de vue concernant l'intérêt de l'étude chromosomique des produits de fausse couche.

Il est tout d'abord utile d'associer ce qu'on a retrouvé dans l'étude des cas cliniques avec ce qui est écrit dans les différents articles de la bibliographie. Ensuite nous essaierons de classer ce qu'il en ressort dans un but pratique.

Nous avons vu que les réarrangements chromosomiques touchent une part importante des produits de fausse couche (chiffres variant suivant les études entre 40 et 60%). Dans les cas étudiés sur l'hôpital de Chambéry, il y a seulement 20% d'anomalies. Ce qui peut s'expliquer par un taux de réussite de caryotype de seulement 55%.

Il y a 58% de trisomies autosomiques dont une majorité de trisomies 21 (33%), ces chiffres sont comparables aux valeurs de Vinatier, Eiben et Sanchez (figure 2).

La majorité des aberrations chromosomiques et également des fausses couches spontanées se situent dans les deux premiers trimestres de la grossesse (tableau 9). Autrement dit, l'âge gestationnel est plus bas si l'avortement est d'origine chromosomique. Ce qui permet d'être rassurant lorsque la grossesse arrive au 3^{ème} trimestre.

La répartition des anomalies dans le temps n'est pas la même en fonction du type d'anomalie. Ceci démontre qu'il y a des degrés de risque de fausse couche spontanée en fonction de l'anomalie retrouvée et que le

risque ultérieur pourra être évalué par rapport aux fausses couches spontanées antérieures et au résultat du dernier caryotype.

L'âge maternel est aussi un facteur dont il faut tenir compte pour les grossesses ultérieures. Notre étude n'a pas prouvé que les échecs de grossesse sont plus fréquents avec un âge maternel ou paternel plus élevé mais la littérature montre un rôle prépondérant de l'âge maternel élevé sur la survenue des trisomies.

En revanche, les monosomies X, polyploidies et anomalies de structure se retrouvent associées à un âge maternel inférieur.

La connaissance du sexe foetal ne permet pas d'après notre étude de prédire la survenue d'une anomalie ou non. En revanche, d'après les études de Milic, Eiben et Bartels, il y a plus de foetus femelles dans les avortements à caryotype normal. Ce serait donc un facteur à prendre en compte pour estimer le risque de fausses couches.

2) Conclusion

L'intérêt de l'étude chromosomique parentale et du produit d'avortement dans les fausses couches simples et multiples est intéressant à plusieurs points de vue.

- Dans le cas d'une FCS isolée du premier trimestre, il s'agit le plus souvent d'anomalies chromosomiques de novo se produisant par accident sans risque de récurrence. Ces échecs de reproduction sont le plus souvent accidentels et sont le lot commun. Ils n'épargnent à

priori aucun couple. S'il n'y a aucun autre antécédent d'anomalies chromosomiques, le caryotype du produit de fausse couche n'est pas réalisé. De plus, il existe aussi un problème de disponibilité des laboratoires de cytogénétique, un problème de coût et un effet anxiogène créé par la réalisation d'examen dont le bénéfice étiologique est très incertain.

En revanche, dans le cas d'une FCS du deuxième et du troisième trimestre, le caryotype peut être effectué en s'orientant grâce aux données cliniques et échographiques.

- Le cas particulier des FCS à répétition présente aussi une étiologie chromosomique plus fréquemment d'où l'intérêt de l'étude chromosomique du produit de fausse couche à partir de 2 FCS. Cette étude est également réalisée chez les parents car il y a un pourcentage plus élevé de remaniements complexes apparents que chez un couple sans problème apparent. Il faut néanmoins toujours se méfier des faux négatifs dus aux mosaïques germinales et chez le fœtus par contamination maternelle.

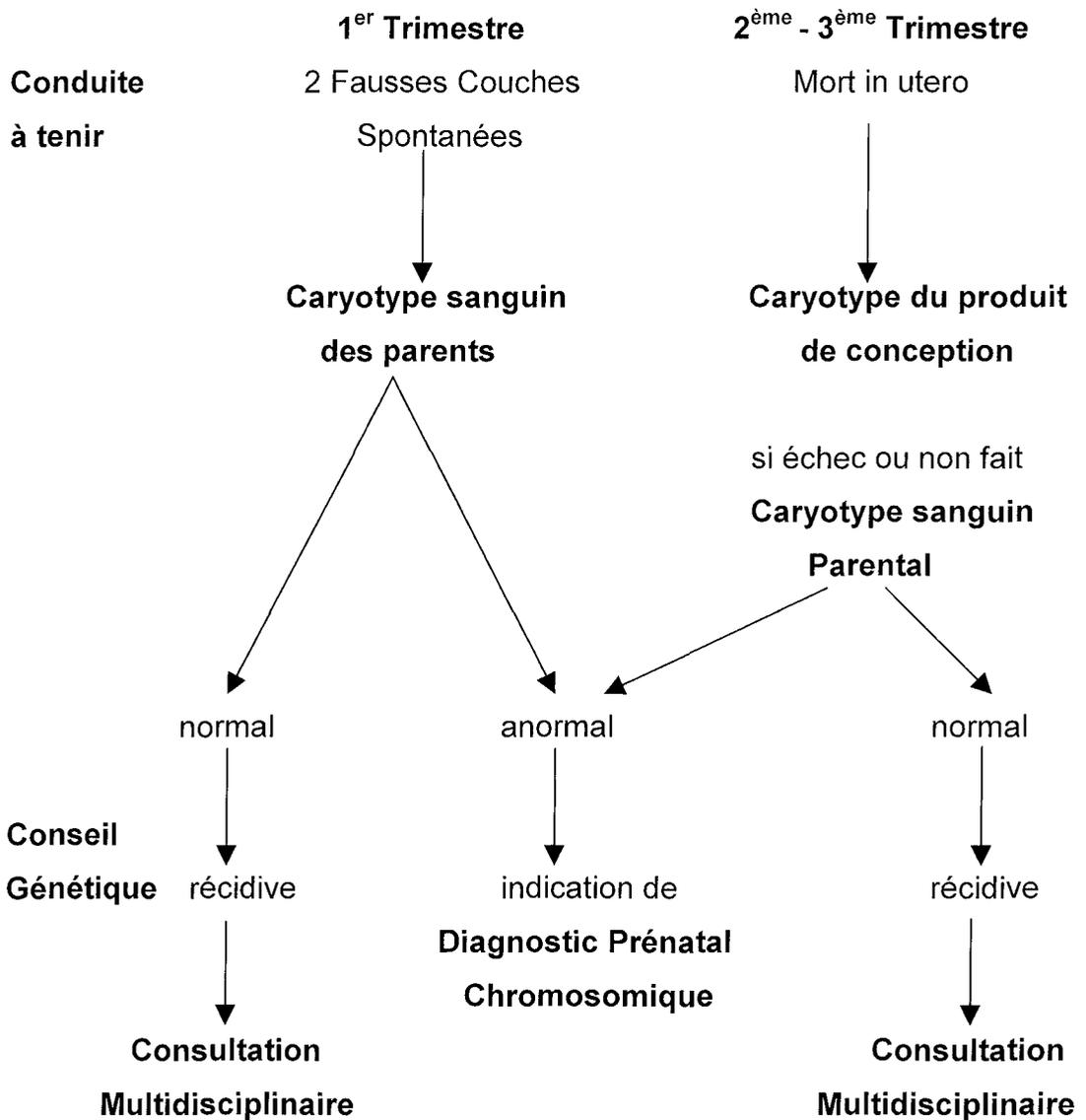
Ce caryotype permet ainsi de connaître l'étiopathogénie la plus probable à la fausse couche, le type d'anomalie pour en déduire le degré de létalité, le risque de récurrence. Ceci dans un but prédictif pour une grossesse ultérieure en prenant en compte également l'âge maternel dans le pronostic puisque les aberrations chromosomiques et donc les risques, ne sont pas équivalents dans le temps.

Le risque de récurrence ne peut pourtant jamais être éliminé pour rassurer totalement les parents car une fausse couche à caryotype normal augmente le pourcentage de récurrence d'une FCS. De plus, le couple n'est pas

à l'abri d'une fausse couche pour une autre cause chromosomique ou non ce qui justifie l'indication du conseil génétique accompagnant le caryotype.

- L'autre intérêt est psychologique pour la famille. En connaissant l'origine de leur problème, elle sera mieux encadrée (médecins obstétriciens, prise en charge psychologique, sages femmes) pour la suite de la fausse couche et pour une nouvelle grossesse. Il y aura moins d'examens contraignants pour la recherche étiologique. Les parents ressentiront moins un sentiment de culpabilité et n'auront plus l'impression d'être devant une fatalité.
- L'intérêt est également scientifique afin d'améliorer les connaissances sur l'étiopathogénie des fausses couches spontanées.

On peut alors proposer de schématiser une conduite à tenir (d'après Dr.Lespinasse).



Pour une grossesse ultérieure, le caryotype foetal est à réaliser uniquement s'il existe une anomalie chromosomique retrouvée à la fausse couche ou chez les parents. Ceci permet d'éviter des fausses couches iatrogènes, de rassurer faussement ou d'oublier un autre diagnostic.

CONCLUSION

L'étude chromosomique peut être considérée comme primordiale dans l'histoire d'une fausse couche pour son intérêt étiologique et prédictif. Mais il faut surtout ne pas se lancer dans un bilan étiologique dès le premier accident venu car la FCS simple est un moyen naturel d'éliminer les erreurs conceptionnelles les plus graves.

Il ne faut cependant pas rassurer faussement les parents lorsque l'étude chromosomique est normale car le risque de récurrence n'est jamais nul. Le seul fait d'avoir subi une fausse couche augmente le risque d'en présenter une autre.

C'est pourquoi il faut que le caryotype fasse partie d'une prise en charge pluridisciplinaire associée au conseil génétique.

BIBLIOGRAPHIE

Al-Alaiyan S., Al-Omran H., Kattan H. et al

Down syndrome and recurrent abortion resulting from robertsonian translocation 21q21q.

<http://www.kfshrc.edu.sa/annals/154/94146/94146.html>

Alberman E.

Early pregnancy loss : mechanisms and treatment.

London : Beard R. W., Sharp F. Editions, 1988 : pp 9-17.

Arteaga M., Garcia-Pelaez I., Cornejo L.R., Chavira S., Saavedra D.

Fetal dysmorphism in spontaneous abortions in a Mexican population.

International journal of Gynecology & Obstetrics, 2001, 73 : pp 131-140.

Ayme S.

Indications du conseil génétique.

Encycl. Méd. Chir. (Paris – France), Gynécologie/Obstétrique, 5-019-A-20, 1995, 7p.

Baena N., Guitart M., Ferreres J.C. et al

Fetal and placenta chromosome constitution in 237 pregnancy losses.

Ann. Génét., 2001, 44 : pp 83-88.

Bartels I., Hansmann I., Eiben B.

Excess of females in chromosomally normal spontaneous abortuses.

Am. J. Med. Genet., 1990, 5 : pp 297-298.

Bell K.A., Van Deerlin P.G., Haddad B.R. et al
Cytogenetic diagnosis of "normal 46, XX" karyotypes in spontaneous abortions frequently may be misleading.
Fertility and Sterility, 1999 Feb., 71 (2) : pp 334-341.

Bell K.A., Van Deerlin P.G., Feinberg R.F. et al
Diagnosis of aneuploidy in archival, paraffin-embedded pregnancy-loss tissues by comparative genomic hybridization.
Fertility and Sterility, 2001 Feb., 75 (2) : pp 374-379.

Benkhalifa M., El Mouatassim S., Ménézo Y., Munné S.
Du gamète à l'avortement précoce. Désordre génétique et pathologie de la reproduction.
<http://www.gyneweb.fr/sources/congres/jta/98/avtgenet.html>

Bick R.L., Madden J., Heller K.B., Toofanian A.
Recurrent miscarriage : causes, evaluation, and treatment.
Medscape Women's Health, 1998 May, 3 (3); p 2.

Boué A., Boué J.
Le rôle des anomalies chromosomiques dans les échecs de la reproduction.
J. Gyn. Obs. Biol. Reprod., 1977, 6 : pp 5-21.

Boué J., Lazar P.

Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions.

Teratology, 1975, 12 : pp 11-26.

Bajnoczky K., Gardo S.

“Premature anaphase” in a couple with recurrent miscarriages.

Hum. Genet., 1993, 92: pp 388-390.

Briard M.-L.

Conseil génétique.

Encycl. Med. Chir. (Paris – France), Obstétrique, 5-019-A-10, 1993, 8p.

Campana M., Serra A., Neri G.

Role of chromosome aberration in recurrent abortions : a study of 269 balanced translocation.

Am. J. Med. Genet., 1986, 24 : pp 341-356.

Carp H., Toder V., Aviram A. et al

Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage.

Fertility and Sterility, 2001 april, 75 (4) : pp 678-682.

Clifford K., Rai R., Watson H., Regan L.

An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage : preliminary experience of 500 consecutive cases.

Hum. Reprod., 1994, 9 : pp 1328-1332.

Cobben J.M., Essed C.E., Hirdes J. et al

Fluorescence in situ hybridisation on formalin fixed fetal tissue in the diagnosis of chromosomal syndromes.

Genetic Counseling, 1994, 5 (2) : pp 141-145.

Cohen D., Bragos I., Berta C. et al

Rapid karyotyping in ectopic pregnancies .

Prenatal diagnosis, 1993, 13, pp 349-353.

Cook C.L., Pridham D.D.

Recurrent pregnancy loss.

Current opinion in obstetrics and gynaecology, 1995, 7 : pp 357-366.

Daniely M., Aviram-Goldring A., Barkai G., Goldman B.

Detection of chromosomal aberration in fetuses arising from recurrent spontaneous abortion by comparative genomic hybridization.

Human Reproduction, 1998 April, 13 (4) : pp 805-809.

Dieusaert P.

Guide pratique des analyses prénatales.

Paris : Maloine, 1998, 220 p.

Eiben B., Bartels I., Bähr-Porsch S. et al

Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage.

Am. J. Hum. Genet., 1990, 47 : pp 656-663.

Eichenlaub-Ritter U.

Parental age-related aneuploidy in human germ cells and offspring : a story of past and present.

Environmental and molecular mutagenesis, 1996, 28 : pp 211-236.

Engel U., Bohlander S.J., Bink K. et al

Pseudo dicentric chromosome (5;21) : a rare example of maternal germline mosaicism.

Human Reproduction, 2001, 16 (1) : pp 63-66.

Findlay I., Atkinson G., Chambers M. et al

Rapid genetic diagnosis at 79 weeks gestation : diagnosis of sex, single gene defects and DNA fingerprint from coelomic samples.

Human Reproduction, 1996, 11 (11) : pp 2548-2553.

Forestier F., Schorderet D.
Diagnostics prénatals et biologie moléculaire.
Editions médicales internationales, 1997, 250p.

Goddijn M., Leschot N.J.
Genetic aspects of miscarriage.
In : Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2000, 14 (5), pp 855-865.

Jalbert P.
Anomalies chromosomiques et pathologie de la reproduction.
Bulletin de l'association des anatomistes, 1991, 75, n°229 : pp 137-144.

James R.S., Jacobs P.A.
Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and liveborn population.
Hum. Genet., 1996, 97 : pp 283-286.

Jivraj S., Anstie B., Cheong Y.-C. et al
Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage : a cohort study.
Human Reproduction, 2001, 16 (1) : pp 102-106.

Lijnschoten G., Albrechts J., Vallinga M. et al

Fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded abortion material as a means of retrospective chromosome analysis.

Hum. Genet., 1994, 94 : pp 518-522.

Lin C.C., De Braekeleer M., Jamro H.

Cytogenetic studies in spontaneous abortions : The Calgary experience.

Can. J. Genet. Cytol., 1985, 27 : pp 565-570.

McFadden D.E., Friedman J.M.

Chromosome abnormalities in human beings.

Mutation Research, 1997, 396 (1-2) : pp 129-140.

Mercier S., Bresson J.-L.

Analysis of chromosomal equipment in spermatozoa of a 46, XY/47, XY/+8 male by means of multicolour fluorescent in situ hybridization : confirmation of a mosaicism and evaluation of risk for offspring.

Hum. Genet., 1997, 99 : pp 42-46.

Milic B., Petrovic O., Krasevic M. et al

Chromosomal anomalies in abnormal human pregnancies.

Fetal Diagnosis and Therapy, 1998, 13 : pp 187-191.

Nasseri A., Mukherjee T., Grifo J.A. et al
Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy.
Fertility and Sterility, 1999 April, 71 (4) : pp 715-718.

Ogasawara M., Kajiura S., Katano K. et al
Are serum progesterone levels prediction of recurrent miscarriage in future pregnancies?
Fertility and Sterility, 1997 November, 68 (5) : pp 806-809.

Ogasawara M., Aoki K., Katano K. et al
Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage.
Fertility and Sterility, 2001 May, 75 (5) : pp 916-919.

Olson S.B., Magenis R.E.
Cytogenetic aspects of recurrent pregnancy loss.
Semin. Reprod. Endocrinol., 1988, 6 : pp 191-202.

Pellestor F.
Etude cytogénétique de l'ovocyte humain.
Médecine/Sciences, 1990, 6 : pp 966-971.

Pellestor F.

Etude cytogénétique de l'embryon humain.

Médecine/Sciences, 1993, 9 : pp 716-724.

Plaja A., Mediano C., Farran I. et al

Trisomy (12p) with telocentric and pseudoisodicentric chromosome formation in a fetus.

Ann. Génét., 1998, 41 (1) : pp 52-55.

Quenby S.M., Farquharson R.G.

Predicting recurring miscarriage : What is important?

Obstet. And Gynecol., 1993, 82 : pp 132-138.

Rand S.E.

Recurrent spontaneous abortion : evaluation and management.

Am. Fam. Physician., 1993 Dec., 48 (8) : pp 1451-1457.

Regan L., Raj Rai M.D.

Epidemiology and the medical causes of miscarriage.

In : Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2000, 14 (5), pp 839-854.

Reznikoff M.-F., Robert A., Coulet F. et al

Mutations génétiques de la thrombophilie et fausses couches spontanées répétées précoces.

Réf. Gynecol. Obstet., 2001, 8 : pp 66-68.

Robert J.-M.

Génétique.

Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1983.- pp 197-214. (Collection De la Biologie à la Clinique)

Rossignol J.-L.

Génétique.- (4^{ème} édition).

Paris : Abrégé Masson, 1992.

Sachs E.S., Jahoda M.G.J., Los F.J. et al

Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risks.

American Journal of Medical Genetics Supplement, 1990, 7 : pp 186-188.

Salat-Baroux J.

Les avortements spontanés à répétition.

Reproduction Nutrition Développement, 1988, 28 (6B) : pp 1555-1568.

Sanchez J. M., Franzi L., Collia F. et al

Cytogenetic study of spontaneous abortions by transabdominal villus sampling and direct analysis of villi.

Prenatal Diagnosis, 1999, 19 : pp 601-603.

Schaaps J.P., Hustin J., Thoumsin H.J., Foidart J.M.

Physiopathologie placentaire.

Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Obstétrique, 5-037-A-10, 1990, 18p.

Schröck E. et al

Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes.

Science, 26 Jul 1996, 273 (5274) : 494 (in reports).

Stansfield W.D.

Génétique cours et problèmes.(2^{ième} édition).

Série Schaum, 1995, 240 p.

Tabet A.C., Aboura A, Dauge M.C. et al

Cytogenetic analysis of trophoblasts by comparative genomic hybridization in embryo-fetal development anomalies.

Prenatal Diagnosis, 2001, 21 : pp 613-618.

Tal J., Schliamser L.M., Leibovitz Z. et al

A possible role for activated protein C resistance in patients with first and second trimester pregnancy failure.

Human Reproduction, 1999, 14 (6) : pp 1624-1627.

Vinatier D., Maunoury-Lefebvre C., Depret-Mosser S., Dufour Ph., Monnier J.-C.

Avortements spontanés.

Encycl. Méd. Chir. (Paris - France), Obstétrique, 5-032-A-20, 1994, 12p.

Vinatier D., Dufour P., Bérard J., Leroy J.-L.

Avortements spontanés à répétition.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie, 770-A-20, 1998, 10p.

Wapner R.

Genetic diagnosis in multiple pregnancies.

Seminars in Perinatology, 1995 October, 19 (5) : pp 351-362.

Warburton D., Kline J., Stein Z., et al

Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotypes spontaneous abortions.

Am. J. Genet., 1987, 41 : pp 465-483.

Zaragoza M., Surti U., Redline R.W. et al

Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions : predominance of diandry and association with the partial hydatiform mole.

Am. J. Hum. Genet., 2000, 66 : pp 1807-1820.

ANNEXE

Feuille de renseignements à compléter

- **NOM** de la patiente :

- **Prénom** :

- **Date du caryotype fœtal** :

- **Age de la patiente** :

- **Age du conjoint** :

- **Antécédents personnels et familiaux gynéco-obstétricaux** :

- **Parité** :

- **Geste(s)** :

- **Age gestationnel** au moment de la fausse couche :

SA

- **Anomalie(s) échographique(s)** de la grossesse :

VU

NANCY, le **16 novembre 2001**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 novembre 2001**

Par délégation

Professeur **Ph. JONVEAUX**

Professeur **H. VESPIGNANI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 novembre 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'étude chromosomique du produit d'avortement et des parents est l'examen à réaliser en priorité dans la recherche étiologique d'une récurrence de fausse couche spontanée.

Il existe cependant de nombreuses situations qui posent problème tant du point de vue technique qu'en ce qui concerne la validité des résultats.

En confrontant les données de la littérature avec cent onze observations, nous essayons de montrer les intérêts de l'étude chromosomique et de présenter des solutions aux difficultés de sa réalisation.

TITRE EN ANGLAIS

The interest of the study of chromosomes in parents and abortion material in single and recurrent miscarriages

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2001

MOTS CLEFS

avortement spontané
avortement récidivant
aberration chromosomique, anomalies
conseil génétique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 – VANDŒUVRE LES NANCY Cedex
