

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**Etude des pathologies dys-immunitaires responsables des  
problèmes d'hypofertilité et stérilité**

**Mémoire de fin d'Etude**

**Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie**

**Session : 2023**

**Réalisé et présenté par:**

- BOUAB Sihem
- BENDIBA Yasmine
- BENYAGOUB Meroua

**Encoder par:** Pr BOUDJELLA Mohamed lotfi

**Co-encadré par:** Pr BENZAZZIZ Ouarda.

**Président:** Dr CHERGUELAIN Khaled.

**Examinatrice:** Dr REZGI Imene.

## **Remerciement**

Au terme de ce travail, nous remercions d'abord Dieu le tout puissant qui nous a donné volonté, patience, santé et surtout persévérance durant nos années d'études.

Nos remerciements les plus sincères et le plus profonds vont à notre promoteur Monsieur Professeur BOUDJELLA pour sa gentillesse et ses incessants encouragements tout au long de ce travail, et sans lequel ce travail n'aurait pu être réalisé.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre Co-promoteur Professeur BEN AZIZE WARDA pour avoir été disponible et nous accordé beaucoup de son temps précieux.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions et leurs remarques.

En fin, nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire soit sincèrement remerciée et les enseignants qui ont participé à nos formations soient Sincèrement remerciés.

# DEDICACE

Nous dédions ce travail à nos chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de nos études.

À nos chères sœurs pour leur encouragement constant et leur soutien moral,

À nos chers frères pour leur soutien et leur encouragement,

À toute notre famille pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour nous.

## Table des matières :

<b>INTRODUCTION :</b> .....	1
<b>Rapport bibliographique</b> .....	3
<b>I. Chapitre 1 : Mécanisme mécanique :</b> .....	4
1. Chez la femme.....	4
1.1 L'obstruction des trompes de Fallope : .....	4
1.2 Endométriose : .....	5
1.3 Anomalies utérines :.....	5
1.4 l'infertilité due à la tuberculose : .....	6
2 Chez l'homme : .....	7
2.1 L'insuffisance testiculaire : .....	7
2.2 L'infertilité en lien avec des lésions des voies génitales : .....	7
<b>II. Chapitre 2 : Mécanisme hormonal :</b> .....	9
1. Chez la femme : .....	9
1.1 Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : .....	9
1.2 l'infertilité d'origine endocrinienne : .....	9
1.3 Insuffisance ovarienne : .....	10
2. Chez l'homme : .....	11
2.1 L'infertilité masculine d'origine endocrinienne : .....	11
<b>III. Chapitre 3 : Mécanisme génétique :</b> .....	12
1. Gènes du déterminisme du sexe : .....	12

2. Anomalies des gènes de la méiose : .....	12
3. Anomalies des gènes de l'axe hypothalamo-hypophysaire : .....	12
4. Anomalies chromosomiques : .....	13
5. Polymorphismes génétiques : .....	13
<b>IV. Chapitre 4 : Mécanisme environnementaux et mode de vie : .....</b>	<b>14</b>
1. L'impact de l'environnement sur l'infertilité : .....	14
2- L'impact du mode de vie et des comportements sur l'infertilité :.....	16
<b>V. Chapitre 5 : Mécanisme infectueux : .....</b>	<b>20</b>
1 Liée au pathologies dys- immunitaires : .....	20
1.1 Désordre d'immunité innée (inflammatoire) : .....	20
1.1.1 L'infertilité des couples infectés par le VIH : .....	20
1.1.2 L'infertilité des couples infectés par la SPHYLICE : .....	21
1.1.3 L'infertilité des couples infectés par CHLAMYDIA : .....	22
<b>Chapitre 6 : Mecanisme inflammatoire .....</b>	<b>23</b>
1 Maladies auto immunes : .....	23
1.1 Le lupus érythémateux systémique : .....	24
1.2 Le syndrome des anticorps anti phospholipides :.....	24
1.3 Maladie cœliaque :.....	25
2. Allo reconnaissance/les états d'hypersensibilité : .....	27
2.1 INCOMPATIBILITE HLA-KIR : .....	27
2.2 Les anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS) : .....	28
<b>VI. Chapitre 7 : les maladies auto-immunes et grossesse : .....</b>	<b>30</b>

1 Le lupus érythémateux systémique et grossesse : .....	30
2.Le syndrome des anticorps anti phospholipides et grossesse : .....	35
3. Maladie cœliaque et la grossesse : .....	40
<b>VII. Chapitre 8 : Relation entre maladies auto-immune et fertilité :.....</b>	<b>41</b>
1. Fertilité et lupus : .....	41
2. Fertilité et Syndrome des anti phospholipides : .....	41
3.3 Fertilité et Maladie cœliaque : .....	42
3.4 Fertilité et Anticorps anti spermatozoïdes : .....	43
<b>VIII. Chapitre 9 : Relation entre la thérapie immunosuppresseur et fertilité : .....</b>	<b>45</b>
1. Cyclophosphamide (CYC): .....	45
2. Méthotrexate (MTX) : .....	46
3. Azathioprine (AZA) : .....	46
4. Mycophénolate mofétil (MMF) : .....	47
5. Inhibiteurs de mTOR : .....	47
6. La ciclosporine : .....	47
<b>IX. Chapitre 10 : Prise en charge des maladies auto-immunes au cours de la grossesse : ...</b>	<b>53</b>
1. MALADIE COELIAQUE : .....	53
2. LUPUS ET SAPL : .....	54
1. Planifier la grossesse : .....	54
2. Traitement en cours de grossesse : .....	57
3. Surveillance de la grossesse : .....	56

<b>Objectifs</b> .....	55
<b>Partie pratique</b> .....	56
1.Type d'étude :.....	57
2. Patients : .....	57
2.1 Recueil des données :.....	57
3. Matériel et appareillage :.....	58
4. Méthodes : .....	59
.5 Resultas :.....	72
6.Disscution.....	83
7-Resultat finale .....	89
8Conclusion .....	90
Bibliographie.....	91
ANNEXE.....	104
RESUMER.....	119

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : Comparaison des facteurs de risque et des anomalies cliniques et biologiques rencontrées au cours de la pré éclampsie et lors d'une poussée rénale de lupus.....	32
Tableau 2 : complication de la maladie cœliaque durant la grossesse.....	40
Tableau 3 : Contre- indications à une grossesse.....	48
Tableau 4 : Gonadotoxicité au cours du traitement des pathologies Dy immunitaires et indications de préservation de la fertilité.....	48
Tableau 5 : Gonadotoxicité des traitements immunosuppresseurs, d'après Choux. ....	51
Tableau 6 : Traitement du SAPL au cours de la grossesse.....	55
Tableau 7 : Surveillance clinique d'une grossesse lupique.....	57
Tableau 8 : Surveillance échographique d'une grossesse lupique.....	57
Tableau 9 : Surveillance biologique d'une grossesse lupique.....	58
Tableau 10 : Surveillance d'une grossesse lupique.....	58

## Liste des figures :

Figure 1 : Coupe histologique de la muqueuse intestinale, a : normale, b : maladie cœliaque.....	26
Figure 2 : Pathogénie du SAPL obstétrical.....	35
Figure 3 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.....	66
Figure 4 : Principe de la technique de ELISA.....	69
Figure 5 : Ac anti-DNAn positifs par IFI sur Crithidia luciliae.....	70
Figure 6 : microplaque ELISA sensibilisée pour l'identification de l'anti-ADN .....	71
Figure 7 : microplaques sensibilisées pour l'identification des anticorps anti-ENA.....	72
Figure 8: technique turbidimétrie laser .....	74
Figure 9 : répartition de la population.....	77
Figure 10 : répartition des femmes selon la fertilité.....	78
Figure 11: Répartition de la population selon les tranches d'âge .....	79
Figure 12: Évaluation de la fertilité et l'infertilité chez les femmes présentent des maladies auto-immunes positives et négatives.....	80
Figure 13: Répartition des femmes infertiles présentes "MAI+" et "MAI-".....	81
Figure 14 :Répartition de la population infertiles selon l'âge .....	82
Figure 15 : Répartition des femmes fertiles qui présentent des maladie auto immune.....	82
Figure 16 : Répartition des femmes infertiles qui présentent des maladie auto immune selon la fréquence d'ABRT .....	83
Figure 17 : Répartition des femmes infertiles qui ne présentent pas des maladie auto selon la fréquence d'ABRT .....	84
Figure 18 : Répartition des femmes atteinte des maladies auto immune selon la présence ou l'absence d'ABRT.....	84
Figure 19 : Répartition selon les anticorps spécifiques du syndrome des anti phospholipides (SAPL).....	85
Figure 20 : Répartition selon les anticorps spécifiques du lupus érythémateux systémique.....	86

## Liste des abréviations

**ACAS** : Anticorps anti-spermatozoïdes.

**ACL** : Anticorps anti cardiolipine.

**ACPA** : Anticorps anti protéines /Peptides citrullinées.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**AMT** : Anomalie de migration testiculaire.

**ANCA**: Anti Neutrophil Cytoplasmic Antigen.

**Anti-ENA**: Anti-extractable nuclear antigen.

**Anti SM**: Anticorps anti Smith.

**Anti SSA** : Anti-Sjogren's Syndrome A.

**Anti SSB** : Anti-Sjogren's Syndrome B.

**ASA** : Anticorps anti-spermatozoïdes.

**APL** : Anticorps anti phospholipides.

**APO** : Apolipoprotein.

**AZA** : Azathioprine.

**BAV C** : Bloc auriculo-ventriculaire congénital.

**B2GP1** : Bêta 2 glycoprotéine 1.

**CAM** : Complexe d'attaque membranaire.

**CAPS** : Syndrome catastrophique des anti phospholipides.

**CCP** : Peptides cycliques citrullinés.

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité.

**CRP** : Protéine C Réactive.

**CYC** : Cyclophosphamide.

**DAF**: Decay accelerating factor.

**DIU**: Dispositive intra-utérin.

**DsDNA** : Double stranded DNA.

**FCS** : Fausse couche spontanée.

**FGFR1**: Fibroblast growth factor receptor 1.

**FSH** : Follicule stimulating hormone.

**GEU** : Grossesse extra-utérine.

**GnRH** : Hormone de libération des gonadotrophines.

**GnRHR**: Gonadotropin releasing hormone receptor.

**GP** : Glycoprotéine.

**HBPM** : Héparines de bas poids moléculaire.

**HCG**: Humain chorionic gonadotropin.

**HELLP**: Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets.

**HLA** : Human leucocyte antigen.

**HTA** : Hypertension artérielle.

**ICAM** : InterCellular Adhésions Molecule.

**ICSI** : Injection intra cytoplasmique.

**IFN** : Interférons.

**IgA** : Immunoglobulines A.

**IgG** : Immunoglobulines G.

**IgM** : Immunoglobulines M.

**IHH** : Isolated hypogonadotropic hypogonadism.

**IL** : Interleukine.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**IO** : Insuffisance ovarienne.

**IOP** : Insuffisance ovarienne prématurée.

**ITSS** : Infections transmissibles sexuellement et par le sang.

**KIR** : killer Immunoglobulin-like receptors.

**LA** : Lupus anticoagulant.

**LDH** : lactate deshydrogénase.

**LES** : Lupus érythémateux systémique.

**LH** : Hormone lutéinisante.

**MAI** : Maladies Auto-Immunes.

**MAPK** : Mitogen-activated protein kinase.

**MC** : Maladie cœliaque.

**MFIU** : Mort fœtale in utero.

**MIP** : Maladie inflammatoire pelvienne.

**MMF** : Mycophénolate mofetil.

***mTOR***: mechanistic target of rapamycin.

**MTX**: Méthotrexate.

**NFB**: Nuclear factor B.

**NK** : Natural killer.

***NR0B1***: Nuclear receptor subfamily 0 group B member 1.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PE** : Perturbateurs endocriniens.

**POF** : Prématuration ovarienne.

**RCIU** : Retard de croissance intra-utérin.

**SA** : Semaines d'aménorrhée.

**SAPL** : Syndrome des anti phospholipides.

**SLN** : Syndrome lupique néonatal.

**SNC** : Système nerveux central.

**SOPK** : Syndrome des ovaires polykystiques.

***SYCP3***: Synaptonemal complex protein 3.

***Sry***: Sex-determining region of Y chromosom.

**TGF**: Transforming growth factor.

**Th**: T helper.

**TLR**: Toll Like Receptor.

**TNF**: Tumor necrosis factors.

**Treg** : T régulatrices.

**VCAM** : Vascular cell adhesion protein.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

## **Introduction :**

La stérilité et l'hypofertilité sont deux termes qui sont souvent utilisés de manière interchangeable pour décrire l'incapacité de concevoir un enfant, et sont à l'origine de problèmes sociaux et de santé publique importants. Au fil des années, la fréquence de l'infertilité semble en augmentation croissante. La prévalence de l'infertilité au sein de la population générale est estimée à 10–20 % par couple. (1)

Bien que ces problèmes puissent être causés par divers mécanismes (mécaniques, hormonaux) les pathologies dys- immunitaires sont une cause sous-jacente souvent négligée, le plus souvent en rapport avec la survenue de maladies auto-immunes (MAI).

Les MAI sont des pathologies dys- immunitaires qui surviennent lorsque le système immunitaire attaque les constituants normaux de l'organisme comme s'il s'agissait de corps étrangers dangereux, y compris le système reproducteur. (2)

Le diagnostic d'une maladie auto-immune repose sur des éléments cliniques et biologiques, parfois complétés de données génétiques et d'imagerie.

Des symptômes ou signes cliniques font généralement suspecter un diagnostic particulier et une imagerie médicale peut être nécessaire pour observer les lésions des organes touchés, puis des examens biologiques spécifiques sont prescrits. Ces examens permettent de rechercher des bio marqueurs propres à l'auto-immunité, comme des complexes immuns circulants, des auto anticorps spécifiques (anti-ADN, APL, ANCA, CCP, facteur rhumatoïde... selon la pathologie). La recherche de bio marqueur propre à l'inflammation est également conduite, notamment en évaluant la vitesse de sédimentation, le taux de protéine C réactive (CRP) ou la présence de fractions du complément. Lorsqu'un gène de susceptibilité est connu comme étant fortement corrélé au risque de développer la maladie suspectée, un test génétique complète le diagnostic. (3)

Les MAI comprennent le lupus érythémateux systémique (LES), syndrome des anti phospholipides (SAPL) et maladies cœliaque (MC), peuvent poser une stérilité ou une hypofertilité par des mécanismes inflammatoires : le 1<sup>er</sup> liée directement au syndrome dys-immunitaire de sorte que les femmes atteintes d'un trouble immunitaire courent un risque accru de fausses couches répétées ;des prééclampsies et d'autres complications affectant la

fertilité.(4) et le 2<sup>ème</sup> liée à la thérapie : il peut y avoir des complications liées aux médicaments prescrits certains traitements immunosuppresseurs ont un impact négatif sur la fertilité , d'une part, et d'autre part présente des risques mutagènes et tératogènes. (5)

Dans cette étude, nous allons aborder la relation entre les MAI et la survenue de stérilité et hypofertilité.

## **Rappel bibliographique**

# **Chapitre 1 : Mécanisme mécanique :**

## **1. Chez la femme :**

### **1.1 L'obstruction des trompes de Fallope :**

Les trompes sont des conduits qui relient à droite et à gauche l'utérus aux ovaires et où a lieu la rencontre ovocyte spermatozoïde. [6]

Au moment de l'ovulation, l'une des deux trompes capte l'ovocyte qui va être fécondé par un spermatozoïde, se transformer en ovule puis en embryon. Cet embryon va ensuite voyager jusqu'à l'utérus où il va s'implanter et générer une grossesse. [6]

Si une trompe de Fallope est obstruée ou endommagée, cela peut entraîner des problèmes de fertilité chez les femmes. L'obstruction ou les lésions des trompes de Fallope peuvent empêcher les spermatozoïdes d'atteindre l'ovule, ou empêcher l'ovule ou le zygote (ovule fécondé) de se déplacer de l'ovaire à l'utérus pour s'implanter. Cela peut conduire à une infertilité ou à une grossesse extra-utérine, où l'ovule fécondé s'implante en dehors de l'utérus, généralement dans la trompe de Fallope elle-même. Il est donc important de surveiller la santé des trompes de Fallope pour assurer une fertilité normale chez les femmes. [6]

Effectivement, les obstructions tubaires peuvent être causées par différentes affections, telles que l'hydrosalpinx, l'hématosalpinx ou des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS).

-L'hydrosalpinx est une obstruction complète du pavillon avec une distension liquidienne de la partie distale de la trompe, souvent causée par une infection gynécologique ou de l'endométriose. L'hydrosalpinx a des impacts négatifs sur les grossesses. De plus, la présence de liquide qui passe dans la cavité tubaire a un effet négatif sur la nidation, crée une inflammation, et gêne les spermatozoïdes lorsqu'ils sont présents. [7]

-L'hématosalpinx est une accumulation de sang au niveau de la trompe de l'utérus, déformant la trompe et perturbant la fertilité. Cela apparaît souvent lors de grossesse extra-utérine (GEU). C'est un phénomène qui apparaît fréquemment avec l'endométriose, ou encore avec un DIU (dispositif intra-utérin), une chirurgie ou une maladie inflammatoire. [8]

-Les maladies sexuellement transmissibles sont souvent responsables de salpingites. Il s'agit d'une infection génitale haute, qui touche les trompes de Fallope. Elle crée une inflammation à la suite d'une :

Atteinte bactérienne (majorité des cas),

Intervention médicale (rare) : interruption volontaire de grossesse avec curetage ou encore pose d'un stérilet. [9]

L'inflammation va atteindre l'épithélium de revêtement des trompes et modifier leur morphologie ce qui va avoir pour impact une mauvaise voire une impossibilité de migration de l'embryon, ou encore un blocage du passage des spermatozoïdes vers les ovaires. [10]

### **1.2 Endométriose :**

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique qui se caractérise par la présence de tissus endométrial en dehors de la cavité utérine. [11]

Les foyers d'endométriose peuvent avoir un impact négatif sur la fertilité en fonction de leur localisation, surtout lorsque les foyers sont localisés au niveau des ovaires, des trompes de Fallope, des ligaments de l'utérus ou de l'utérus lui-même endométriose interne aussi appelée adénomyose (l'endomètre infiltre le myomètre). Les foyers d'endométriose peuvent obstruer les trompes de Fallope, perturbant ainsi la migration des spermatozoïdes et de l'embryon, ou encore causer des problèmes d'implantation. L'endométriose peut donc affecter tous les stades de la fertilité, de l'ovulation à l'implantation. En outre, les femmes atteintes d'endométriose ont un risque accru de fausse couche. [11]

### **1.3 Anomalies utérines :**

Les anomalies utérines sont une cause importante d'infertilité mécanique chez les femmes, et peuvent également entraîner une diminution de l'implantation et une augmentation du risque de fausse couche. Les fibromes, synéchies, septums et polypes sont des exemples d'anomalies utérines qui peuvent perturber la fertilité. [6]

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes qui se développent au niveau du tissu musculaire de l'utérus, ils peuvent grossir et occuper tout l'intérieur de la cavité utérine. Cela a un impact sur la fertilité de la femme en fonction de leur taille et de leur localisation. [12]

Les synéchies sont des adhésions partielle ou complète des parois de certaines zones utérines (corps utérin, isthme et canal cervical), qui peuvent perturber la fertilité en bloquant la migration des spermatozoïdes, ce qui peut empêcher la fécondation. De plus, les synéchies peuvent altérer la vascularisation de l'endomètre, ce qui peut conduire à un défaut d'implantation de l'embryon et à une augmentation du risque de fausse couche. [13]

Les septums utérins sont des cloisons qui séparent deux cavités et peuvent causer de l'infertilité s'ils se développent dans l'utérus. [6]

Les polypes utérins sont des croissances anormales de tissu qui peuvent se développer au niveau du corps utérin, du col ou de l'endomètre. [6]

#### **1.4 l'infertilité due a la tuberculose :**

L'incidence de la tuberculose génitale dans les causes de stérilité est variable d'un pays à l'autre ,10% des infertilités seraient dues à la tuberculose génitale [14].

L'atteinte utéro-annexielle est une manifestation secondaire de la tuberculose. Le foyer primitif est le plus souvent pleuropulmonaire, intestinal ou rénal. L'infection tuberculeuse se propage par voie hématogène jusqu'à la muqueuse tubaire à partir de laquelle elle envahit le reste de la paroi tubaire jusqu'à la séreuse. L'infection peut rester cantonnée à la trompe ou s'étendre par contiguïté au pavillon et le péritoine pelvien, assez souvent la cavité utérine (50%) et très exceptionnellement au-delà vers le col, le vagin et la vulve. La tuberculose génitale entraîne une infertilité par plusieurs mécanismes :

- Une hyperprolactinémie indirecte par le levé du tonus dopaminergique secondaire à une infiltration des voies dopaminergiques.
- L'infertilité semble être due à des synéchies utérines : ce facteur mécanique paraît évident quand il existe une sténose complète de l'isthme ou de la cavité utérine entravant la migration des spermatozoïdes et l'implantation de l'œuf. Il est cependant moins évident lorsque les adhérences intra-utérines sont partielles.
- L'infertilité pourrait être la conséquence d'un trouble de la réceptivité de l'endomètre, secondaire à une altération vasculaire retentissant sur son développement et, par conséquent, sur l'implantation de l'œuf.

- Enfin, l'anovulation, qui est secondaire aux adhérences péritonéales, peut être aussi la cause d'infertilité. [14]

## **2 Chez l'homme :**

### **2.1 L'insuffisance testiculaire :**

Les anomalies de la spermatogenèse sont les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine. Ces anomalies concernent la quantité et/ou la qualité des spermatozoïdes. Les altérations spermatiques sont dues à l'absence totale de production des spermatozoïdes (azoospermie) ou à des perturbations quantitatives (oligozoospermie modérée ou sévère) ou qualitatives de la spermatogenèse. [6]

L'origine de ces anomalies peut être :

- Une anomalie de migration testiculaire (AMT) congénitale ou acquise : la majorité des hommes avec AMT bilatérale opérée présente une diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes.
- Une cure de hernie inguinale uni- ou bilatérale ; qui peut causer des lésions des voies spermatiques et altérer la production de spermatozoïdes.
- La présence d'une varicocèle, dilatation anormale des veines du plexus campaniforme, unilatérale gauche ; La varicocèle peut altérer la production de spermatozoïdes en augmentant la température du testicule.
- Une infection.
- Une torsion aigüe du testicule qui est une urgence médicale et peut entraîner une perte de la fonction testiculaire.
- Un traumatisme.
- Une anomalie génétique, telle que le syndrome de Klinefelter ou le syndrome de la dysgénésie testiculaire, qui peuvent causer une diminution de la production de spermatozoïdes. [6]

### **2.2 L'infertilité en lien avec des lésions des voies génitales :**

Un obstacle sur les voies génitales masculines entraîne une anomalie du transport des spermatozoïdes, qui est nécessaire pour la formation du sperme au moment de l'éjaculation. Cette anomalie peut être responsable dans certaines situations d'une azoospermie obstructive, c'est-à-dire l'absence de spermatozoïdes dans le sperme éjaculé. [6]

L'obstruction des voies génitales peut être d'origine génétique, avec l'absence uni ou bilatérale des canaux déférents, ou elle peut être acquise suite à une infection, à une intervention chirurgicale (vasectomie, prostatectomie...), ou associée à une malformation congénitale. [6]

## **Chapitre 2 : Mécanisme hormonal :**

### **1 Chez la femme :**

#### **1.1 Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :**

Le nom de syndrome des ovaires polykystiques provient des nombreux sacs contenant du liquide (kystes) qui se développent souvent dans les ovaires, ce qui entraîne l'augmentation de leur volume. [15]

Le SOPK est une maladie hormonale qui touche 5 à 20 % des femmes dans le monde. Il crée des troubles ovulatoires et conduit à de nombreuses infertilités féminines. [15]

Le SOPK présente trois symptômes clés :

- Trouble de l'ovulation : dys- ovulation, anovulation.
- Hyper androgénie.
- Syndrome métabolique (avec prédisposition à l'insulinorésistance et au diabète).

L'hyper-androgénie présente dans le SOPK est liée à :

- L'hormone lutéinisante (LH), qui sera anormalement élevée tout au long du cycle menstruel, plutôt que de ne se manifester qu'à des niveaux élevés pendant la phase pré-ovulatoire pour déclencher l'ovulation. Cette élévation anormale de la LH tout au long du cycle peut également contribuer à la dysovulation ou à l'anovulation chez les femmes atteintes de SOPK.
- L'insuline peut également stimuler la production d'androgènes en stimulant les cellules thécales, de plus cela crée une insulinorésistance qui aggrave les symptômes métaboliques associés au SOPK. [15]
- Le SOPK prédispose à de nombreux risques obstétricaux pour la femme enceinte : diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie, prématurité et faible poids du nouveau-né. De plus, le risque de fausse couche est également augmenté chez les femmes atteintes de SOPK contre les femmes sans. [15]

#### **1.2 l'infertilité d'origine endocrinienne :**

L'infertilité d'origine endocrinienne est souvent causée par des troubles hormonaux qui affectent la fonction ovarienne et la production d'ovules. Les ovaires sont sous le contrôle

d'hormones sécrétées par l'hypothalamus et l'hypophyse. Si ces hormones manquent, les ovaires ne fonctionnent pas, ce qui peut entraîner des problèmes d'ovulation et d'infertilité. [6]

Par exemple :

- L'hypothalamus peut ne pas sécréter suffisamment d'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) qui est nécessaire pour stimuler l'hypophyse afin qu'elle produise l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH), les hormones qui stimulent les ovaires et l'ovulation. [16]
- L'hypophyse produit de la prolactine, une hormone qui stimule la production de lait maternel, des taux élevés de prolactine (hyperprolactinémie) peuvent faire baisser le taux des hormones qui stimulent l'ovulation. Cela peut entraîner aussi une diminution ou une absence d'ovulation, ce qui peut causer des problèmes d'infertilité. [16]
- Des dysfonctionnements dans d'autres glandes endocrines, tels que les glandes surrénales ou la glande thyroïde, peuvent également affecter la fonction ovarienne en produisant des hormones masculines en excès ou en perturbant l'équilibre hormonal. [16]

### **1.3 Insuffisance ovarienne :**

L'insuffisance ovarienne est une pathologie fréquente. Elle touche 1 à 2 % de la population féminine. Elle a une prévalence qui augmente fortement avec l'âge et est considérée comme la 1re cause d'infertilité chez les femmes de plus de 35 ans [17]

On distingue deux types d'insuffisance ovarienne (IO) : L'insuffisance ovarienne simple et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

- L'insuffisance ovarienne simple est un phénomène physiologique normal qui survient chez les femmes à partir d'un certain âge (37,5 ans), en raison de la diminution de la quantité et de la qualité des follicules ovariens. Cela peut entraîner une diminution de la fertilité, mais cela ne constitue pas nécessairement une pathologie. [17]

- L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une pathologie qui touche une femme de moins de 40 ans ayant une aménorrhée depuis plus de 4 mois, et se caractérise par une diminution précoce du nombre de follicules ovariens et une altération de la fonction ovarienne, ce qui peut entraîner une infertilité précoce. Les causes de l'IOP peuvent être diverses, notamment des facteurs génétiques, iatrogènes (Chimiothérapie, radiothérapie), auto-immuns ou viraux (oreillons). [18]

## **2. Chez l'homme :**

### **2.1 L'infertilité masculine d'origine endocrinienne :**

Les testicules comme les ovaires sont sous la dépendance de deux hormones secrétées par l'hypophyse (FSH et LH), Si ces hormones manquent, les testicules ne fonctionnent pas, ce qui entraîne un déficit de fabrication des spermatozoïdes, et de la production des androgènes testiculaires, ainsi qu'une altération des fonctions sexuelles. Ces troubles hormonaux peuvent conduire à une infertilité. [6]

## **Chapitre 3 : Mécanisme génétique :**

L'infertilité peut se produire si un ou les deux futurs parents sont porteurs d'une anomalie génétique qui se transmet au bébé et cause un avortement spontané, car les embryons porteurs d'anomalies ont un faible taux d'implantation dans l'utérus de la mère. Si un embryon anormal arrive toutefois à s'implanter, la grossesse peut quand même résulter en une fausse couche ou le bébé peut naître avec des problèmes physiques, mentaux ou de développement. les différentes causes d'infertilité :

### **1 Gènes du déterminisme du sexe :**

Un des tout premiers gènes décrits comme étant responsables d'une infertilité mixte fut le gène SRY. Dans ce cas de figure, il s'agit d'une réversion complète masculine ou féminine, avec des individus masculins ayant un caryotype 46, XX et des individus féminins ayant un caryotype 46, XY [19]. Les anomalies génétiques sont soit dues à une translocation du gène SRY sur un chromosome X soit dues à des mutations stop ou faux-sens de la séquence monoexonique.

### **2 Anomalies des gènes de la méiose :**

La méiose est un mécanisme complexe aboutissant à la formation du gamète femelle ou mâle. L'altération de ce mécanisme soit à l'origine d'infertilité féminine ou masculine. De nombreux modèles murins d'inactivation génique ont été rapportés, et certains sont associés à un phénotype masculin et féminin d'infertilité [20]. Ce type d'approche a été réalisé pour le gène SPO11 dont les mutations sont responsables d'une infertilité masculine [21]. Des mutations du gène SYCP3 ont été montrées chez des patientes ayant des fausses couches (FCS) à répétition [22].

### **3 Anomalies des gènes de l'axe hypothalamo-hypophysaire :**

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques (IHH) sont un exemple typique d'anomalies génétiques qui conduisent à un même syndrome, pour les individus féminins et masculins. Plusieurs gènes ont été identifiés comme étant à l'origine de ces pathologies :

- les gènes sur le chromosome X dont les mutations sont à l'origine d'un syndrome uniquement chez l'homme : KAL1 dont les anomalies sont responsables du syndrome Kallmann lié au chromosome X, associant IHH et anosmie [23] ; DAX1 (ou NR0B1) associant IHH et insuffisance surrénalienne.

- les gènes autosomiques qui sont responsables d'une atteinte dans les deux sexes : FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) dont les mutations sont dominantes et à l'origine d'un IHH avec anosmie ; GnRHR (récepteur de la GnRH) responsable d'un IHH sans anosmie [24].

#### **4. Anomalies chromosomiques :**

Chez la femme, la fréquence des anomalies chromosomiques est augmentée chez les femmes en IOP, avec des anomalies touchant préférentiellement le chromosome X [25], chez celles ayant des FCS et chez les conjointes de patients infertiles [26].

Il semble que les anomalies touchant des gonosomes le syndrome de Klinefelter, et, en particulier, les translocations gonosomes-autosomes soient à l'origine d'IOP dans 50 % des cas, en fonction du point de cassure sur le chromosome X, et de fréquentes azoospermies. Le mécanisme à l'origine de l'altération de la spermatogenèse serait une interaction avec la vésicule sexuelle [27 :28], alors que chez la femme, il s'agirait plutôt d'un effet de position de l'anomalie cytogénétique sur les locus POF1 et 2 [29] (POF : prématurité ovarienne). En ce qui concerne les translocations robertsoniennes, il semble que les analyses de ségrégations aboutissent à des conclusions différentes en fonction du sexe.

#### **5 Polymorphismes génétiques :**

Certains polymorphismes génétiques semblent avoir un impact sur la fertilité des deux sexes. L'exemple le plus connu est le polymorphisme en +608 du gène du récepteur de la FSH. Il a été démontré que ce polymorphisme était associé à une augmentation de la FSH basale [30], à une augmentation de la durée de la phase lutéale et donc de celle du cycle [31] chez la femme. Chez l'homme, si ce polymorphisme n'est pas associé à des variations du taux de FSH, sa fréquence varie entre les populations normospermiques et azoospermiques [32].

## **Chapitre 4 : Mécanisme environnementaux et mode de vie:**

### **1. L'impact de l'environnement sur l'infertilité :**

#### **1.1 Perturbateurs endocriniens (PE) :**

Perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes ou des mélanges qui altèrent la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations, [33]

Ces substances peuvent se trouver dans de nombreux produits de la vie courante, tels que les pesticides, les plastiques, les additifs alimentaires ou encore les cosmétiques. Parmi les plus connus figurent le bisphénol A et les phtalates utilisés dans les plastiques, les dioxines employés dans des pesticides, ou encore les parabènes présents dans des cosmétiques.

Les produits ménagers, les produits de bricolage ou d'ameublement, les insecticides, et les parfums d'ambiances sont également susceptibles de contenir des PE. [34].

Les perturbateurs endocriniens agissent selon trois mécanismes principaux. Ils peuvent limiter ou bloquer l'action des hormones naturelles dans l'organisme, perturber leur production, leur transport ou leur régulation, ce qui peut causer des effets délétères sur la santé notamment sur la fertilité. [35].

##### **1.1.1 Les effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité :**

Les perturbateurs endocriniens peuvent modifier la production naturelle des hormones sexuelles telles que les œstrogènes et la testostérone, en interférant avec leurs mécanismes de synthèse, de transport ou d'excrétion. [36] Ces perturbations peuvent affecter la fertilité chez les hommes et les femmes, en diminuant la qualité et la quantité des gamètes, et en perturbant le développement des organes reproducteurs chez les enfants exposés in utero. [36]

Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent également inclure une puberté précoce, certains cancers dits hormono-dépendants (comme le cancer de la prostate, des testicules, certains cancers du sein et le cancer de l'ovaire), ainsi que des malformations de l'appareil urogénital chez l'homme. [36]

De plus en cas d'exposition d'une femme enceinte et/ou d'un sujet en âge de procréer, aux PE, certains effets sur la santé peuvent être transmis sur plusieurs générations. Les PE

affectent donc la fertilité des hommes et des femmes adultes, mais également la fertilité de leurs enfants. [34]

## **1.2 Les solvants :**

Certains solvants (éther de glycol ou éthanol) ont une action toxique directe sur les organes génitaux

Les éthers de glycols sont des produits reconnus comme toxiques pour la fertilité, et leur exposition peut entraîner une altération de la fonction spermatique et une baisse de la qualité spermatique chez l'homme.

Chez la femme enceinte, ces produits peuvent avoir des effets sur l'embryon et le fœtus. [37]

## **1.3 Métaux lourds :**

L'exposition à des concentrations élevées de métaux lourds tels que le mercure, le plomb, le molybdène et le cadmium est associée à des effets reprotoxiques chez l'homme et la femme.

Le mercure, par exemple, est un métal lourd qui peut se trouver dans certains poissons et fruits de mer, en particulier les gros prédateurs tels que le thon et l'espadon. L'exposition au mercure peut altérer les membranes des spermatozoïdes, ce qui peut réduire leur viabilité. Chez la femme, l'exposition au mercure peut causer des troubles hormonaux et altérer la qualité de l'ovulation. [38,39]

Le plomb est un autre métal lourd qui peut se trouver dans l'environnement, notamment dans l'eau potable, les peintures anciennes et les sols contaminés. Il est toxique pour le système nerveux et peut réduire la qualité du sperme en diminuant la mobilité des spermatozoïdes et en altérant leur morphologie. [38,39]

Le cadmium est souvent présent dans le tabac et dans l'alimentation. Il peut avoir un impact négatif sur la grossesse en interférant avec la capacité de concevoir un enfant. Chez l'homme, il peut diminuer la mobilité des spermatozoïdes et altérer leur morphologie. [38,39]

Il est donc important de limiter l'exposition à ces métaux lourds autant que possible afin de préserver la santé reproductive.

## **2- L'impact du mode de vie et des comportements sur l'infertilité :**

### **2.1 Tabac :**

Le tabagisme est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de maladies pulmonaires, de cancers et de troubles de la fertilité, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Le tabagisme réduit la fertilité des deux sexes, en augmentant le risque d'infertilité, en allongeant le délai de conception, en potentialisant l'effet négatif de l'âge et en augmentant le risque de fausses couches et de grossesses extra-utérines. [40]

Chez l'homme, le tabagisme a des effets nocifs sur la qualité du sperme, en réduisant le nombre de spermatozoïdes (oligospermie), leur mobilité, leur morphologie et leur pouvoir fécondant, ainsi qu'en causant des dommages à l'ADN des spermatozoïdes et des modifications hormonales. [40]

Chez la femme, le tabagisme peut affecter la production des hormones féminines, de nombreux composants du tabac ont été identifiés comme perturbateurs endocriniens, notamment le cadmium ou le benzopyrène. Il en résulte une modification du profil hormonal des fumeuses qui présentent des taux de testostérone et de follicule stimulating hormone (FSH) plus élevés, et un défaut de synthèse des estrogènes et de la progestérone créant ainsi un environnement androgénique au niveau de l'ovaire, nocif pour la croissance et la maturation folliculaire. Le tabagisme peut également réduire la réserve ovarienne et augmenter le risque de grossesses extra-utérines et de fausses couches. [41]

Chez une femme enceinte, l'exposition au tabac peut avoir des effets nocifs sur le fœtus, tels qu'une augmentation du risque de cryptorchidie bilatérale, une diminution de 20 % du nombre total de spermatozoïdes à l'âge adulte chez les garçons des femmes enceintes fumant plus de 10 cigarettes par jour, Une diminution du volume testiculaire. Il est donc important de prendre des mesures pour réduire l'exposition au tabac, en particulier chez les femmes enceintes et les couples qui cherchent à concevoir. [42]

### **2.2 Alcool :**

Le mécanisme d'action de l'alcool (éthanol) sur l'axe gonadotrope est double, agissant à la fois sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et sur les gonades comme illustré dans la figure 1. L'éthanol désynchronise la sécrétion pulsatile de la GnRH, ce qui entraîne une diminution de la LH et de la FSH, conduisant ainsi à un hypogonadisme partiel [43].

Chez l'homme, La consommation d'alcool pourrait aussi induire une atrophie testiculaire : les cellules de Leydig et de Sertoli sont affectées, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion de testostérone et à un hypogonadisme partiel [44].

En outre la consommation quotidienne d'alcool affecte la qualité du sperme et peut entraîner une diminution significative du volume de l'éjaculat, de la numération spermatique et de la mobilité des spermatozoïdes [45].

Chez la femme, la consommation d'alcool peut avoir des effets sur le cycle menstruel, sur la synthèse des hormones stéroïdes et sur l'implantation de l'embryon [46].

## **2.3 Drogues :**

### **2.3.1 Le cannabis :**

Le cannabis peut avoir un impact large sur la fonction reproductive, notamment en perturbant la régulation hormonale, l'ovulation, la spermatogénèse, la fécondation et l'implantation.

Des récepteurs spécifiques au cannabis ont été identifiés au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des ovaires, de l'endomètre, du testicule et des spermatozoïdes, ce qui explique l'impact de la consommation de cannabis sur la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc sur la régulation des gonades. [47]

Chez les femmes, la consommation de cannabis peut perturber le cycle menstruel en affectant la durée de la phase folliculaire et de la phase lutéale. [48].

Chez les hommes, la consommation de cannabis peut inhiber la libération de GnRH et réduire la libération de testostérone par les testicules, ce qui peut entraîner une diminution de la fertilité. De plus, elle peut avoir un effet direct sur le spermatozoïde en diminuant sa mobilité et en induisant un début de réaction acrosomique [49].

### **2.3.2 Opioides :**

Les opioïdes et leurs dérivés peuvent affecter la fertilité en augmentant les niveaux de prolactine dans le corps, induisant une infertilité par hyperprolactinémie [50].

## **2.4 Chaleur excessive :**

L'exposition à une forte chaleur peut avoir un impact négatif sur la fertilité masculine en perturbant la spermatogénèse [51]. Le testicule a une architecture vasculaire veineuse

particulière qui le rend très sensible à la température. Lorsque la température scrotale augmente, cela peut affecter la qualité et la quantité des spermatozoïdes produits. [52]

Ainsi peuvent être identifiées différentes situations à risque, professionnelles ou domestiques qui accroissent la température scrotale, comme l'exposition directe à la chaleur dans certaines professions comme celle de verrier, boulanger ou pizzaiolo, ainsi que les bains très chauds prolongés peuvent augmenter la température scrotale et donc avoir un impact sur la fertilité masculine. De plus, une fièvre intense et prolongée, comme dans le cas d'un syndrome grippal, peut également altérer la spermatogenèse. [53]

Il est donc important pour les hommes souhaitant avoir des enfants de prendre en compte ces risques et de prendre des mesures préventives pour éviter une exposition prolongée à des températures élevées.

## **2.5 L'impact de la nutrition sur la fertilité :**

La nutrition est un facteur important pour la santé reproductive chez les hommes et les femmes. Les régimes alimentaires inadéquats, qu'ils soient faibles en calories ou malsains, ou une consommation excessive de calories, peuvent perturber la fonction de reproduction physiologique et augmenter considérablement le risque d'infertilité.[54] de plus , une faible consommation de fruits et une consommation importante de "fast food" pendant la période pré-conceptionnelle ont été associées à un temps plus long pour concevoir [55] , tandis que la consommation importante de boissons sucrées a été associée à une diminution des chances de concevoir, en raison de leur indice glycémique élevé, ce qui peut perturber l'équilibre hormonal et l'ovulation .[56]

Chez les femmes, certains choix alimentaires, tels que le régime méditerranéen ou un régime pro-fertilité peuvent aider à améliorer les chances de conception en régulant les niveaux hormonaux, en améliorant la qualité des ovocytes, en réduisant l'inflammation et en protégeant les cellules reproductrices contre les dommages oxydatifs. Ces régimes mettent l'accent sur la prise de suppléments d'acide folique, de vitamine B12, de vitamine D, de fruits et légumes à faible teneur en pesticides, de céréales complètes, de fruits de mer, de produits laitiers et de soja, tout en limitant la consommation de fruits et légumes à forte teneur en pesticides.[57]

La même chose pour les hommes, certains nutriments et micronutriments sont nécessaires pour le bon fonctionnement de l'appareil génital masculin et la production de spermatozoïdes

de bonne qualité. Ainsi, une alimentation équilibrée peut aider à réduire le risque d'infertilité masculine. [58]

En général une alimentation équilibrée et saine est importante pour soutenir la santé reproductive chez les hommes et les femmes.

## **2.6 Le poids – Indice de masse corporelle (IMC)**

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un IMC inférieur à 18,5 est classé comme étant sous-poids. Un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> est considéré comme étant en surpoids, tandis qu'un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> définit l'obésité [59]. Le sous-poids, le surpoids et l'obésité ont des effets néfastes sur plusieurs fonctions du corps humain, y compris sur la santé reproductive tant chez les hommes que chez les femmes. [60,61].

Un faible IMC peut être un facteur négatif d'infertilité chez les hommes et les femmes. En raison de la perte de graisse et du déséquilibre hormonal qui en résulte, [62].

Chez la femme, un surpoids augmente l'infertilité de 27% et une obésité l'augmente de 78%.

Le surpoids et l'obésité avant la conception peuvent constituer un obstacle à la grossesse.

Les femmes en surpoids souffrent souvent de menstruations irrégulières, de troubles de l'ovulation (Le risque d'anovulation est également multiplié par 4 si la femme a un IMC > 32 Kg/m<sup>2</sup>, de pathologies endométriales et d'infertilité [63].

De manière analogue aux femmes obèses, le déséquilibre hormonal pourrait être impliqué dans la réduction de la qualité du sperme chez les hommes ayant un IMC élevé [64].

Chez les hommes obèses il a été observé une diminution significative des taux de testostérone libre et totale et une augmentation significative des taux d'œstrogènes, cette perturbation hormonale peut altérer la spermatogenèse [65].

Il est important de noter que l'excès de masse grasse a un impact négatif sur les paramètres spermatiques, notamment la concentration, la mobilité, la viabilité et la morphologie normale des spermatozoïdes [66].

## **Chapitre 5 : Mecanisme infectueux :**

### **1.1.1 L'infertilité des couples infectés par le VIH :**

L'infection par le VIH est un affaiblissement progressif des défenses immunitaires dû à un virus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce virus, transmis par transfusion du sang de sujet infecté ou par échange de seringue chez les toxicomanes ou par les rapports sexuels ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement, le VIH se multiplie dans certaines cellules du système immunitaire, les lymphocytes CD4 (également appelés lymphocytes T4). En se multipliant, le VIH entraîne la destruction de ces cellules qui jouent un rôle central dans la coordination des défenses immunitaires. L'immunité de la personne infectée diminue petit à petit au cours de plusieurs années.

#### **1.1.1.1 Chez homme :**

L'homme qui a contracté le virus peut développer des altérations hormonales, comme une diminution de la motilité et de la concentration des spermatozoïdes ou des altérations de leur forme. Au niveau fonctionnel, une baisse de la libido et une impuissance, des troubles de l'érection et des troubles de l'éjaculation ont été signalés chez jusqu'à 60 % des patients. [67,68]

#### **1.1.1.2 Chez la femme :**

Chez les femmes séropositives, une réduction de la fertilité allant jusqu'à 26 % a été signalée, cette diminution de fertilité peut être due à de nombreux facteurs :

- Co-infections responsables notamment d'obstructions tubaires [69,70].
- Un impact direct du virus sur l'appareil reproducteur ou encore une toxicité des traitements [73].
- Impact biologique du VIH sur la fonction reproductive.
- Une corrélation entre la diminution du taux de CD4 et l'augmentation des anomalies du cycle menstruel [74,75].
- Augmentation du nombre de fausses couches chez les femmes séropositives [71,72].

#### **1.1.1.3 Pendant la grossesse :**

Les grossesses de femmes séropositives ou atteintes du sida sont considérées comme des grossesses à haut risque en raison du danger de transmission du VIH au bébé à trois moments différents :

- Pendant la grossesse
- Lors de l'accouchement, surtout s'il s'agit d'un accouchement par voie basse
- Pendant l'allaitement

Pendant la grossesse, le traitement par antirétroviraux (dont la plupart sont sans danger pendant la grossesse) doit être poursuivi, et des vaccins et d'autres traitements préventifs peuvent être administrés. Des tests sanguins doivent être effectués régulièrement pour surveiller les taux de VIH. Le VIH doit être entièrement contrôlé ou « indétectable ». Cela permettra de minimiser le risque de transmission de la mère à l'enfant.

L'accouchement par voie basse peut exposer le bébé au VIH, surtout s'il est détectable. Dans ce cas là, une césarienne est recommandée. Après la naissance, le nouveau-né recevra des médicaments anti-VIH et subira des examens et des analyses de sang réguliers. Dans la plupart des cas, le diagnostic de l'infection par le VIH sera posé au cours du premier trimestre de la vie. Comme le VIH peut être transmis par le lait maternel, il est recommandé de donner du lait maternisé.

### **1.1.2 L'infertilité des couples infectés par la SPHYLICE :**

La syphilis est une infection qui peut être transmise par voie sexuelle, hématogène ou par transmission verticale de la mère à l'enfant. [76,77,78,79]. Malgré les options de traitement curatif fondées sur des données probantes avec la pénicilline, celle-ci reste une menace pour la santé publique avec une prévalence croissante au cours des dernières années.

La syphilis congénitale est une cause majeure de morbidité et de mortalité, une maladie dans laquelle un fœtus acquiert l'infection pendant la grossesse, peut entraîner une mortinaissance, une fausse couche, l'avortement spontané, une naissance prématurée ou des enfants de faible poids à la naissance, des malformations congénitales et des changements physiques ou neurologiques tout au long de la vie ainsi qu'une augmentation de la transmission du virus de l'immunité humaine (VIH) chez les femmes enceintes [80,81].

Le stade de l'infection maternelle a des conséquences sur le risque de transmission de

l'infection de la mère à l'enfant et la pathologie observée chez l'enfant.

Les premiers stades conduiront à \*une transmission supérieure à 80 % et des avortements spontanés et à des décès néonataux dans respectivement 25 % et 14 % des cas.

Le stade suivant (latent) la transmission est légèrement moins de 50 % et mènera aux mêmes résultats dans 12 % et 2 % des cas respectivement

Le seul traitement recommandé pour la syphilis pendant la grossesse est benzathine pénicilline G car les preuves d'une diminution du risque de syphilis congénitale avec d'autres modalités font défaut.

Le dépistage de la syphilis est complexe et comprend soit l'algorithme de séquence inverse, soit l'algorithme traditionnel. La détermination du stade clinique de la syphilis comprend l'incorporation de la séquence de traitement précédente et l'examen physique.

### **1.1.3 L'infertilité des couples infectés par CHLAMYDIA :**

La chlamydia est une infection transmissible sexuellement causée par une bactérie. Elle peut être transmise par les contacts sexuels. Toutes les personnes sexuellement actives peuvent courir le risque de contracter la chlamydia.

La chlamydia peut infecter l'urètre (tube par lequel l'urine et le sperme sortent du corps), le col de l'utérus, le rectum, la gorge et les yeux. De nombreuses personnes atteintes d'une infection à chlamydia n'éprouvent aucun symptôme. Si des symptômes se manifestent, ils apparaissent habituellement entre deux à six semaines après l'infection. Les symptômes peuvent inclure de la douleur et des saignements vaginaux, de la douleur à la miction (uriner) et un écoulement anormal provenant du vagin, de l'urètre ou du rectum.

#### **1.1.3.1 L'effet sur la fertilité et stérilité :**

Les infections à Chlamydia sont classiquement redoutées parce qu'elles peuvent entraîner chez la femme des complications graves telles que maladie inflammatoire pelvienne (MIP), grossesse extra-utérine et stérilité.

Le risque que représentent exactement ces complications est difficile à estimer, Une analyse approfondie récente estime que 1000 infections à Chlamydia chez les femmes entre 16 et 44 ans entraînent en moyenne 171 épisodes de MIP, provoquent deux grossesses ectopiques et aboutissent à une stérilité chez cinq femmes [82]

Les grossesses ectopiques et la stérilité sont des complications possibles de la MIP. Il s'agit là d'une atteinte du tractus génital supérieur, et non d'une infection asymptomatique du tractus génital inférieur. Mais il n'est pas rare qu'une MIP soit asymptomatique, comme semble le montrer la prévalence des anticorps anti-Chlamydia nettement plus élevée chez les femmes (sans antécédents de MIP) atteintes d'une stérilité tubaire que chez les femmes sans stérilité tubaire [83, 84].

Concernant les hommes, les données indiquant que les infections à Chlamydia sont susceptibles de provoquer une stérilité sont rares. Par conséquent, chez eux, le traitement ne vise pas en premier lieu à maintenir la fertilité, mais à atténuer les symptômes, à prévenir les épидidymites et les orchites, et à freiner la transmission de la maladie.

## **Chapitre 6 :Mecanisme inflammatoire :**

### **1 Maladies auto immunes :**

L'auto-immunité est une maladie inflammatoire chronique [86] définie par la réaction immunologique contre les propres antigènes tissulaires d'un individu. L'auto-immunité comporte à la fois des auto anticorps et une réaction cellulaire avec des lymphocytes T auto réactifs. Lorsque les tissus sont lésés, il en résulte des maladies auto-immunes [85] avec anticorps non spécifiques d'organe, tel le lupus érythémateux disséminé ou syndrome anti phospholipide, ou avec anticorps spécifiques d'organe, telle la maladie cœliaque. Le déséquilibre entre les lymphocytes T helper Th1 et Th2 prédisposerait à la survenue de pathologies auto-immunes avec auto anticorps spécifiques d'organe.[87] Si une réponse immunologique à un auto antigène est à prédominance lymphocytaire Th1, une pathologie auto-immune survient, alors que les lymphocytes Th2 empêchent cette réaction auto-immune. [85]

#### **1.1 Le lupus érythémateux systémique :**

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune non spécifique d'organe, chronique, évoluant sous la forme de poussées entrecoupées de rémissions. Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. [87]

LES fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T aboutissent in fine à la production d'anticorps et à l'activation de lymphocytes T délétères pour l'organisme [88]

Les symptômes cliniques de la maladie n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution des mécanismes immunologiques pathogènes. [88] Sur le plan biologique il est caractérisé par la production d'anticorps antinucléaires [89] qui sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, leur spécificité se diversifiant et leur titre augmentant progressivement au cours du temps avant l'apparition des premiers symptômes cliniques [88], Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, Aussi appelés anti-ENA sont le plus souvent dirigés contre certains éléments particuliers du noyau, Il en existe trois types principaux : les anti-Sm : spécifique à la maladie lupique, anti-Ro/SSA et anti/SSB .

Les poussées lupiques sont décelées par deux anomalies biologiques qui sont l'augmentation du titre d'anticorps anti-dsDNA et une chute du taux de complément (C3, C4, CH50). [89]

LES touche majoritairement les jeunes femmes en âge de procréer [90] mais elle peut débuter aussi chez les enfants et les personnes âgées. La sex-ratio est d'environ 9 femmes pour 1 homme [88]. le rôle de facteurs hormonaux, et notamment des estrogènes, dans le développement du LES est suggéré par deux éléments : d'une part, l'incidence maximale de la maladie entre 15 et 45 ans, soit pendant la période d'activité ovulatoire, et d'autre part la survenue +fréquente d'exacerbations au cours des périodes clés de la vie génitale des patientes (puberté, grossesse). [87]

## **1.2 Le syndrome des anticorps anti phospholipides :**

Le syndrome des anticorps anti phospholipides appartient au groupe des maladies auto-immunes et représente un état thrombophilique [91] et/ou la survenue de complications de la grossesse aussi appelées complications obstétricales, [92] ;dû à la présence durable d'anticorps dirigés contre les phospholipides (APL), anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant [LA]) et/ou anticorps anti cardiolipine (ACL), ou leur cofacteurs protéiques , principalement la 2 glycoprotéine-1 (2GP1).] [93]

D'autres protéines, en plus de la b2 GP I jouent le rôle de cofacteurs de phospholipides anioniques. Il s'agit de la prothrombine, de la protéine C, de la protéine S, la

thrombomoduline et de l'annexine V. Ce dernier joue un rôle particulier dans l'homéostasie fœto-maternelle. Il s'agit d'une protéine de régulation de la coagulation (anticoagulant placentaire naturel), possédant une forte affinité pour les phospholipides et sa capacité à déplacer les facteurs de la coagulation des surfaces phospholipidiques, et dont l'expression est très forte au niveau des cellules endothéliales placentaires et des trophoblastes placentaires [94] Son expression est considérablement diminuée au cours du SAPL. Expérimentalement, les APL de classe IgG diminuent la quantité d'annexine V présente sur le trophoblaste et les cellules endothéliales, et accélèrent les phénomènes de coagulation [94].

On parle de « SAPL primaire » voire de « syndrome de Hughes » lorsque le SAPL est isolé, c'est à dire sans autre maladie auto-immune ou anomalies cliniques et biologiques particulières. Le SAPL est sinon « associé » à une autre maladie auto-immune, et, le plus souvent, il s'agit d'un lupus systémique [92]

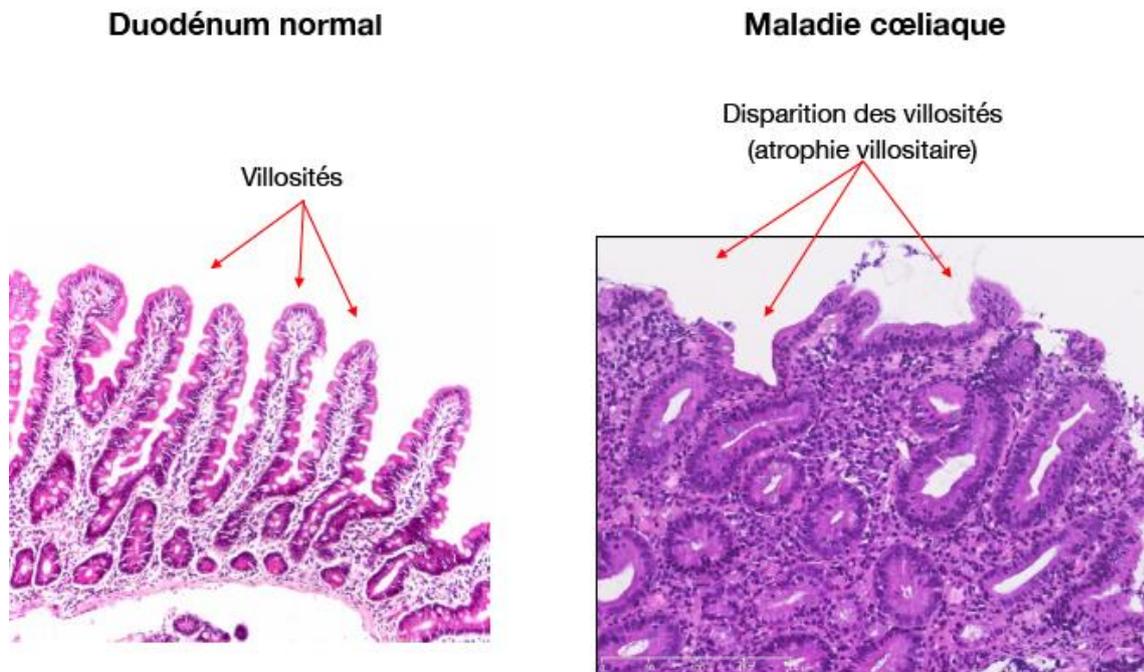
En interagissant avec les membranes de certaines de nos cellules, les anticorps anti phospholipides vont activer les mécanismes normaux de la coagulation (qui sont utiles en cas de saignement) et entraîner l'apparition de caillots de sang (thromboses), aussi bien dans les veines que dans les artères. Ce sont les caillots, et non les anticorps eux-mêmes, qui causent les symptômes en perturbant la circulation sanguine. Dans le cadre du SAPL obstétrical, les échanges entre la mère et l'enfant sont perturbés par l'apparition d'inflammation et de caillots de sang au niveau du placenta. [92]

### **1.3 Maladie cœliaque :**

La maladie cœliaque, ou intolérance au gluten, est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten, survenant chez des individus génétiquement prédisposés ayant le phénotype HLA DQ2 ou DQ8 [96]. Elle se déclenche après l'exposition au gluten provenant de produits céréaliers contenant du blé, du seigle, ou de l'orge (et, dans certains cas, de l'avoine). Le gluten est un ensemble de protéines (prolamines et gluténines). C'est son haut contenu en proline qui est responsable de l'immunogénicité importante du gluten.

La MC a pour conséquence une inflammation du chorion et une atrophie des villosités intestinales, responsable de signes digestifs (diarrhée majeure, amaigrissement, douleurs abdominales, ballonnements. Lymphomes, Cancers digestif...) et de signes extradigestifs due au phénomène de malabsorption (anémie, Le retard staturo-pondéral, douleurs osseuse,

dermatite herpétiforme, ménopause précoce, l'infertilité inexplicée et les fausses couches à répétition.).



**Figure 01** : Coupe histologique de la muqueuse intestinale, a : normale, b : maladie cœliaque

90 % des sujets atteints de maladie cœliaque ne présentent pas de symptôme, la maladie cœliaque étant dans ce cas dite silencieuse, ou asymptomatique. De nombreux patients asymptomatiques ignorent d'ailleurs pendant de longues années qu'ils sont atteints de la maladie. Les patients chez qui le diagnostic est posé en l'absence de symptôme sont en général dépistés en raison d'un terrain à risque.

Ils doivent être pris en charge de la même manière que les patients symptomatiques car les risques de la maladie à moyen et long terme sont les mêmes, et l'évolution d'une forme silencieuse vers une forme symptomatique est possible.

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique (anticorps anti-gliadine de type IgA et IgG, anti-transglutaminase tissulaire, IgA anti-endomysium) avec recherche des HLA DQ2/DQ8. Il sera confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten. [97]

Actuellement, le traitement demeure exclusivement diététique : le régime sans gluten strict. Il consiste en l'exclusion totale du GLUTEN de l'alimentation.

## **2 Allo reconnaissance/les états d'hypersensibilité :**

### **2.1 INCOMPATIBILITE HLA-KIR :**

Les KIR (killer immunoglobulin-like receptors) récepteurs de type immunoglobuline tueuse des cellules NK, qui interagissent spécifiquement avec les ligands du CMH, au niveau des cellules trophoblastiques, représentés par les molécules HLA (human leukocyte antigen). Cette interaction permet l'émission de signaux activateurs ou inhibiteurs à l'origine de la cascade de signalisation pro ou anti-inflammatoire modulant la placentation.

Les KIR, par leurs isotypes inhibiteurs et activateurs, jouent un rôle important dans l'organisation de l'activité des cellules NK [98].

Il a été proposé que la diminution des KIR inhibiteurs ou l'augmentation de l'interaction KIR-ligand HLA activée puisse être liée à des naissances fatales et à des fausses couches à répétition [99].

Parmi ces molécules, seule la HLA-C est très polymorphe et interagit avec les KIR à la surface des cellules NK [98].

Différentes études immunogénétiques suggèrent que certains types d'interactions entre le récepteur maternel KIR exprimé par ces cellules NK utérines et les molécules fœtales de HLA-C à la surface du trophoblaste peuvent influencer le succès de la placentation humaine en entraînant une invasion déficiente du trophoblaste extra-villeux dans les artères maternelles spiralées et jouer ainsi un rôle dans la survenue de fausse couches spontanées précoces, de retards de croissance intra utérins et de pathologie gravidique comme la pré-éclampsie [100]

L'interaction spécifique entre les récepteurs KIR des cellules NK utérines et les molécules HLA-C manifestées à la surface des cellules trophoblastiques pouvait augmenter le risque de pré-éclampsie [101], une pathologie de la grossesse humaine associée à une forte probabilité de mortalité maternelle [102].

Cette pathologie se caractérise notamment par une perfusion sanguine placentaire diminuée, par défaut de transformation des artères maternelles spiralées (défaut d'invasion trophoblastique).

Le risque de pré-éclampsie est augmenté chez les mères dont le génotype KIR est de type AA et qui portent un fœtus homozygote pour les molécules de type HLA-C2, groupe allélique de HLA-C ayant un résidu lysine 80 qui réagit avec les récepteurs KIR2DL1 et KIRD2S1. [101]

L'avortement allo-immun a été observé plus souvent dans les cas où il y a une différence dans l'inhibition des récepteurs KIR (2DL1, 2DL2, 2DL3) entre les conjoints et chez les femmes qui ont un nombre limité de répertoire KIR. [103]

## **2.2 Les anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS) :**

Les anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS) sont des immunoglobulines qui peuvent être mis en évidence chez l'homme fixés sur les spermatozoïdes, libre dans le liquide séminal et / ou dans le sérum, et chez la femme, dans la glaire cervicale et éventuellement dans le sérum.[104] ils sont dirigés contre différentes structures antigéniques à la surface des spermatozoïdes qui jouent un rôle important dans la fécondation, la mobilité des spermatozoïdes, leur liaison à la zone pellucide de l'ovocyte ou la pénétration dans l'ovocyte. [104].

Ces ACAS donc peuvent être immobilisant, agglutinants ou cytotoxique, et renferment des anticorps de 3 catégories de la classe d'IgG, d'IgA, d'IgM. [105]

- Anti-sperme IgG :

C'est une immunoglobuline monomérique qui peut être retrouvée dans les sécrétions du tractus génital de l'homme et de la femme. Il s'agit de grosses molécules que ne traversent pas la muqueuse ; ainsi, la concentration d'anti-sperme IgG dans le sperme et dans le mucus cervical est < 1%, sa concentration dans le sérum. Cette concentration est trop basse pour permettre l'agglutination du sperme dans l'éjaculat et dans le mucus cervical. [105]

- Anti-sperme IgM :

C'est une immunoglobuline pentamérique. Ces molécules sont plus grosses que l'IgG, et de ce fait, ne passe pas la barrière cellulaire. [105]

- Anti-sperme IgA :

Les anticorps agglutinants du sperme dans le sperme et mucus cervical sont de type IgA et (Kremer Jager, 1992). Ils sont fabriqués dans la muqueuse cervicale (Schumacher, 1988)

et l'épididyme. En effet, les anticorps IgA, (à la différence de l'IgG), présents dans les spermatozoïdes et le mucus cervical, sont responsables des troubles d'interaction entre le Les anticorps agglutinants du sperme dans le sperme et mucus cervical sont de type IgA (Kremer sperme et le mucus cervical. [105]

## **Chapitre 7: Les maladies auto-immunes et grossesse :**

Au cours de la grossesse, une relation étroite entre le système neuroendocrine maternel, le placenta et le fœtus se met en place progressivement. D'importantes modifications du système immunitaire [106], de l'hémostase et de l'inflammation qui permettent d'induire un phénomène de tolérance vis-à-vis du fœtus [107] le placenta produit des inhibiteurs du complément et des facteurs immunorégulateurs qui vont diminuer la prolifération lymphocytaire T et permettre une expansion du pool des cellules T régulatrices (Treg), notamment au cours du 2ème trimestre, pour revenir à un taux normal après l'accouchement. Il existe également une modification de l'expression des antigènes HLA par les cellules trophoblastiques. Les taux d'œstrogènes, de progestérone, de cortisol et de prolactine sont augmentés. Ces modifications hormonales et immunologiques orientent la réponse immunitaire vers un profil lymphocytaire de type Th2 et diminuent la réponse de type Th1, en particulier à l'interface materno-fœtale. Ceci engendre une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN, TNF) et une augmentation de la production des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-6, IL-10, TGF), indispensables au maintien de la grossesse. [106]

La grossesse est une situation physiologique d'immunodépression, condition requise pour permettre la tolérance fœto-maternelle. Cette dépression de l'immunité a pour corollaire l'augmentation de l'activité des maladies auto-immunes. Elle constitue donc un facteur de risque potentiel de survenue de complications. [108]

De nombreuses maladies auto-immunes ont une forte influence hormonale. Comme la grossesse implique une série de changements hormonaux importants, il semble logique que la coexistence des deux puisse entraîner des complications (5)

### **1 Le lupus érythémateux systémique et grossesse :**

Au cours du LS, le taux de cytokines pro-inflammatoires est plus élevé qu'au cours d'une grossesse normale et la polarisation de type Th2 est partielle, expliquant en partie le risque de poussée au cours de la grossesse [2] c'est pourquoi la recherche des signes cliniques et biologiques évocateurs de poussée, doit être systématique [88]. [106]. Parmi ces cytokines, l'IL10 a un rôle central. En effet, l'IL10 diminue l'activation macrophagique et la présentation antigénique, inhibant ainsi directement et indirectement les fonctions

lymphocytaires T. Il s'agit parallèlement d'un puissant stimulateur des lymphocytes B et de la production d'anticorps anti-ADN au cours du LES. Le taux d'IL10 circulant est ainsi corrélé à l'activité de la maladie ainsi qu'au titre d'anticorps anti-ADN [90] Il est démontré que cette période d'hypeœstrogénie physiologique peut influencer l'évolution et l'activité du lupus et exposer à des complications à la fois maternelles et fœtales. [106]

Le 17beta œstradiol stimule la production d'IgG et la production d'IgG anti-ADN natifs au cours du LES. L'immun modulation des œstrogènes est dose dépendant à concentrations physiologiques, ces hormones stimulent les réponses humorales et cellulaires, alors qu'à concentrations supra physiologiques, elles ont un rôle immunosuppresseur sur les réponses cellulaires et augmentent la production d'anticorps, [89] [90]

Il est donc recommandé que la grossesse débute à distance d'une poussée lupique, dans un délai minimum de 6 à 12 mois, notamment lorsqu'il s'agit d'une atteinte rénale. [107]

## **1.2 Complications /Risques de la grossesse sur LES**

Les femmes lupique enceintes sont exposées au risque potentiel de survenue de complications [108], il peut y avoir une poussée de la maladie (5).

L'atteinte rénale peut s'aggraver [90], une hypertension et une pré éclampsie peuvent survenir avec pour conséquence thrombose [109] Les risques fœtaux et périnataux sont, eux, liés à la prématurité [106], les fausses couches, la mort fœtale in utero (MFIU), et le retard de croissance intra-utérin (RCIU). [108]. ; La présence d'anticorps maternels anti phospholipides ou anti-SSA et aux effets secondaires des thérapeutiques. [106]

### **1.2.1 Pré éclampsie :**

La pré éclampsie est caractérisé par une pression artérielle élevée et l'apparition d'une protéinurie au cours de la 2e partie de la grossesse. C'est une affection gravidique sévère avec une mortalité et une morbidité fœtale persistante et également des accidents maternels à type d'hématome rétro placentaire, HELLP syndrome et éclampsie (définie par la survenue de crises convulsives tonico-cloniques), Le pronostic vital maternel est engagé en l'absence de traitement qui, une fois la maladie installée, est fondé sur l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta [90]

Physio pathologiquement, la pré éclampsie est secondaire à une dysfonction placentaire qui est responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances responsables d'une activation, voire d'une lésion de l'endothélium maternel. [90]

Les différents facteurs de risques de survenue de pré éclampsie sont un lupus actif, une grossesse non programmée, une HTA, un SAPL associé, une obésité, une primiparité ou un premier enfant d'un père différent, une maladie rénale préexistante, un diabète, un antécédent de PE, un taux élevé d'anticorps anti-ADN ou anti-RNP, un complément bas et une thrombopénie survenue au cours de la grossesse [88,2]. [106]

	Prééclampsie	Poussée rénale
Primiparité	Augmentation du risque	Pas d'impact
Antécédent de prééclampsie	Augmentation du risque	Pas d'impact
Grossesse multiple	Augmentation du risque	Pas d'impact
Antécédents de néphrite lupique	Augmentation du risque	Augmentation du risque
Date de survenue	Au 3 <sup>e</sup> voire 2 <sup>e</sup> trimestre	À tout moment
Autres signes cliniques d'activité lupique	Non	Fréquents
C3, C4	Augmentation physiologique au cours de la grossesse	Normaux ou bas
Anticorps anti-ADN	Absent ou taux stable	Élevés
Plaquettes	Normales ou basses si HELLP associé	Normales si poussée rénale isolée
Transaminases	Normales ou augmentées si HELLP associé	Normales sauf exception

Haptoglobine	Normale ou basse si HELLP associé	Normale sauf exception
Créatinine	Normale ou augmentée	Normale ou augmentée
Uricémie	Augmentée	Normale
Hématurie, leucocyturie, présence de cylindres	Absence	Fréquente
Protéinurie	Décroissance rapide après l'accouchement	Persistance après l'accouchement
Calciurie	Abaissée (< 195 mg/dl)	Normale
Réponse aux corticoïdes	Non	Oui

**Tableau 1 Comparaison des facteurs de risque et des anomalies cliniques et biologiques rencontrées au cours de la pré éclampsie et lors d'une poussée rénale de lupus.**

### **1.2.2 Néphrites lupiques :**

Un antécédent de néphrite lupique est un facteur de risque notable chez une femme lupique enceinte. En particulier, une fonction rénale altérée compromet le devenir fœtal. Une protéinurie néphrotique est en général associée avec un plus fort risque de prématurité [110]. Chez les patientes ayant un antécédent de néphrite lupique avant la grossesse, les taux de pertes fœtales sont plus importants allant de 8 à 36 %. Chez les patientes ayant un 1er épisode de néphrite lupique au cours d'une grossesse, ces taux sont encore supérieurs allant de 36 à 52 % des grossesses, alors que si la néphrite est contrôlée avant la grossesse avec une fonction rénale stable, une protéinurie peu importante, le risque de pertes fœtales se situe plutôt entre 11 et 13 % [111]. La prématurité est également plus fréquente régulièrement rapportée entre 35 et 40 % [111]. Par conséquent, même si un antécédent de néphrite lupique n'est pas incompatible avec une grossesse, il majore nettement le risque de réactivation du lupus, le risque de pré éclampsie, le risque de pertes fœtales. [90]

### **1.2.3 Pertes fœtales :**

On estime que le taux de pertes fœtales dans une population de patientes lupiques est 5 fois plus élevé que chez des femmes non lupiques. Les deux facteurs de risque les plus habituellement retrouvés concernant les pertes fœtales sont une forte activité de la maladie lupique en particulier un antécédent de néphrite lupique, augmente le risque de complications obstétricales et un syndrome des anti phospholipides associé au lupus. [90]

### **1.2.4 Prématurité :**

Les causes de prématurité, définie par un accouchement avant 37 semaines, sont multiples. Il est nécessaire de différencier les prématurités résultant d'un travail spontané des prématurités induites pour une raison médicale materno-fœtale (pré éclampsie, syndrome HELLP, [RCIU]). Elles compliquent entre 20 et 54 % des grossesses. Parmi les facteurs de risque de prématurité, on retient le caractère « actif » du lupus avant et pendant la grossesse, l'administration de fortes doses de corticoïdes, l'apparition d'une hypertension artérielle et l'existence d'anticorps anti phospholipides. [112] [90]

### **1.2.5 Retard de croissance intra-utérine :**

Le retard de croissance intra-utérin Implique une cassure de la courbe de croissance fœtale et/ou une augmentation des résistances ombilicales. [89] Un petit poids pour l'âge gestationnel est défini comme étant inférieur au 10e percentile par rapport aux normes nationales. Les études sont cependant divergentes, avec des taux de petits poids de naissance variant entre 10 % et 35 % des grossesses lupiques. [90]

Le facteur de risque le plus régulièrement invoqué pour expliquer ces données est une insuffisance placentaire, expliquée par un taux majoré de thrombose placentaire, avec un rôle certain des anticorps anti phospholipides. Les complications vasculo rénales maternelles telles que la prééclampsies, le syndrome HELLP et la néphrite lupique sont fortement associées au risque de RCIU. [112]

### **1.2.6 Anticorps anti-SSA ou anti-SSB et lupus néonatal :**

Les anticorps maternels anti- SSA/Ro et anti- SSB/La passent la barrière placentaire comme toutes les IgG [107]. La présence de ces anticorps expose au risque de survenue de syndrome lupique néonatal (SLN), [106]

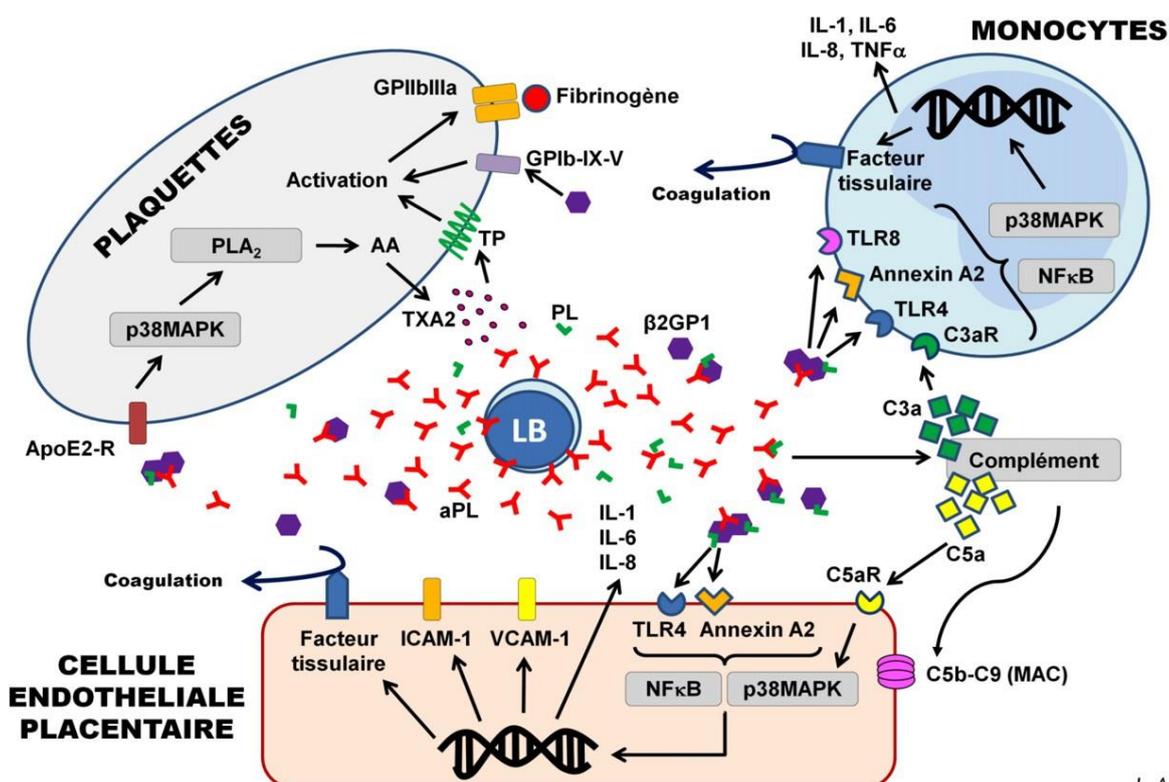
Ce syndrome peut se manifester par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique ou cardiaque, en particulier un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAV c) en dehors de toute cardiopathie malformative. [112]

Le risque de bloc auriculo-ventriculaire congénital est de l'ordre de 1 à 2 % et le risque de récurrence de 10 à 17 %. [112] [106]

Anti- SSA/Ro et anti- SSB/La étant capables de se fixer à la surface des cardiocytes fœtaux. Ainsi recouverts d'anticorps, les cardiocytes sont phagocytés par les macrophages, entraînant un relargage de cytokines telles que le TNF et le TGF $\beta$ , ce qui favorise l'inflammation, la fibrose et la destruction du tissu de conduction. Lorsque le BAVc est complet, il est définitif et s'associe à une morbi mortalité élevée. Ceci justifie la recherche systématique, chez une patiente lupique porteuse d'anticorps antiSSA/Ro, de BAVc du premier degré par la mesure de l'espace PR en Doppler pulsé. [112]

## 2.Le syndrome des anticorps anti phospholipides et grossesse :

Le SAPL est une maladie potentiellement grave qui peut s'exacerber au cours de la grossesse. Elle est en particulier la cause d'une morbi-mortalité obstétricale et périnatale si elle n'est pas contrôlée de manière optimale au cours la grossesse.



L.A.

## Figure 2 : Pathogénie du SAPL obstétrical [93] + [94]

Les modifications histopathologiques observées en présence d'APL sont cependant en 1er lieu des anomalies de la migration trophoblastique endovasculaire et du remodelage des artères spiralées, plutôt que des thromboses intervilluses [90]. Les mécanismes physiopathologiques des pertes fœtales et de l'atteinte placentaire au cours du SAPL demeurent donc mal compris [85]. [94] Le rôle des cellules endothéliales, des plaquettes, des monocytes et du système du complément dans la survenue de la vasculopathie placentaire a été largement souligné. La séquence pathologique actuellement proposée fait intervenir l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les APL, via différents récepteurs (TLR4, TLR8 annexine A2) [86–88] et les facteurs de transcription nuclear factor B (NFB) et p38 mitogen-activated protein kinase [89–94].

Les cellules endothéliales expriment alors des molécules d'adhésion telles que ICAM-1, VCAM-1 et E-selectin, et libèrent, de même que les monocytes activés, du facteur tissulaire. Celui-ci, associé au facteur VII activé, est le principal activateur de la coagulation. Les plaquettes activées via les récepteur APO-E2 et GP1b [95], puis par la voie de la p38 MAPK, expriment la glycoprotéine GPIIbIIIa impliquée dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire via le fibrinogène et libèrent du thromboxane A2, puissant agent proagrégant et vasoconstricteur [106]. De plus, les anti-2GP1 seraient susceptible de neutraliser l'interaction inhibitrice naturelle qui existe entre la 2GP1 et le facteur Willebrand, majorant ainsi l'adhésion plaquettaire [18]. Enfin, il existe un déséquilibre de la balance pro et anti fibrinolytique, qui majore l'état procoagulant [113] et conduit à la vasculopathie placentaire. [93]

De façon plus récente, des travaux suggèrent l'implication des protéines du complément dans la survenue de thromboses [88] et de pertes fœtales [89] liées aux APL [94]. Plusieurs études montrent, en effet, qu'il existe une consommation des protéines du complément lors des processus thrombotiques [114–115] et de la grossesse [116–117] au cours du SAPL, mais également de manière permanente [118]. Il a ainsi été proposé que la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, sous l'influence des APL, puisse entraîner ou amplifier l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes circulants. Il existe des dépôts anormaux de C3 et C4, ainsi qu'une diminution de l'expression du decay accelerating

factor (DAF), une protéine de régulation du complément, dans le tissu endométrial des patientes avec apl [119,120]. Plusieurs études soulignent plus particulièrement le rôle des composants terminaux du complément, et en particulier, du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) [120].

De plus, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5 s'est avérée efficace pour la prévention de la thrombose dans des modèles murins de SAPL [121,111], de même que l'utilisation d'un antagoniste du récepteur du C5a. Enfin, les souris C5aR<sup>-/-</sup> sont protégées contre la thrombose induite par les apl [122]. [93]

## **2.1 Complications /Risques de la grossesse sur SAPL**

Les complications obstétricales semblent être majoritairement la conséquence de thromboses placentaires ou fœtales, bien que d'autres mécanismes soient aujourd'hui discutés. Il s'agit en premier lieu des pertes fœtales précoces (10 SA ou morts fœtales in utero), des problèmes d'infertilité, de la pré éclampsie, des thromboses veineuses ou artérielles chez la mère (incluant les accidents vasculaires cérébraux), des complications liées au traitement. [94]

Les complications maternelles attribuables aux APL sont l'hypertension artérielle, la prééclampsie, l'éclampsie, l'hématome rétro placentaire, le syndrome Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP), et la survenue d'un événement thromboembolique, parfois dans le contexte d'un syndrome catastrophique des anti phospholipides .La toxicité des médicaments fait également partie des complications et quand le SAPL est associé à un lupus, la patiente peut présenter des complications liées aux poussées lupiques. [95]

Les risques fœtaux sont dominés par les FCS, la mort fœtale, le RCIU et la prématurité. Ces risques sont diminués par une prise en charge thérapeutique adaptée. [95]

### **2.1.1 Fausses couches spontanées précoces répétées (< dix semaines d'aménorrhée) et morts fœtales :**

Les FCS sporadiques sont fréquentes dans la population générale mais leur caractère récurrent (au moins trois épisodes) est plus rare et parmi quelques autres étiologies (génétiques, hormonales, anomalies utérines), les APL jouent un rôle incontestable [109]. [94] Dans cette situation, 10 à 20 % des femmes ont une biologie APL [92]. Les FCS tardives (après dix SA) qui sont appelées morts fœtales dans le cadre du SAPL sont beaucoup plus rares dans la population générale. [94]

L'une des hypothèses privilégiées permettant d'expliquer les fausses couches précoces au cours du SAPL est la survenue de thromboses au niveau des vaisseaux placentaires de petit calibre. [94]

### **2.1.2 Pré-éclampsie :**

La prééclampsie (ou toxémie gravidique) est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg, associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g/24 h. L'éclampsie est définie par la survenue de convulsions. [95]

Cette complication survient en dehors de tout SAPL chez 2 à 8 % des femmes enceintes ou dans le postpartum et concerne principalement les primipares. Elle survient le plus souvent au troisième trimestre de la grossesse mais parfois au deuxième trimestre. Dans une analyse de population sur 141 286 accouchements en Floride, la positivité de la biologie APL augmentait significativement le risque de prééclampsie et d'insuffisance placentaire [93]. [95] Dans une autre étude, un antécédent de prééclampsie et l'existence d'un SAPL sont les deux facteurs de risque les plus importants de survenue d'une prééclampsie [94]. Le caractère précoce (dès 15 à 16 SA) ou sévère de la prééclampsie est évocateur d'un SAPL [95]. Dans les différentes séries de grossesses menées chez des patientes avec SAPL et antécédent de thrombose ou de SAPL associé à un lupus, une hypertension artérielle gestationnelle (sans protéinurie), voire une prééclampsie est observée dans 32 à 50 % des cas [92, 106,107]. Ce risque apparaît beaucoup plus faible chez les patientes ayant un SAPL se manifestant par des FCS répétées [92. 94]

### **2.1.3 HELLP syndrome :**

Les critères diagnostiques d'un HELLP syndrome qui peut être complet lorsque tous les critères sont présents ou incomplets lorsque seulement deux critères sont remplis ; sont une anémie hémolytique avec présence de schizocytes au frottis, une élévation de la bilirubine libre, un taux d'haptoglobine effondré ou des LDH supérieures à 600 UI/l, une thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>, et une élévation des transaminases supérieures à 2 fois la normale [107]. Son incidence est inconnue.

Il survient généralement au cours du troisième trimestre de la grossesse, parfois au deuxième trimestre, mais également dans le postpartum et peut alors évoluer indépendamment de la grossesse peut.

Il n'est pas toujours associé à une prééclampsie et peut être révélateur du SAPL. Le principal diagnostic différentiel au 3e trimestre est la stéatose hépatique aiguë gravidique. Il est parfois difficile de faire la différence entre syndrome HELLP, CAPS, purpura thrombotique thrombocytopenie et syndrome hémolytique et urémique. [106]

La mortalité maternelle varie entre 1 et 3,5 % et est généralement liée à une coagulation intra vasculaire disséminée ou à un hématome rétro placentaire [5]. Le traitement repose sur l'extraction fœtale. Dans la population générale, une corticothérapie se justifie en cas de thrombopénie sévère. Les corticoïdes sont également indiqués si le HELLP survient dans un contexte de CAPS ou si la maturation pulmonaire fœtale le nécessite. [106]

#### **2.1.4 Retard de croissance intra-utérin (RCIU) :**

Les insuffisances placentaires avec RCIU justifiant un déclenchement de l'accouchement sont fréquemment rapportées. Cela explique en grande partie l'importance de la prématurité qui est de ce fait induite au cours du SAPL avec une fréquence variant de 32 à 65 % [92, 106,107]. Même avec les traitements actuels, le taux de RCIU atteint encore 30 % dans certaines séries.

#### **2.1.5 Thrombose :**

Des thromboses artérielles ou veineuses peuvent survenir, voire un syndrome catastrophique des anti phospholipides (CAPS) défini par l'atteinte de plusieurs organes (au moins 3) dans un laps de temps très court (moins d'une semaine) avec confirmation histologique de la présence de thrombine dans les capillaires [120]. D'autres facteurs peuvent précipiter sa survenue tels qu'une infection, une poussée lupique ou une interruption de l'anti coagulation en péri partum. Le CAPS est associé à un syndrome HELLP dans 53 % à 92 % des cas [108]. [106] [107]

#### **2.1.6 Complications des traitements :**

Des complications peuvent également être induites par le traitement. L'héparine peut être exceptionnellement responsable d'hémorragies, d'ostéoporose justifiant l'adjonction de calcium et de vitamine D, voire d'une thrombopénie induite à l'héparine dont l'incidence est si faible lorsqu'il s'agit d'une HBPM qu'il n'est plus recommandé de surveiller la numération plaquettaire [111]. [107]

### **3 Maladie cœliaque et la grossesse :**

La maladie cœliaque non diagnostiquée durant une grossesse peut représenter un danger pour la femme et le futur bébé en cause de la malabsorption des nutriments dans la période précédant la conception et pendant la grossesse peut causer des carences en calcium, en fer et en acide folique, avec un risque accru de malformations du tube neural, des problèmes dans le développement de la structure osseuse du bébé et de l'anémie. De plus, les enfants des femmes cœliaques qui consomment du gluten pendant leur grossesse ont un risque accru de naître prématurément.

En outre, les femmes cœliaques qui ne suivent pas un régime strict sans gluten ont trois fois plus de risques de faire une fausse-couche dans leurs premières semaines de grossesse. Il semblerait que la réaction immunitaire stimulée par le contact du gluten avec la muqueuse intestinale inhibe la capacité de l'embryon à nicher sur les parois de l'utérus.

Prématurité
Fausses couches
La mort fœtale in utero
Le retard de croissance intra-utérin

**Tableau 2 : complication de la maladie cœliaque durant la grossesse**

# **Chapitre 8 : Relation entre maladies auto-immune et fertilité :**

## **1 Fertilité et lupus :**

La fertilité des femmes lupiques est réputée comparable à celle de la population générale. En dehors de l'aménorrhée accompagnant les poussées sévères ou de l'infertilité secondaire à l'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine) (2). [89]

Pour certains auteurs, la présence d'un anticorps anti cardiolipine serait associée à un risque de stérilité primaire. [109]

Certains cas de stérilité pourraient être imputables à la maladie lupique (ovarite auto-immune, associée à la présence d'anticorps dirigés contre le corps jaune et à une élévation de la FSH), mais la plupart des cas est liée à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur antérieur ; c'est pourquoi Elle est aussi difficile à apprécier, car elle dépend non seulement de la maladie lupique elle-même [91]. Au cours du lupus, la diminution du nombre de naissances est surtout due à la fréquence des complications obstétricales plutôt qu'à l'infertilité. [113]

## **2 Fertilité et Syndrome des anti phospholipides :**

Plusieurs travaux ont montré que la stérilité primaire était associée à une prévalence plus élevée d'APL, estimée selon les études de 24 % à 42 % [106,107]. En plus d'interférer avec la croissance fœtale, les APL pourraient en effet jouer un rôle sur la nidation placentaire. Ainsi, il a été montré in vitro, que la b2 GP I se fixe via un domaine particulier au trophoblaste et est reconnue par les anticorps antib2 GP I. Cette liaison antigène anticorps entraînerait une diminution de la synthèse et de la sécrétion d'humain chorionic gonadotropin. (HCG) Ces données pourraient expliquer les difficultés de placentation liées à la présence d'APL de même que les pertes fœtales [108] (**Grossesse et anticorps anti phospholipides**)

Il existe des arguments in vitro et chez les souris qui permettent de penser que les APL jouent un rôle dans l'infertilité. Plusieurs travaux ont montré que la stérilité primaire était associée à une prévalence plus élevée d'APL. Elle varie selon les études de 24 à 42 % [106]. Cependant, les études prospectives n'ont pas montré d'influence significative des APL sur le taux d'implantation et le taux de grossesses chez les patientes traitées par fécondation in vitro [110]. Le lien entre APL et infertilité reste donc controversé. [95]

### **3.3 Fertilité et Maladie cœliaque :**

L'associée à la maladie cœliaque est celle de l'auto-immunité perturbe la vie génitale. il a été démontré une corrélation entre le taux plus élevé d'anticorps anti endomysium et anti transglutaminase en cas de maladie cœliaque active et les manifestations cliniques gynéco-obstétricales .

Il existe une forte corrélation entre maladie cœliaque et fausses couches précoces, menaces d'avortement, de petit poids de naissance, toxémie gravidique et retard de croissance intra-utérin [123]

La pathogénie de tous ces problèmes gynéco-obstétricaux sont partagées entre l'origine de la malnutrition et auto-immune [124].

La MC provoque une malabsorption des nutriments au niveau de l'intestin grêle et favorise la survenue de carences qui pourraient perturber la fonction reproductrice :

- Une déficience en zinc ou en sélénium altère par exemple la production de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) indispensables au bon fonctionnement des ovaires.
- L'acide folique intervient dans le métabolisme de l'ADN et sa déficience impacte les tissus à prolifération rapide de l'embryon, notamment le tissu nerveux.
- Une carence en vitamine K responsable d'un allongement du temps de prothrombine est observée chez 20 % des cœliaques [125].
- Le fer est indispensable pour la fabrication de l'hémoglobine. Cette protéine permet le transport de l'oxygène des poumons vers les cellules de l'organisme et les tissus. Le fer entre dans la composition de la myoglobine qui permet aux muscles de fixer l'oxygène. Il entre dans la composition de réactions métaboliques pour la synthèse de l'ADN et dans le processus de division cellulaire. Une anémie lors d'une grossesse est dangereuse pour le futur bébé.
- Déficit en calcium et vitamine D est une complication à prendre en compte, le calcium permet le développement osseux du fœtus. La vitamine D facilite l'absorption du calcium. Elle a un rôle essentiel dans la minéralisation osseuse de l'enfant.

- Carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, puis si la carence n'est pas corrigée en anémie macrocytaire, troubles de l'humeur, manifestations neurologiques. Par ailleurs, la MC expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. La traduction initiale est l'hypoferritinémie isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire.

3 à 8 % des cœliaques ont développé une autre maladie auto-immune essentiellement diabétiques insulino-dépendants et thyroïdite [126]. L'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiquées et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité [127], qui eux aussi favorise hypofertilité

### **3.4 Fertilité et Anticorps anti spermatozoïdes ;**

Les anticorps anti-spermatozoïdes constituent dans certains cas le seul facteur étiologique d'infertilité retrouvé. [116] La présence d'ACAS chez l'homme entraîne une perturbation de nombreuses étapes indispensables à la fécondation normale et peut avoir ainsi des effets défavorables sur la fertilité :

- L'agglutination des spermatozoïdes. [128]
- La diminution de la mobilité des spermatozoïdes [90] les anticorps immobilisant se forment moins fréquemment mais leur influence sur la fertilité est plus importante que les anticorps agglutinants. [128]
- La diminution de la numération des spermatozoïdes, dans la mesure où les ASA pourraient avoir un effet cytotoxique sur les spermatozoïdes, à la suite de l'activation de la voie classique du complément et la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM), qui entraîne leur cytolysse [128]. En revanche, certaines études ont démontré que la spermatogenèse n'est pas affectée par les ASA [117]
- L'inhibition de la pénétration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale (propriété liée à l'IgA) [118]
- L'inhibition de la capacitation [128].

- L'inhibition de la réaction acrosomique. En effet, une étude réalisée par Tsukui et al. a démontré que les spermatozoïdes des donneurs fertiles deviennent incapables de pénétrer la zone pellucide des ovocytes secondaires à la suite de leur incubation avec des ASA [119].
- L'inhibition de la fécondation, d'autant plus qu'il a été prouvé que les anticorps ont la capacité de pénétrer la zone pellucide. La diminution du pourcentage de clivage embryonnaire. Naz a prouvé que les embryons issus de la fécondation d'un ovocyte secondaire et un spermatozoïde recouvert d'anticorps présentent des clivages anormaux [120].
- La perturbation de l'implantation de l'œuf [89,120].
- Augmentation des taux de fausses couches. En effet, Lahteenmaki et al. ont enregistré un pourcentage de fausses couches égales à 38,5 % à la suite de la pratique d'une injection intra cytoplasmique (ICSI) en utilisant des spermatozoïdes recouverts d'anticorps [91,111]

## **Chapitre 9 : Relation entre la thérapie**

### **immunosuppresseur et fertilité :**

La prise en charge médicale des maladies auto immunes est susceptible d'altérer la fertilité. Certains traitements peuvent affecter l'ovulation et la spermatogenèse ou agir sur l'axe hypothalamopituitaire gonadique. D'autres peuvent augmenter le risque de fausse couche. [113]

Le méthotrexate du fait de son risque embryonnaire doit être arrêté plusieurs mois avant la conception, le cyclophosphamide est également contre-indiqué. L'azathioprine peut être poursuivi au cours de la grossesse mais sa nécessité suggère un contrôle plus difficile de la maladie, ce qui peut constituer une contre-indication à la grossesse [129]

#### **1 Cyclophosphamide (CYC) :**

Le CYC est un agent alkylant principalement indiqué en cas de néphropathie lupique proliférative ou d'atteinte sévère du système nerveux central (SNC). [114]

Une hypofertilité, voire une infertilité au cours du LES, peut être la conséquence d'une exposition antérieure à certains médicaments et en particulier au cyclophosphamide. [90] Le cyclophosphamide (CYC) altère définitivement la réserve ovarienne de façon dose-, durée- et âge-dépendante [90]. Alors que les jeunes filles prépubères apparaissent relativement protégées, le risque d'aménorrhée irréversible apparaît dès l'adolescence. [114] [121]

Chez les femmes traitées par cyclophosphamide (CYC) pour une néphrite lupique, l'exposition à des doses cumulées de 3,5 à 7 g expose rarement à une aménorrhée prolongée chez celles de moins de 25 ans, mais concerne 12 % de celles âgées de 26 à 30 ans, et 25 % des plus de 31 ans [93]. Une dose cumulée de plus de 10 g, chez des femmes de plus de 30 ans, expose à un risque d'insuffisance ovarienne prématurée. [127]

Chez l'homme, le CYC altère la mobilité, le nombre et la morphologie des spermatozoïdes [118]. L'azoospermie survient 2 à 3 mois après le début du traitement et peut être réversible plusieurs années après l'arrêt [110]. À l'inverse de la femme, l'exposition avant la puberté ne protège pas des dommages causés par le CYC [119]. Le risque d'infertilité augmente avec la dose cumulée et la durée du traitement, sans pouvoir définir un seuil précis [119]. La

normalisation du spermogramme survient dans environ 70 % des cas pour une dose cumulée inférieure à 7,5 g/m<sup>2</sup> et seulement dans 10 % des cas au-delà de 7,5 g/m<sup>2</sup> [120]. [121]

Les données concernant les risques liés à l'exposition paternelle au CYC sont rares. Chez le rat, elle provoque une augmentation du risque d'avortement, de retard de croissance et de malformation, tous réversibles à l'arrêt du traitement [111] mais transmissibles à la génération suivante pour les deux derniers]. Chez l'humain, les résultats de la Childhood Cancer Survivor Study, n'a pas montré d'excès de fausses-couches ou d'interruptions médicales de grossesse chez les patients exposés au CYC dans l'enfance ou l'adolescence. [121]

## **2 Méthotrexate (MTX) :**

Le méthotrexate (MTX) est un agent antimétabolique inhibant la dihydrofolate réductase qui a été initialement développé dans les années 1950 en tant que traitement anticancéreux. La plupart des données relatives à l'efficacité du MTX sur les manifestations spécifiques du LES concernent les manifestations articulaires et cutanées. Le premier essai clinique contrôlé du MTX dans le LES, a montré qu'une dose de l'ordre 15 à 20 mg/semaine pendant 6 mois permettait d'améliorer significativement ces manifestations, tout en ayant un rôle d'épargne cortisonique. [114]

Le méthotrexate est contre- indiqué au cours de la grossesse et nécessite lors de sa prescription une contraception efficace en raison d'un risque accru malformatif et abortif. La demi- vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est de 3 à 4 heures. Le méthotrexate est donc éliminé du compartiment plasmatique en une vingtaine d'heures et une conception est théoriquement possible dès l'arrêt du méthotrexate ; l'élimination de ses métabolites poly glutamates est toutefois plus longue. Un délai moyen d'un à trois mois entre l'arrêt de cette thérapeutique et une grossesse reste conseillé par certains et permet une recharge en folates. La supplémentation en folates doit être poursuivie tout au long de la grossesse (risque d'anomalie de fermeture du tube neural). [107]

## **3 Azathioprine (AZA) :**

L'AZA est un agent antimétabolite interférant avec la biosynthèse et le métabolisme des purines. La plupart des données relatives à son utilisation proviennent d'essais dans la néphropathie lupique, dont elle constitue aujourd'hui un des principaux traitements d'entretien [113]. [114]. Le foie fœtal manque théoriquement de l'enzyme nécessaire pour transformer l'azathioprine en son métabolite actif. Elle peut donc être utilisée sans augmentation du risque

de malformations. [107], tout en rappelant que le LES doit être en rémission depuis au moins 6 mois pour pouvoir envisager une grossesse dans des conditions favorables à la mère et au fœtus. [114]

#### **4 Mycophénolate mofétil (MMF) :**

C'est à la fin des années 1990 que la prodrogue de l'acide mycophénolique, le MMF, a été développée. Le MMF est principalement utilisé (hors AMM) en tant que traitement d'induction et d'entretien des néphropathies lupiques prolifératives [113, 121] et comme traitement d'entretien des autres atteintes le nécessitant, par exemple en relais du CYC au cours d'une atteinte du système nerveux central. [114]

Le mycophénolate mofétil a un effet mutagène et tératogène : malformation des pieds, des mains ou de la vessie et agénésie du corps calleux. Un délai minimum de six semaines est conseillé avant la conception. [107]

#### **5 Inhibiteurs de mTOR :**

Le sirolimus altère le fonctionnement de l'axe hypothalamo- hypophysaire, causant une diminution des taux d'hormones sexuelles, une augmentation des gonadotrophines, une altération des paramètres spermatiques et une diminution du taux de conception. Bien que ces altérations soient potentiellement réversibles après 6 mois, ces données sont insuffisamment rassurantes et il est recommandé de proposer une préservation de la fertilité masculine avant traitement. La fertilité féminine après traitement par sirolimus n'a pas été étudiée et les données chez l'animal sont contradictoires [90]. Une augmentation de l'incidence des kystes ovariens, ainsi qu'une Oligo aménorrhée ont été rapportés mais ces effets seraient réversibles à l'arrêt. [121]

#### **6 La ciclosporine**

La ciclosporine est autorisée au cours de la grossesse à la plus petite dose efficace. Une augmentation, toutefois non significative, des malformations, de la prématurité et de petit poids de naissance a été rapportée. Le risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale est également majoré au cours de son utilisation.

En résumé, le CYC est le seul traitement dont l'impact négatif sur la fertilité féminine et masculine est avéré. Les autres nécessitent de préserver la fertilité masculine par principe de précaution, même si la prévalence des malformations sévères après exposition paternelle

retrouvé dans les diverses études est comparable aux taux de la population générale (2,1 à 2,4 % en Europe). [121]

Poussée lupique actuelle ou récente
Corticodépendance supérieure à 0,5 mg/kg/j
Hypertension artérielle pulmonaire
Hypertension artérielle non contrôlée
Valvulopathie mal tolérée
Insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection inférieure à 30 %
± Clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min <sup>1</sup>

**Tableau 3 : Contre- indications à une grossesse.**

## **Chapitre 10 : Prise en charge des maladies auto-immunes** **au cours de la grossesse :**

### **1-MALADIE COELIAQUE :**

Un bilan complet sera réalisé en début de grossesse pour essayer de corriger d'éventuelles carences. Si la femme enceinte est intolérante au gluten depuis plusieurs années, elle aura adapté son alimentation. Les lésions intestinales seront corrigées. La malabsorption des nutriments sera limitée. L'élimination du gluten permet au corps de retrouver toute sa fonctionnalité, dont un régime sans gluten strict est recommandé.

Il faut faire attention à l'équilibre alimentaire lors de la grossesse pour le bien-être de la future mère et du bébé. Une alimentation sans gluten, sans écart apporte tous les nutriments nécessaires au bon développement du fœtus. Cela va permettre de réduire les effets indésirables possibles liés à la maladie comme les fausses couches, les retards de croissance du fœtus, les faibles poids de naissance.

Par rapport aux autres, les femmes enceintes avec une maladie cœliaque ont plus de risque de développer des complications durant cette période, comme le fait de ne pas assimiler les vitamines et minéraux dont elles ont besoin. En effet cette pathologie altère la capacité de l'organisme à absorber les nutriments essentiels. Une mauvaise observance du régime sans gluten peut entraîner une carence en fer, folates, vitamine B12, zinc ou oméga 3. Tous sont nécessaires au développement et à la croissance du fœtus. L'anémie peut être développée secondairement à une carence en vitamine B12, en folates et en fer. L'intestin est le site d'absorption du fer et également le site d'inflammation si une intolérance au gluten est révélée.

La femme enceinte doit faire encore plus attention à son alimentation dans ce cas-là. Lors d'une grossesse certaines vitamines et minéraux sont nécessaires. Il faudra redoubler de vigilance sur les apports des vitamines et minéraux pour une femme enceinte qui est atteinte de maladie cœliaque car l'absorption est diminuée si le régime n'est pas suivi.

## **2 -LUPUS ET SAPL :**

### **1 Planifier la grossesse :**

La décision de débiter une grossesse doit être prise de commun accord entre l'interniste et la patiente. Il est nécessaire de planifier et de préparer les femmes de longue date à cette éventualité, afin d'éviter une grossesse non programmée. Une consultation spécialisée pré conceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications, de préciser les indications thérapeutiques et d'informer le couple sur les risques gravidiques. Les contre-indications à la grossesse au cours du SAPL doivent être évaluées de manière individuelle en fonction des antécédents obstétricaux : poussée lupiques évolutifs ou datant de moins de six mois en cas de SAPL secondaire, insuffisance rénale sévère (créatinine > 140 mol/l), HTA sévère et non contrôlée, hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathie mal tolérée. En dehors de ces situations, la grossesse peut être entreprise mais doit être programmée. Cette consultation pré conceptionnelle permet de remettre l'ordonnance du traitement à la patiente. Celui-ci sera débuté dès la grossesse connue. [95]

Le contrôle de la maladie avant et pendant la grossesse chez une femme lupique demeure le meilleur garant d'une grossesse sans problème.

Les études s'accordent à souligner l'intérêt d'une planification rigoureuse à distance des poussées du LES est le meilleur pronostic fœtal et maternel des grossesses programmées. [108]

Le rôle déclenchant des œstrogènes dans les poussées lupiques et leur risque thrombogène sont des notions classiques qui amènent à contre-indiquer les œstrogènes à visée contraceptive ou de substitution lors de la ménopause, seuls sont autorisés les macro progestatifs (acétate de chlormadinone). Le stérilet est déconseillé du fait du risque infectieux sous corticothérapie et traitement immunosuppresseur et du risque hémorragique sous anticoagulant (SAPL associé). [122]

Les différents protocoles d'induction d'ovulation, qu'il s'agisse de l'utilisation d'un anti-œstrogène ou de gonadotrophines, conduisent à une augmentation exponentielle de la concentration sérique d'œstradiol. Cette hyper ostéogénie peut d'une part favoriser une poussée de lupus, mais également prédisposer à la survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles. Il convient de ne proposer ces traitements, qu'après bilan complet de stérilité en centre spécialisé, chez des patientes dont le lupus est calme depuis au moins 12 mois, sans

antécédents vasculaires, insuffisance rénale, hypertension artérielle, ou hypertension artérielle pulmonaire.

## **2 Traitement en cours de grossesse :**

Avant d'autoriser une grossesse chez une patiente lupique, il est souhaitable de revoir l'ensemble des traitements du LES mais également les traitements associés que prend la patiente. Le traitement comporte habituellement le maintien du traitement antérieur. Les patientes sont donc généralement traitées par hydroxychloroquine, voire par corticoïdes ne dépassant idéalement pas 10 mg/j. Lorsque l'utilisation d'un immunosuppresseur est nécessaire, l'azathioprine est la molécule de choix. De l'aspirine à dose antiagrégant est indiquée lorsque la biologie antiphospholipides est positive et lorsqu'il existe un antécédent de glomérulonéphrite lupique. Par extrapolation, l'aspirine est fréquemment prescrite de manière empirique chez toutes les femmes lupiques enceintes. [107]

Le traitement de poussé lupique au cours de la grossesse est en fonction de la sévérité et le type d'organe atteint et reste similaire au traitement en dehors de la grossesse sous réserve de la compatibilité des traitements avec la grossesse.

L'association aspirine et héparine paraît comme le traitement de choix des avortements itératifs liés à la présence des anti-phospholipides. Ils agissent sur la synthèse de thromboxane plaquettaire et peuvent avoir un effet suppresseur sur l'anticoagulant lupique. L'aspirine est habituellement commencée en préconception à faible dose pour diminuer le risque de PE, et les HBPM dès le diagnostic de grossesse à posologie variable selon les antécédents médicaux, obstétricaux et en fonction du profil des anticorps maternels.]

SAPL avec antécédent de thrombose	Aspirine <sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM <sup>2</sup> à dose curative (ex. : enoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané) avec adaptation régulière à l'activité anti-Xa.
-----------------------------------	---

SAPL sans antécédent de thrombose mais avec FCS à répétition	Aspirine <sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM <sup>2</sup> à dose prophylactique (ex. : enoxaparine 0,4 ml par jour en sous-cutané) <sup>3</sup> .
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec antécédent de MFIU, Prééclampsie, HELLP ou autre manifestation d'insuffisance placentaire	En l'absence de traitement antérieur : Aspirine <sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM <sup>2</sup> à dose préventive (ex : enoxaparine 0,4 ml par jour en sous cutané)  Malgré un traitement antérieur  (Ou parfois d'emblée) : aspirine <sup>1</sup> à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM <sup>2</sup> à dose curative (ex. : enoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané) avec adaptation régulière à l'activité anti-Xa.

**Tableau 4 : Traitement du SAPL au cours de la grossesse.**

### **3 Surveillance de la grossesse :**

La surveillance, qui doit être multidisciplinaire, comporte une évaluation clinique, biologique et échographique régulière (tableaux 15.8A, 15.8B et 15.8C) [107] Elle est généralement mensuelle, plus rapprochée en fin de grossesse mais surtout adaptée aux antécédents obstétricaux et au déroulement de la grossesse. [106] On recherchera systématiquement des signes aussi bien cliniques que biologiques évocateurs de poussée lupique, de prééclampsie ou de syndrome HELLP. [106]

Poids, TA, BU +++
HTA définie par PAS $\geq$ 140 mm Hg ou PAD $\geq$ 90 mm Hg
Articulations
Lésions cutanées
Ulcérations buccales
Alopécie
Œdèmes des membres inférieurs
Douleurs thoraciques, barre épigastrique
Céphalées, acouphènes, phosphènes

**Tableau 5 : Surveillance clinique d'une grossesse lupique.**

NFS plaquettes
Créatininémie
Uricémie
Transaminases
Haptoglobine
Protéinurie
C3 (voire CH50, C4)
Anticorps anti-ADN
Glycémie en particulier si corticothérapie
Sérologie de la toxoplasmose si négative initialement

**Tableau 6 : Surveillance biologique d'une grossesse lupique.**

Échographie fœtale trimestrielle
Si biologie anti phospholipides : doppler mensuel des artères utérines et de l'artère ombilicale dès 20 SA
Si présence d'anticorps anti-SSA : échographie cardiaque fœtale tous les 15 jours entre 16 et 24 SA
Si présence d'anticorps anti-SSA et antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie : échographie cardiaque fœtale toutes les semaines entre 16 et 24 SA

**Tableau 9 : Surveillance échographique d'une grossesse lupique**

Clinique	<p>Poids, pression artérielle, BU +++</p> <p>(HTA définie par PAS <math>\geq</math> 140 mm Hg ou PAD <math>\geq</math> 90 mm Hg) Articulations</p> <p>Lésions cutanées, ulcérations buccales, alopecie Œdèmes des membres inférieurs.</p> <p>Douleurs thoraciques, barre épigastrique Céphalées, acouphènes, phosphènes.</p>
Biologique	<p>NFS plaquettes Créatininémie Uricémie Transaminases Haptoglobine</p> <p>Protéinurie, sédiment urinaire C3 (voire CH50, C4).</p> <p>Anticorps anti-ADN natif.</p> <p>Glycémie à jeun, hyperglycémie provoquée par voie orale en particulier si corticothérapie.</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose si négative initialement.</p>
Échographie	<p>Échographie fœtale trimestrielle.</p> <p>Si biologie aPL : doppler utérins à 22 SA. En cas d'anomalie : échographie mensuelle.</p> <p>Si présence d'anticorps anti-SSA : échographie tous les 15 jours entre 16 et 24 SA.</p> <p>Si présence d'anticorps anti-SSA et antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie : échographie cardiaque fœtale hebdomadaire entre 16 et 24 SA.</p>

**Tableau 7 : Surveillance d'une grossesse lupique.**

## **Objectifs :**

- Evaluer le risque de survenue d'une stérilité hypofertilité chez les patients atteints des maladies auto immunes.
- Identifier les pathologies dys- immunitaires spécifiques qui peuvent avoir un impact sur la fertilité.

# **Partie pratique**

## **1.Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et étiologique, sur une population de femmes d'âge différents que nous avons mené au sein du laboratoire d'immunologie Unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida s'étalant du 10/12/2007 au 30/12/2021.

## **2 Patients :**

Nous avons exploré 24091 femmes à l'unité d'immunologie de l'CHU Hassiba BEN BOUALI Blida.

On a distingué en 5 groupes :

- Un groupe de femme ayant présenté 0 avortement :9485 femmes
- Un groupe de femme ayant présenté un seul avortement :394 femmes
- Un groupe de femme ayant présenté deux avortements :39 femmes
- Un groupe de femme ayant présenté plus de 2 avortements en absence de MAI :74 femmes
- Un groupe de femme ayant des avortements à répétition en présence de MAI :141 femmes

On a distingué en 2 groupes :

- Un groupe de femmes avec 0 avortement :9485 femmes
- Un groupe de femmes ayant subie des avortements :648 femmes

### **2.1 Recueil des données :**

Les différentes données cliniques et biologiques ont été récupérées directement des dossiers de l'unité d'Immunologie de l'UHU archivés des patients. La fiche comprend :

- Les données des patients.
- Les antécédents personnels et familiaux.
- Les critères diagnostiques selon ACR 1987 et ACR/EULAR 2010.
- Les données cliniques de la maladie.

- L'analyse de l'activité de la maladie en se basant sur le DAS28.
- L'analyse des traitements reçus à savoir le traitement symptomatique et le traitement de fond.

## **3 Matériel et appareillage :**

### **3.1 Matériel :**

**La centrifugeuse :** produit un mouvement d'accélération et de rotation à très grande vitesse appelée la force centrifuge. Le procédé de centrifugation permet de séparer les composants d'un mélange en fonction de leur différence de densité. (Voir annexe 1)

**Les pipettes :** On utilise des micropipettes appelées pipettes Pasteur pour mesurer et transférer avec précision de petites quantités de liquide généralement en microlitres. (Voir annexe 1)

Il existe une gamme de modèles selon le volume à pipeter et la précision du prélèvement à effectuer :

- P 1000 permet de pipeter de 200 à 1000 ul de solution.
- P 200 permet de pipeter de 20 à 200 ul.
- P 20 permet de pipeter de 2 à 20 ul.
- P10 permet de pipeter de 0.5 à 10 ul.
- P 2 permet de pipeter de 0,1 à 2 ul.

**Les embouts :** sont des embouts qui s'attaches à une micropipette pour prélever du liquide puis le transférer d'un endroit à un autre. (Voir annexe 1)

**Les tubes de prélèvement :** (Voir annexe 1)

-Tube sec récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différents auto anti corps (ANA - DNA - ENA – APL)

**Agitateur :** pour assurer l'homogénéisation d'un milieu. (Voir annexe 1)

**Eppendorf :** assurance qualité, précision, fiabilité, expérience, innovation. (Voir annexe 1)

### **3.2 Appareillages :**

- Microscope à fluorescence pour l'IFI type JENAMED 2, marque CARLZBISS JENA).

(Voir annexe 1)

- Lecteur ELISA à micro plaque de type MIRX, marque DYNEX MAGELLAN BIOSCIENCES.

(Annexe) (Voir annexe 1)

-Turbidimétrie laser SPAPLUS (Voir annexe 1)

## **4 Méthodes :**

### **4.1 Préparer un prélèvement :**

Préparer le matériel de ponction (aiguille et corps de prélèvement) ainsi que les tubes nécessaires pour l'analyse (tube sec).

Effectuer le prélèvement selon les protocoles de manipulation des échantillons de respecter les bonnes pratiques de laboratoire pour assurer l'intégrité et la précision des résultats d'analyse.

### **4.2 préparer le sérum :**

Une fois que le prélèvement est effectué on passe à l'étape suivante :

**Mélange du sang :** Cela permet de mélanger le sang avec le gel activateur présent dans le tube.

**Coagulation du sang :** Placez le tube mélangeur dans une position verticale, debout, dans un support approprié, généralement 30 minutes à 1 heure, pour permettre à la coagulation du sang de se produire.

**La centrifugation :** séparerer le sérum ou le plasma des cellules sanguines qui se déposent au fond du tube.

### **4.3 Recherche sérologique :**

#### **4.3.1 Détection des anticorps anti nucléaires (ANA) :**

Deux méthodes sont utilisées pour la recherche d'ANA : l'immunofluorescence indirecte (IFI) et la méthode immuno-enzymatique (ELISA).

L'IFI est plus sensible et l'ELISA plus spécifique, le premier test est par conséquent préférentiellement utilisé pour le dépistage, et le second pour la confirmation du diagnostic.

L'IFI permet de détecter la présence d'anticorps et de visualiser leur localisation intracellulaire, tandis que l'ELISA est une méthode quantitative qui mesure la concentration d'anticorps spécifiques dans un échantillon. Ces deux techniques sont complémentaires. [130]

##### **4.3.1.1 Par technique d'Immunofluorescence indirecte :**

###### **A.Principe :**

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est une technique d'immunomarquage utilisée pour détecter et localiser des antigènes spécifiques dans les échantillons biologiques. Elle repose sur l'utilisation d'anticorps primaires spécifiques dirigés contre l'antigène cible, suivis d'anticorps secondaires marqués par un fluorochrome. Ces fluorochromes émettent une fluorescence lorsqu'ils sont exposés à une certaine longueur d'onde de lumière. Lorsqu'un échantillon biologique contenant l'antigène d'intérêt est traité avec l'anticorps marqué, l'anticorps se lie spécifiquement à l'antigène, formant ainsi un complexe antigène-anticorps sur des cellules Hep-2 [131]

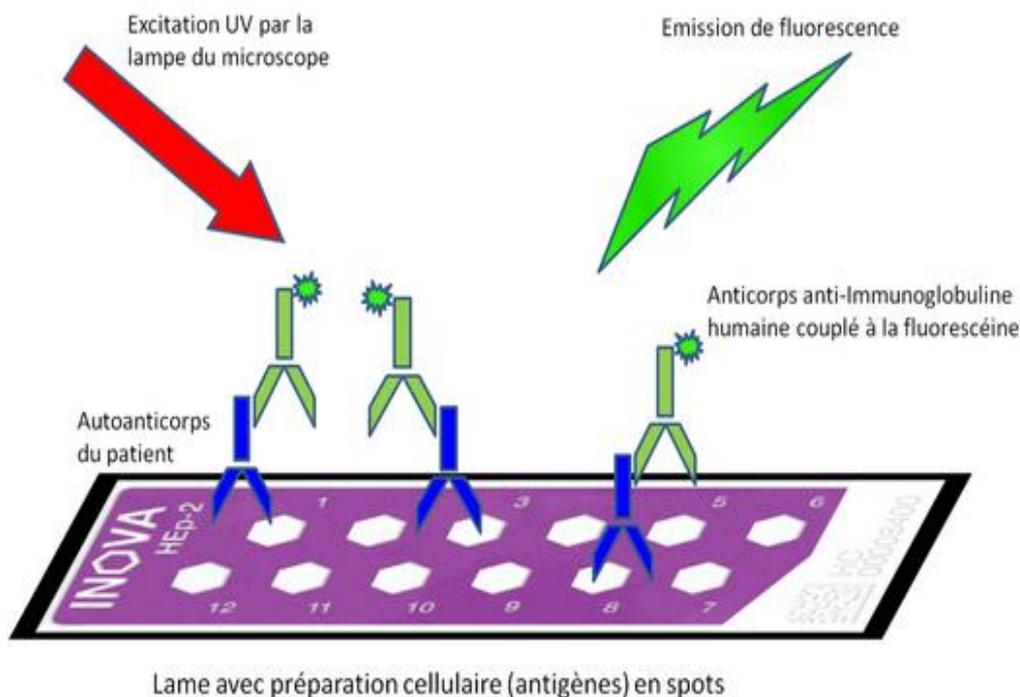


Figure 3 : principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.

### **Cellules HEP – 2 (Human epithelial cell line type 2):**

Les cellules HEP-2 sont une lignée cellulaire dérivée de cellules de carcinome épidermoïde de l'œsophage humain. Elles présentent des caractéristiques morphologiques et biochimiques similaires aux cellules épithéliales normales. En raison de leur capacité à exprimer un large éventail d'antigènes nucléaires, cytoplasmiques et membranaires, les cellules HEP-2 sont largement utilisées comme substrat pour les tests d'immunofluorescence indirecte (IFI) pour la détection des anticorps anti-nucléaires (ANA) dans les maladies auto-immunes. [132]

**B. KIT :** NOVA LITE (Voir annexe 1)

**C. Protocole :** (Voir annexe 2)

**D. Résultats et interprétations :**

<b>Négative</b>	<b>Inferieure a 1/80</b>
<b>Non significative</b>	<b>1/80</b>
<b>Positive</b>	<b>Supérieure a 1/160</b>

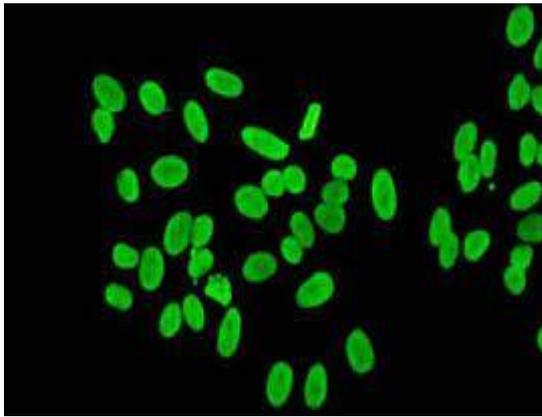
Après IFI, chaque anticorps appartenant au groupe des anticorps antinucléaires a un aspect et une topographie caractéristique qui est visible en fluorescence :

**A. HOMOGENÈ (DIFFUS)** : Le noyau se colore uniformément de façon homogène. Dans les cellules mitotiques, la coloration intense des chromosomes prend l'aspect d'une masse de forme irrégulière. Cette combinaison d'aspects indique la présence d'auto - anticorps anti - ADN, anti histones ou anti DNP

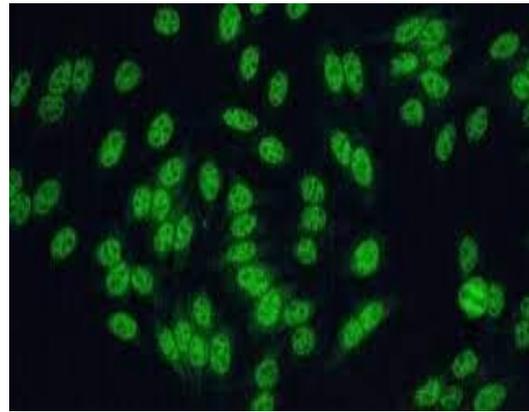
**B. MOUCHETÉ** : Les aspects mouchetés indiquent la présence d'auto - anticorps anti antigènes SM, RNP, SCL- 70, SSA, SSB ou contre d'autres antigènes non définis.

**C. NUCLÉOLAIRE** : Coloration homogène intense des nucléoles souvent associés à une fluorescence homogène diffuse du reste du noyau. On peut observer des réactions de coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'autoanticorps anti - mitochondries (AMA), anti - muscles lisses (ASMA) ou autres.

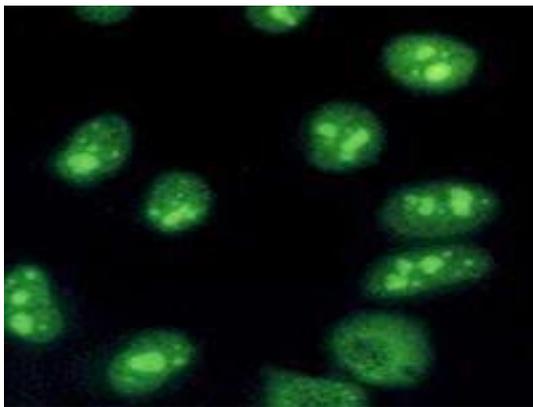
**D. CYTOPLASMIQUE** : évoquant notamment des auto-anticorps dirigés contre l'actine, les mitochondries, les ribosomes, les aminoacyl-ARNt synthétases ou les SRP (particules de reconnaissance de signal).



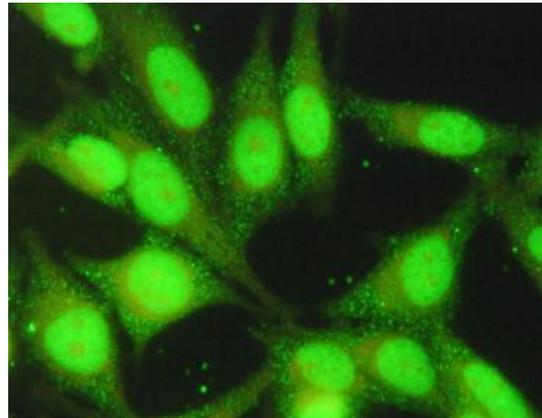
Aspect homogène



Aspect moucheté



Aspect nucléolaire



Aspect cytoplasmique

#### **4.3.1.2 Par la technique ELISA :**

##### **A. Principe :**

Le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) est un test immuno-enzymatique qui repose sur la capacité des anticorps à se lier spécifiquement à leurs antigènes cibles. Il utilise un support solide, généralement une plaque de microtitration, sur laquelle des anticorps spécifiques sont immobilisés. Après avoir ajouté l'échantillon biologique, les anticorps présents dans l'échantillon se lient spécifiquement à l'antigène immobilisé. Ensuite, un anticorps secondaire conjugué à une enzyme est ajouté, qui se lie spécifiquement aux anticorps liés à l'antigène. Après une réaction de lavage pour éliminer les substances non liées, un substrat est ajouté, qui est converti par l'enzyme en un produit détectable,

généralement une réaction colorimétrique ou une réaction luminescente. La mesure de l'intensité du signal est proportionnelle à la quantité d'analyte présent dans l'échantillon. [133]

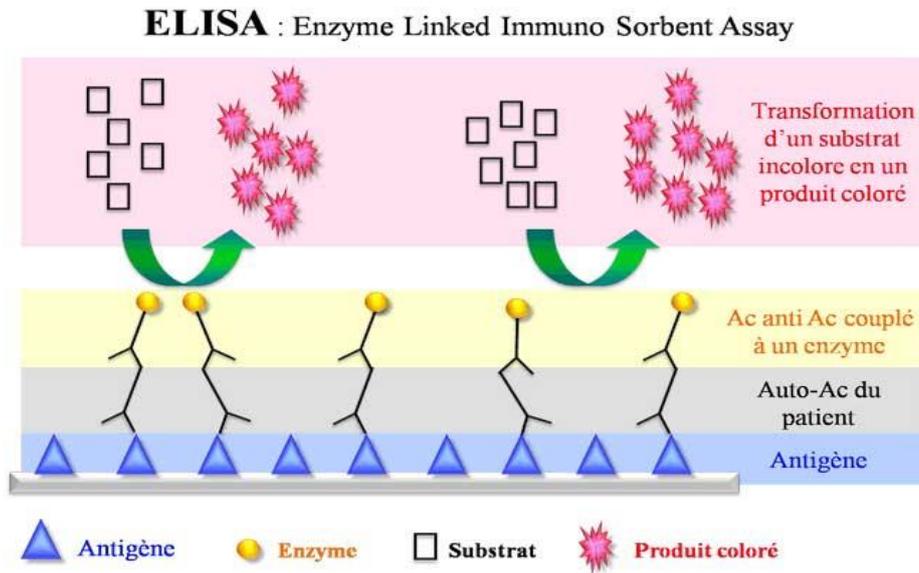


Figure 4 : Principe de la technique de ELISA.

**B. KIT** : Quanta life. (Voir annexe 1)

**C. Protocol** : (voir Annexe 2).

**D. Résultats et interprétations** :

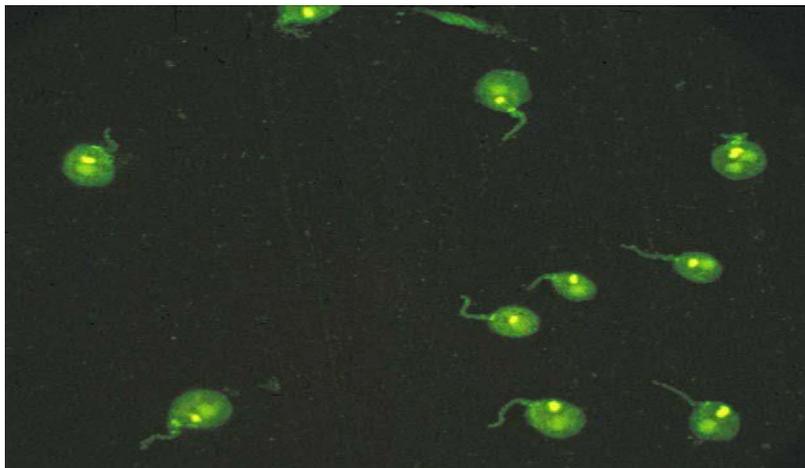
Valeur seuil de positivité était prise selon les recommandations du fabricant à 20 UI.

Interprétation	Valeur anticorps antinucléaires ANA
Négatif	< 20 UI
Modérément positif	20-60 UI
Fortement positif	> 60 UI

### **4.3.2 Détection des anticorps anti-ADN natif :**

#### **4.3.2.1 Par technique d'Immunofluorescence indirecte :**

Le test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* présente une bonnespécificité ainsi qu'un coût très faible. Le principe est le même que le test utilisé pour la recherche des AAN. On utilisera comme substrat initial un protozoaire flagellé : *Crithidia luciliae*. Ce parasite a la particularité de posséder un kinétoplaste riche en ADN bicaténaire qui peut être comparé à une mitochondrie. Les anticorps anti-ADN natif viendront alors se fixer sur cet ADN bicaténaire. Cette technique permet un dosage semi-quantitatif des anticorps. Cependant des inconvénients ont pu être décrits comme : la présence de faux positifs liés à la présence d'anticorps anti-histones, la spécificité inférieure à celle du test de Farr, la difficulté de lecture de la fluorescence entre noyau, base du flagelle et kinétoplaste pouvant générer de faux positifs.



**Figure 5 : Ac anti-DNA positifs par IFI sur *Crithidia luciliae***

**KIT** : NOVA lite. (Voir annexe 1)

#### **4.3.2.2 Par la technique ELISA :**

**A. KIT** : QUANTA LITE ENA6 ELISA (Voir annexe 1)

**B. PROTOCOL** : (Voir annexe 2)

<p><b>A1 : Contrôle</b></p> <p>A</p> <p><b>Négatif</b></p>
<p><b>B1 : Contrôle</b></p> <p>B</p> <p><b>Positif</b></p>
<p><b>C1 :</b></p> <p>C</p> <p><b>Calibrateur A</b></p>
<p><b>D1 :</b></p> <p>D</p> <p><b>Calibrateur B</b></p>
<p><b>E1 :</b></p> <p>E</p> <p><b>Calibrateur C</b></p>
<p><b>F1 :</b></p> <p>F</p> <p><b>Calibrateur D</b></p>
<p><b>G1 :</b></p> <p>G</p> <p><b>Calibrateur E</b></p>
<p>A partir de</p> <p>H</p> <p><b>H1 : Echantillon</b></p>



**Figure 6 : microplaque ELISA sensibilisée pour l'identification de l'anti-ADN**

### **C. Interprétation des résultats :**

Le calcul de la concentration en autoanticorps anti-ADN, des contrôles et des échantillons dilués se fait par une lecture à partir de la courbe de calibration. Les valeurs des contrôles doivent être comprises dans les limites indiquées sur le certificat de contrôle qualité.

Négatif	< 30 UI/ml
Non significative	30-75 UI/ml
Positif	> 75 UI/ml

### **4.3.3 Détection anti-antigène soluble du noyau (ENA : Extractable Nuclear Antigen)**

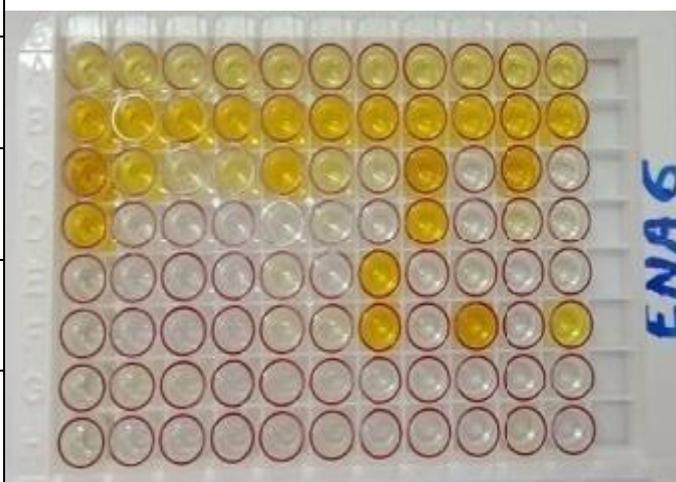
**Par ELISA screening :** Un puits est recouvert par différents antigènes solubles du noyau : SM, SSA/Ro, SSB/La, RNP, JO1, Scl70.

**ELISA identification :** en cas de screening positif, on identifie ainsi la cible antigénique de l'auto-anticorps.

**A. Kit :** QUANTA LITE ENA6 ELISA (Voir annexe 1)

**B. Protocole :** (voir annexe 2)

A	A1→ A12Contrôle seuil
B	B1→ B12 Contrôle positif
C	C1→ C12 Ligne test SSA
D	D1→ D12 Ligne test SSB
E	E1→ E12 Ligne test Sm
F	F1→ F12 Ligne test Sm/RNP
G	C1→ C12 Ligne test Scl70
H	C1→ C12 Ligne test Jo1



**Figure 7 : microplaques sensibilisées pour l'identification des anticorps anti-ENA**

#### **4.3.4 Détection et mesure des anticorps anti-phospholipides :**

La recherche des anticorps cardiolipine ACL et anti  $\beta$ 2GP1 dans le sérum humain. Par le **test ELISA**

**A . Kit :** QUANTA lite ELISA (Voir annexe 1)

**B. Protocole :** (Voir annexe 2)

#### **C. Interprétation des résultats :**

Peuvent être évalués par la lecture des courbes par le lecteur spectromètre transformer en IU/ML.

Les normes :

<b>ACL</b>	<b>15</b>
<b>B2GP1 (GAM)</b>	<b>20</b>

#### **4.3.5 Le dosage des anticorps anti-tranglutaminase (TTG), anti-gliadine :**

Par la technique **ELISA**

**A KIT :** (Voir annexe 1)

**B. Protocole :** (voir l'annexe 2)

#### **C. Lecture :**

Mesure de la densité optique (DO) de chaque puits à 450 nm sur un lecteur de microplaques, dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la réaction.

#### **D. Interprétations des résultats :**

<b>Négative</b>	<b>4,0 Unités /ml</b>
<b>Faible positive</b>	<b>4 à 10 Unités/ml</b>
<b>Positive</b>	<b>&gt;10 Unités/ml</b>

**Les normes :**

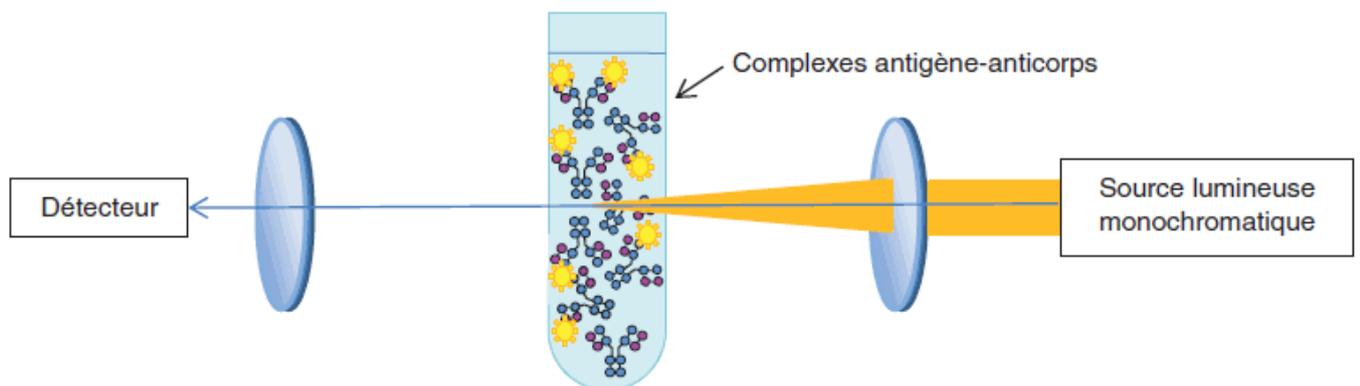
<b>Anti TG IgA</b>	<b>4 UI/ml</b>
<b>Anti TG IgG</b>	<b>6 UI/ml</b>
<b>Anti Gliadine IgA</b>	<b>20 UI/ml</b>

#### **4.3.6 Le dosage des anticorps IgA :**

##### **Par l'automate de turbidimétrie laser SPAPLUS**

##### **A Principe :**

La turbidimétrie laser est une technique de mesure utilisée pour évaluer la turbidité d'un échantillon qui repose sur le principe de diffusion de la lumière, où un faisceau laser est dirigé à travers l'échantillon et la quantité de lumière diffusée est mesurée, cette quantité dépend de la taille, de la forme et de la concentration des particules présentes. Un détecteur sensible mesure l'intensité de la lumière diffusée et fournit une indication de la turbidité de l'échantillon. [134]



**Figure 8:** technique turbidimétrie laser

Les concentrations sont calculées automatiquement par références à une courbe d'étalonnage stockée dans l'instrument.

**B. Kit :** IgA humam (Voir annexe 1)

**C. Taux des IgA :**

Adulte 0,84 - 4,9 automate SPAPLUS

#### **4.3.7 Le dosage des anticorps anti-endomysium :**

Technique d'immunofluorescence indirect.

**A. Kit :** NOVA Lite œsophage de singe IFA/Diapositives (Voir annexe 1)

**B. Protocole :** (Voir annexe 2)

**C. Lecture :**

Voir les diapositives sous microscope fluorescence. Les lames peuvent être conservées jusqu'à 3 jours à 2-8°C dans l'obscurité sans perte significative de fluorescence. Titre de l'endomysium : 1/10

**C. Interprétation des résultats :**

Les contrôles positifs devraient donner un motif de coloration vert pomme brillant dans le ciment intercellulaire de l'épithélium (motif en fil de poulet) pour le pemphigus et les fibres de type réticule dans le tissu conjonctif autour le muscle lisse pour le contrôle endomysium.

Les contrôles négatifs devraient montrer une coloration verte terne dans tous les tissus, sans fluorescence discernable Si les contrôles n'apparaissent pas comme décrit, le test n'est pas validé et devrait être répété.

#### **4.4 Étude Statistique analytique :**

Dans le cadre de l'étude rétrospective descriptive et étiologique, les données ont été saisies sur l'EXCEL et l'analyse et le résultat ont été évalué par le test Chi 2 avec correction de Yates, au risque  $\alpha = 5\%$  en utilisant le logiciel COMPARE 2 Les valeurs de probabilité (p) inférieures à 0,05 sont considérées comme significatives La force de l'association est déterminée par le risque relatif (RR) ou Odds Ratio (OR) qui correspond au risque qu'un individu porteur des auto anticorps en question développe la maladie par rapport à un individu n'exprimant pas.

Vu la taille de notre échantillon, le RR est représenté par l'OR calculés pour les variables dont le p est significatif.

L'OR s'interprète de façon similaire au risque relatif :

-Un OR de 1 correspond à l'absence d'effet.

-Un OR  $<$  1 correspond à un effet protecteur.

-Un OR  $>$  1 correspond à un effet délétère ou risque.

Pour les données catégoriques, tous les calculs statistiques (le test exact de Fisher ou le test chi carré de Pearson) ont été effectués grâce aux logiciels : Excel, COMPARE 2 et graph Pad version 6.

## 5-Résultat :

10133 femmes explorés

Femmes fertiles (pas d'ABRT)

Femmes infertile (ABRT)

Présence de MAI

Absence du MAI

Absence de MAI

Présence de MAI

SAPL → 421

8325 femmes

1\* ABRT → 349 femmes

LUPUS → 27 femmes

LUPUS → 121 femmes

2\* ABRT → 39 femmes

SAPL → 103 femmes

MC → 618 femmes

+2\*ABRT → 74 femmes

MC → 00 femmes

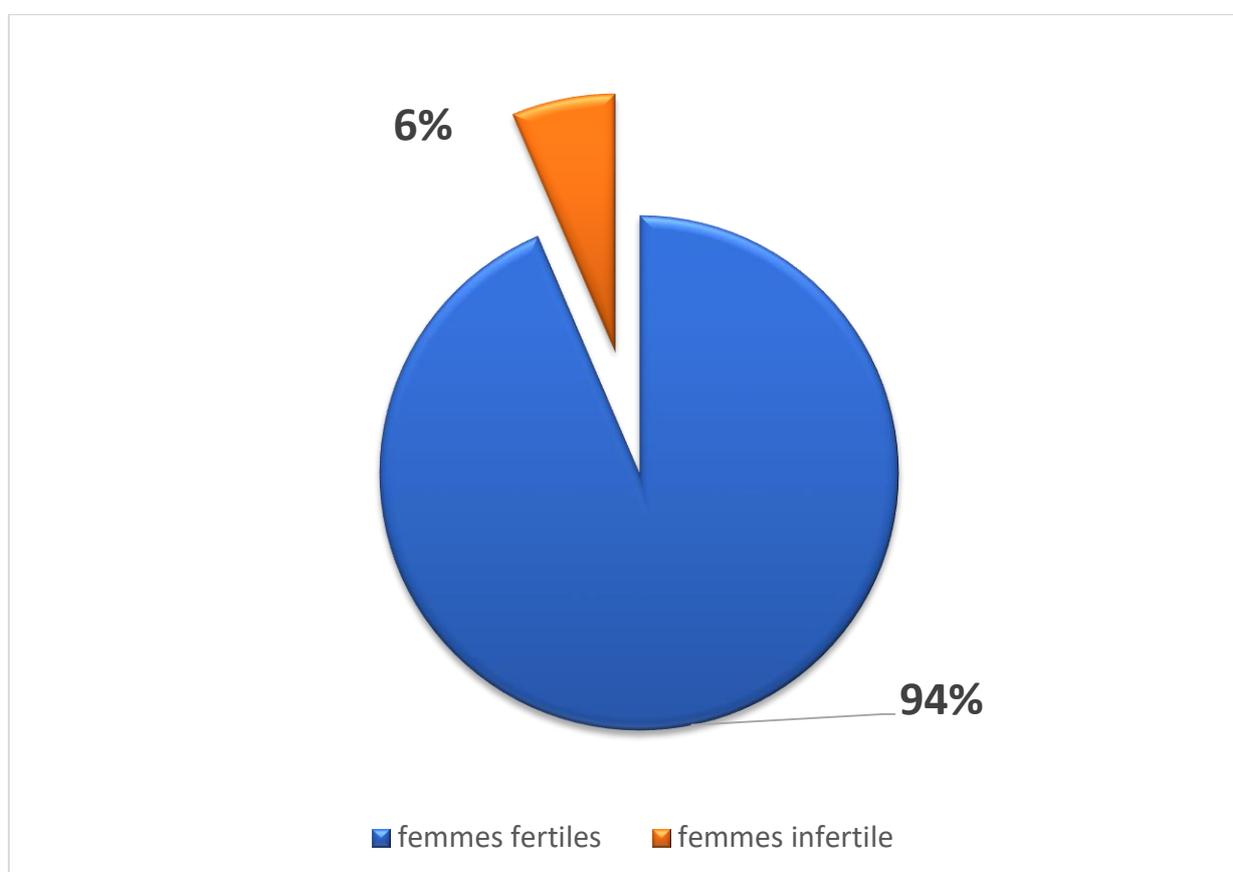
En faveur d'une MAI  
→ 11 femmes

**Figure 5 : répartition de la population**

**1-Population générale étudié :**

**1-1-données épidémiologique :**

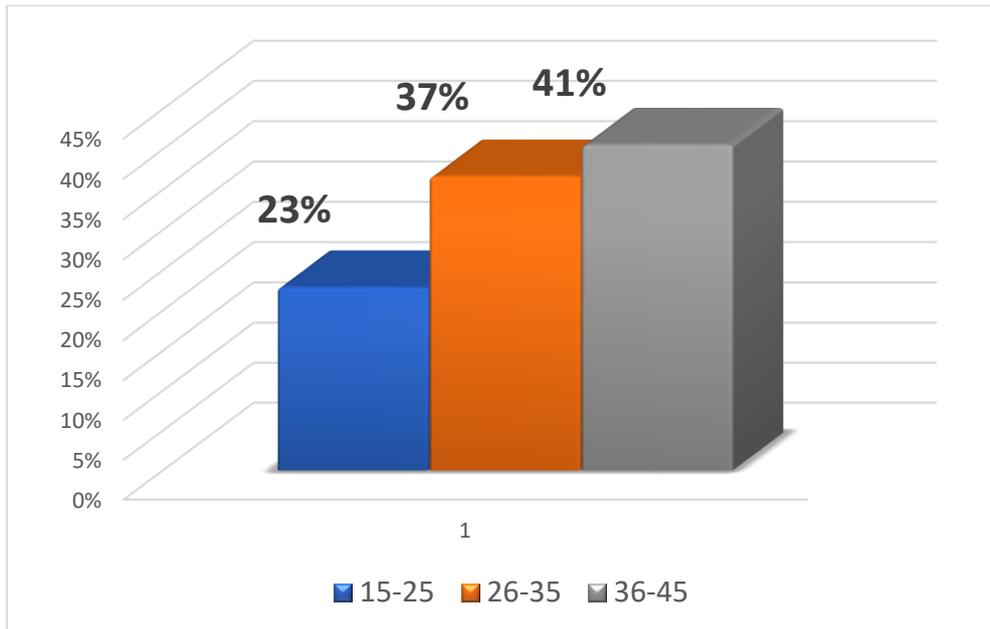
**1-1-1-répartition selon la fertilité :**



**Figure 6 : répartition des femmes selon la fertilité**

Parmi l'ensemble de 10 133 patientes dont les prélèvements sanguins étaient reçus au sein du laboratoire d'immunologie Unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida nous avons identifié 648 femmes (soit 6% de la population) qui présentent des problèmes d'infertilité, tandis que les 9 485 autres femmes (soit 94% de la population) sont considérées comme fertiles.

### **1-1-2-répartition selon l'âge :**



**Figure 7 : Répartition de la population selon les tranches d'âge**

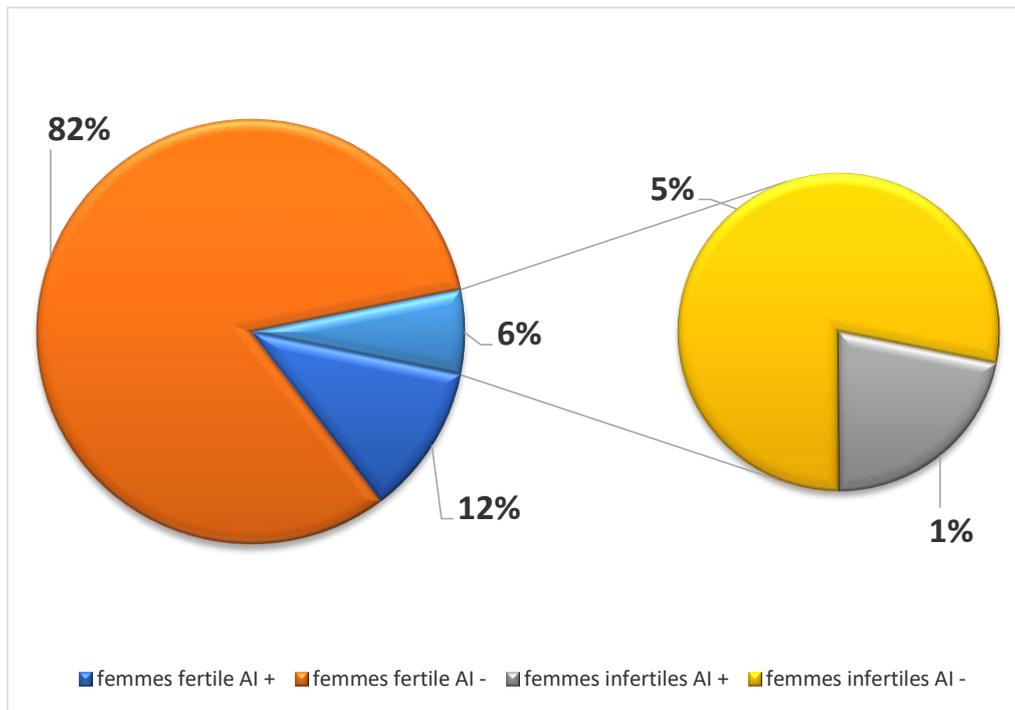
La tranche d'âge de 36 à 45 ans représente 41% de l'ensemble des patientes, tandis que les tranches d'âge 15-25 et 26-35 représentent 23% et 37% successivement

Il convient de souligner que la fertilité diminue avec l'avancement de l'âge, notamment chez les femmes où cela survient plus précocement. Cette problématique est amplifiée par l'augmentation du risque de fausse-couche associée à l'âge.

## **2- population fertiles et infertile :**

### **2-1-Données épidémiologique :**

#### **2-1-1- Evaluation de la fertilité et l'infertilité chez les personnes présentant des maladies auto-immunes positives et négatives**



**Figure 8: Evaluation de la fertilité et l'infertilité chez les personnes présentant des maladies auto-immunes positives et négatives**

Selon notre étude, 82% des femmes incluses dans l'étude étaient fertiles et appartenaient au groupe MAI-, tandis que 12% étaient fertiles et appartenaient au groupe MAI+. En revanche, 1% des femmes incluses dans l'étude étaient infertiles et appartenaient au groupe MAI+, et 5% étaient infertiles et appartenaient au groupe MAI-.

### **2-2-Données immuno- clinique :**

Sur les 10 133 cas étudiés, les résultats se présentent comme suit :

141 cas seulement présentaient à la fois un bilan immunologique (SAPL/ LES) positif (MAI+) et des fausses couches récurrentes (ABRT).

Alors que 507 cas avaient des fausses couches récurrentes (ABRT) mais un bilan immunologique (SAPL/LES/ MC) négatif (MAI-).

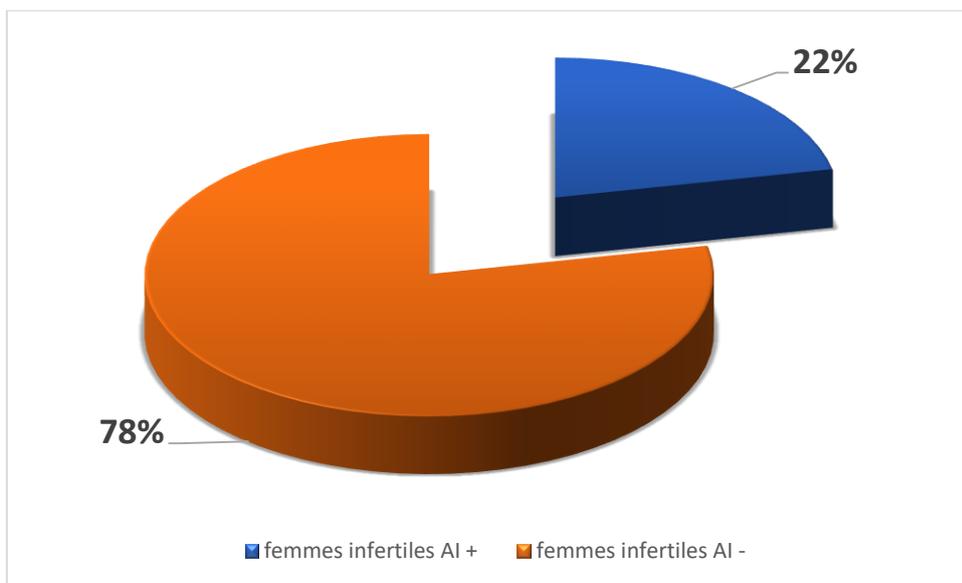
1 160 cas avaient un bilan immunologique (SAPL/ LES/ MC) positif (AI+) et ne présentaient pas de fausses couches récurrentes (ABRT).

Le 8325 cas restants n'ont pas présenter de fausses couches récurrentes (ABRT) et n'ont pas eu de résultats positifs dans leur bilan immunologique (SAPL, LES, MC) (MAI).

	AI	Positif	Négatif
ABRT			
Positif		141	507
Négatif		1160	8325

**Tableau 5 : répartition de la population générale selon les données immuno-clinique**

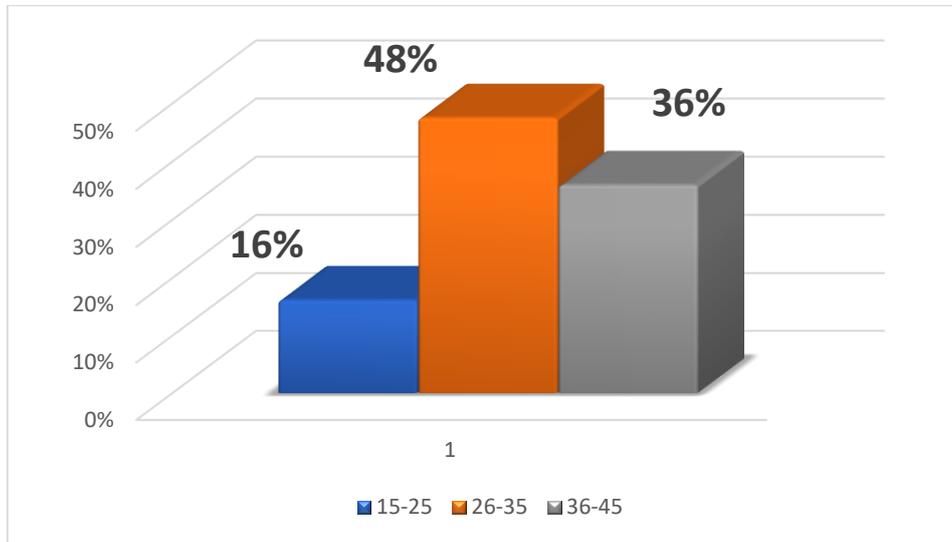
### **2-3- Répartition des femmes infertiles présentes "MAI+" et "MAI-"**



**Figure 9 : Répartition des femmes infertiles présentes "MAI+" et "MAI-"**

Parmi le groupe total de femmes infertiles, qui comptait 648 patientes, nous avons observé que 130 femmes infertiles (soit 22%) présentaient un bilan immunologique positif (AI+), tandis que 507 femmes infertiles (soit 78%) avaient un bilan immunologique négatif (AI-).

## **2-4-Répartition selon l'âge :**

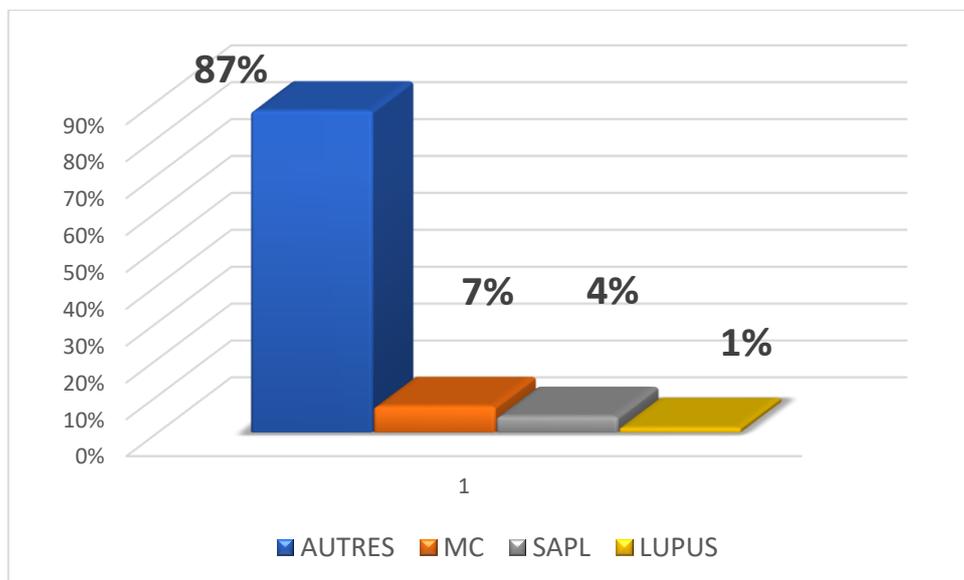


**Figure 10 :Répartition de la population infertiles selon l'age**

L'age moyen des femmes atteintes d'infertilité dans notre étude est de 30ans. On observe que 48% de ces femmes se situent dans la tranche d'âge de 26 à 35ans , 36% ont enter 36 et 45 ans, et 16% pnt entre 15 et 25ans

## **3-Association fertilité et Auto immunité :**

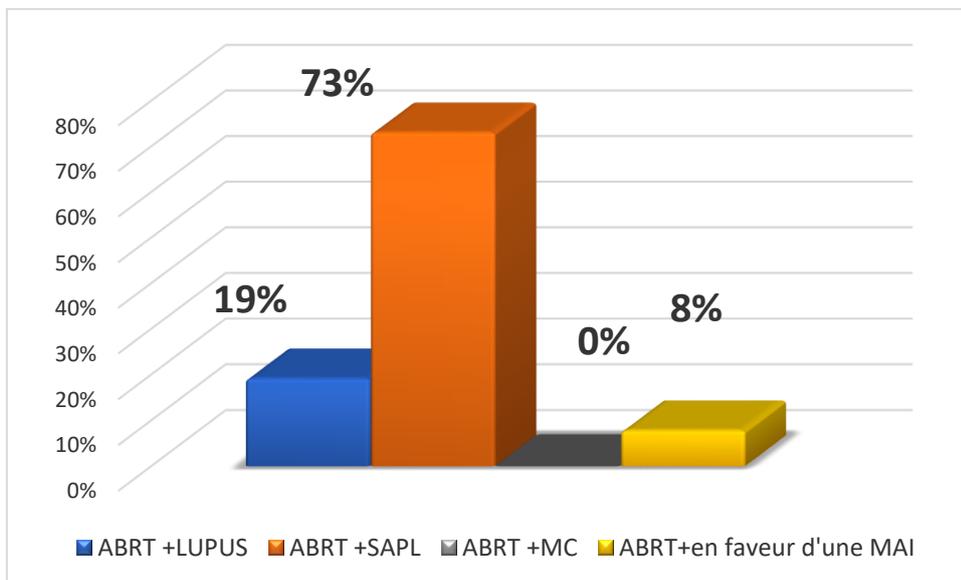
### **3-1-Répartition des femmes fertiles qui présentent des maladie auto immune :**



**Figure 11 : Répartition des femmes fertiles qui présentent des maladie auto immune**

Selon les cas recensés, parmi les femmes fertiles présentant des MAI, 4% des cas ont un bilan immunologique positif pour le SAPL, 1% des cas ont un bilan immunologique positif pour le LES, et 7% des cas ont un bilan immunologique positif pour la MC. Tandis que la majorité qui représente 87% était associée à d'autres maladies qui ne comprenaient pas le lupus, SAPL ou maladie cœliaque.

### **3-2- Répartition des femmes infertiles qui présentent des maladie auto immune selon la fréquence d'ABRT :**

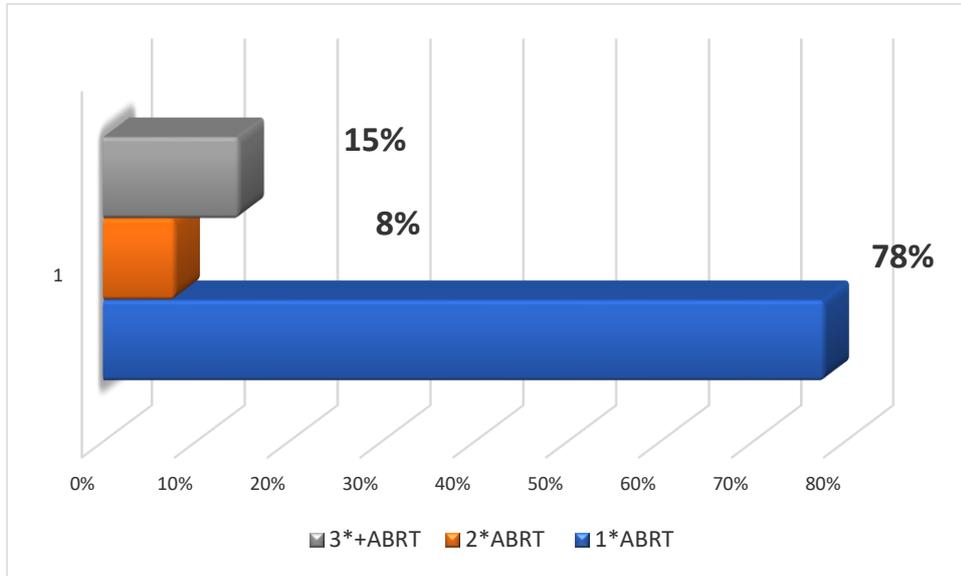


**Figure 12 :** Répartition des femmes infertiles qui présentent des maladie auto immune selon la fréquence d'ABRT.

Parmi les femmes infertiles présentant des MAI, 73% des cas ont un bilan immunologique positif pour le SAPL ont subi un ABRT ,19% des cas ont un bilan immunologique positif pour le LES et ont subi un ABRT.

Tandis qu'Aucun des cas n'a un bilan immunologique positif pour la MC a subi un ABRT et Les 8% restants des cas ont présenté des ABRT en faveur d'une maladie auto-immune.

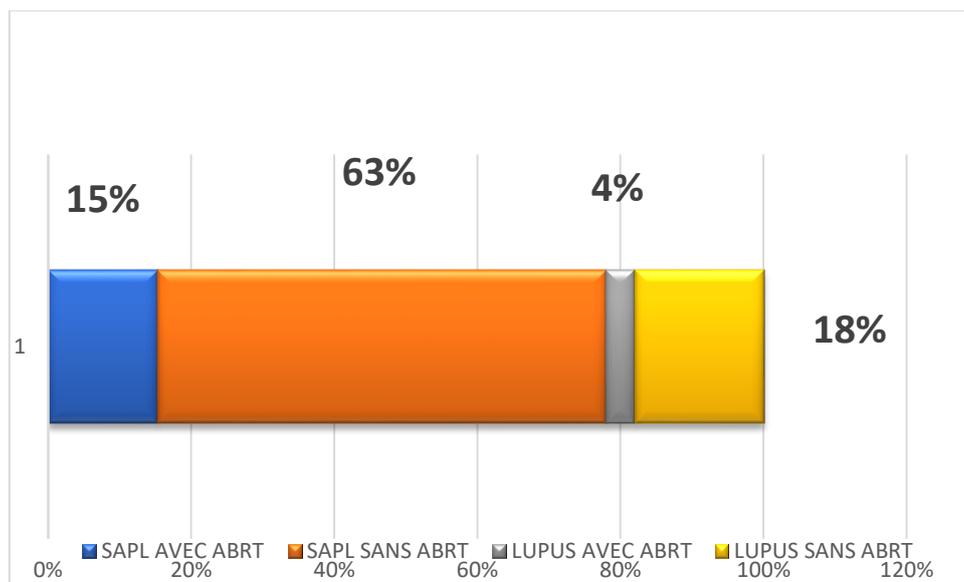
**3-4- Répartition des femmes infertiles qui ne présentent pas des maladie auto immune selon la fréquence d'ABRT :**



**Figure 13 : Répartition des femmes infertiles qui ne présentent pas des maladie auto selon la fréquence d'ABRT**

Parmi les patientes dont le bilan immunologique était négatif (MAI), 78% ont connu plus de trois ABRT, tandis que 15% ont subi un seul ABRT et 8% ont subi deux ABRT.

**3-4- Répartition des femmes atteinte des maladies auto immune selon la présence ou l'absence d'ABRT :**



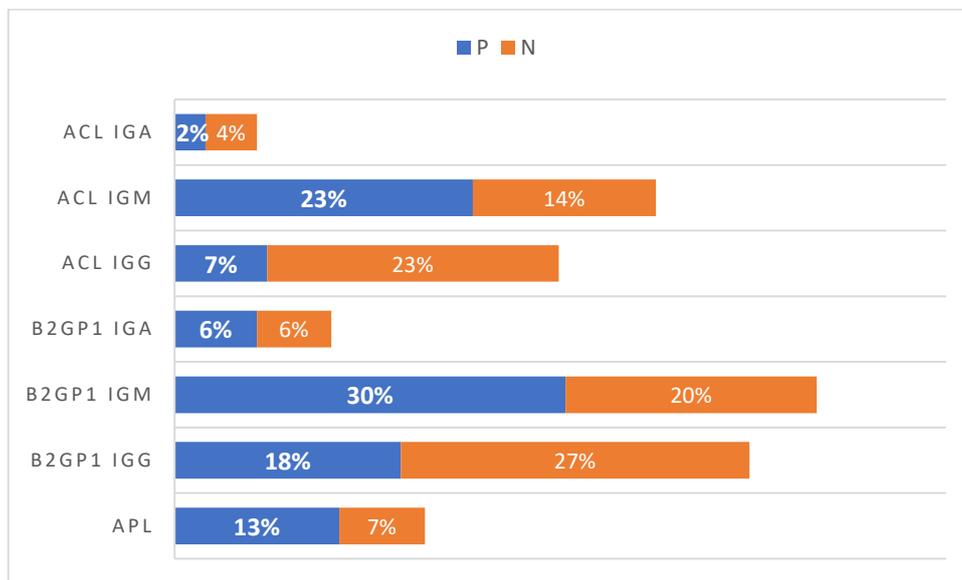
**Figure 14: Répartition des femmes atteinte des maladies auto immune selon la présence ou l'absence d'ABRT.**

Nos résultats ont révélé que, dans le groupe des patients atteints de SAPL, 63% des patientes n'avaient jamais connu d'ABRT, tandis que seulement 15% avaient des antécédents d'ABRT. En revanche, parmi les patientes atteintes de lupus, 18% n'avaient pas d'antécédents d'ABRT, comparé à seulement 4% avec des antécédents d'ABRT.

## **4-Données immunologiques :**

### **4-1-Répartition selon des anticorps spécifiques du SAPL et du LES**

#### **4-1-1-Répartition selon les anticorps spécifiques du syndrome des anti phospholipides (SAPL) :**



**Figure 15 : Répartition selon les anticorps spécifiques du syndrome des anti phospholipides (SAPL).**

Parmi les 103 cas de patientes infertiles atteintes de SAPL :

Les anticorps anti phospholipides ont été recherchés 31 fois et étaient positifs chez 13 % des patientes.

Les anticorps anti B2GP1 IgG ont été recherchés 83 fois et étaient positifs chez 18 % des patientes.

Les anticorps anti B2GP1 IgM ont été recherchés 82 fois et étaient positifs chez 30 % des patientes.

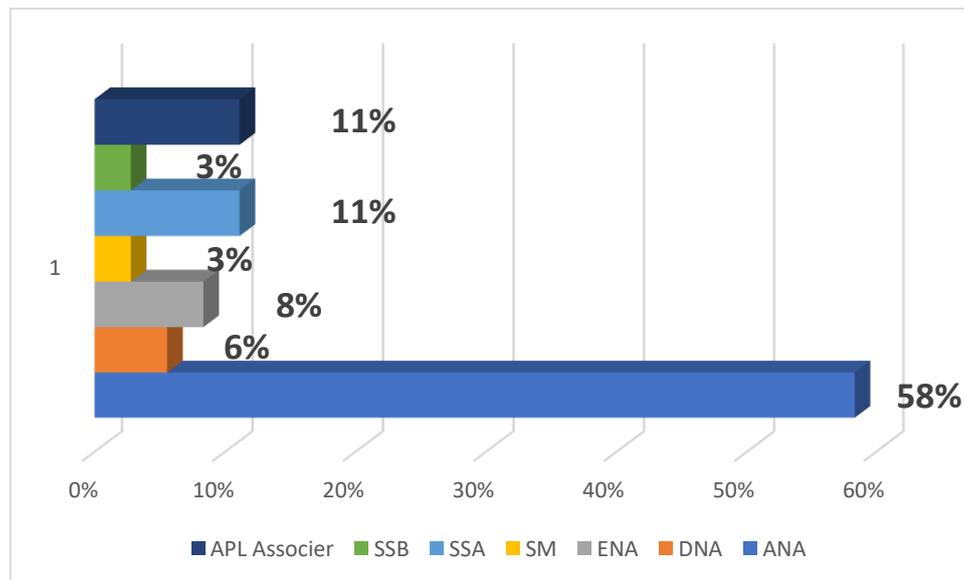
Les anticorps anti B2GP1 IgA ont été recherchés 21 fois et étaient positifs chez 6 % des patientes.

Les anticorps anti cardiolipine IgG ont été recherchés 60 fois et étaient positifs chez 7 % des patientes.

Les anticorps anti cardiolipine IgM ont été recherchés 61 fois et étaient positifs chez 23 patientes.

Les anticorps anti cardiolipine IgA ont été recherchés 12 fois et étaient positifs chez 2 % des patientes.

#### **4-1-2-Répartition selon les anticorps spécifique du LES :**



**Figure 16 : Répartition selon les anticorps spécifiques du lupus érythémateux systémique (LES)**

Parmi les 27 cas de patientes atteintes de lupus érythémateux systémique (LES) :

Les anticorps antinucléaires étaient positifs chez 58% des patientes.

Les anticorps anti-DNA étaient positifs chez 6% des patientes.

Les anticorps anti-ENA étaient positifs chez 8% des patientes.

Les anticorps anti-SM étaient positifs chez 3% des patientes.

Les anticorps anti-SSA étaient positifs chez 11% des patientes.

Les anticorps anti-SSB étaient positifs chez 3% des patientes.

Les anticorps antiphospholipides associés étaient positifs chez 11% des patientes.

## **6-Discussion :**

Le terme d'infertilité (infertility), couramment utilisé par les Anglo-Saxons, est de plus en plus utilisé chez nous aussi, il se réfère, au sens strict, aux fausses-couches à répétition. Le rôle des facteurs immunologiques dans les problèmes d'infertilité est controversé et difficile à diagnostiquer. Les maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique et le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL), sont souvent associées à un risque accru d'infertilité. L'auto-immunité peut perturber les différents systèmes de reproduction et avoir un impact direct ou indirect sur la fertilité.

Dans cette étude, nous avons entrepris de mettre à jour les données épidémiologiques sur les maladies auto-immunes et d'évaluer l'impact des pathologies dysimmunitaires sur les problèmes d'hypofertilité et de stérilité dans la population de la wilaya de Blida. Nous avons analysé les résultats de notre étude en les comparant à d'autres séries de cas et en tenant compte des informations issues de la littérature internationale. Nous avons examiné plusieurs paramètres, tels que les motifs de consultation, l'âge et les manifestations immuno-cliniques, dans le but de mieux comprendre la situation actuelle.

Nous avons effectué une exploration immunologique des profils en auto-anticorps chez les patientes présentant des ABRT. L'exploration immunologique s'avère être un outil précieux pour diagnostiquer les ABRT en se basant sur la présence de différents types d'auto-anticorps, pouvant être prédictifs ou spécifiques de la maladie. Par exemple, dans le cas du SAPL, les auto-anticorps anti-bêta-2-GPI et anticardiolipine sont significatifs, tandis que dans le cas du LES, les auto-anticorps ANA, Anti-ADNn et Anti-SM jouent un rôle important.

### **1.Répartition des femmes selon la fertilité :**

Parmi les 10133 patientes de notre population générale ; les femmes infertiles représentent 6% soit 648 femmes alors que les femmes fertiles représentent 94% soit 9485 femmes.

Dans notre étude basée sur des statistiques descriptives, nous avons identifié 4 groupes parmi les 10 133 femmes :

- Le groupe "Auto-immunité positive" (AI+) fertile : Ces femmes avaient des auto-anticorps détectés dans leur bilan sanguin, mais elles étaient fertiles. 1160 (12%)
- Le groupe "Auto-immunité négative" (AI-) fertile : Ces femmes avaient un bilan auto-immun négatif et étaient également fertiles. 8325 (85%)

- Le groupe "Auto-immunité positive" (AI+) infertile : Ces femmes présentaient des auto-anticorps dans leur bilan sanguin et rencontraient des problèmes de fertilité ainsi que des manifestations obstétricales. 141 (1%)
- Le groupe "Auto-immunité négative" (AI-) infertile : Ces femmes avaient un bilan auto-immun négatif, mais présentaient des problèmes de fertilité ainsi que des manifestations obstétricales 507 (5%).

Parmi l'ensemble de 10 133 patientes dont les prélèvements sanguins étaient reçus au sein du laboratoire d'immunologie Unité HASSIBA BEN BOUALI CHU Blida nous avons identifié 648 femmes (soit 6% de la population) qui présentent des problèmes d'infertilité, tandis que les 9 485 autres femmes (soit 94% de la population) sont considérées comme fertiles.

## **2-Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen des femmes atteintes d'infertilité dans notre étude est de 30 ans. Nous avons observé que l'âge de 48% d'entre elles est compris dans la tranche d'âge de 26 à 35 ans, 36% dans la tranche d'âge de 36 à 45 ans, et 16% dans la tranche d'âge de 15 à 25 ans

Il est important de noter que la fertilité diminue avec l'âge, en particulier chez les femmes. De plus, le risque de fausse-couche augmente avec l'âge, ce qui aggrave ce problème.

## **3- Évaluation de la fertilité et de l'infertilité chez les personnes présentant des maladies auto-immunes positives et négatives :**

Selon notre étude, 82% des femmes incluses dans l'étude étaient fertiles et appartenaient au groupe AI-, tandis que 12% étaient fertiles et appartenaient au groupe AI+. En revanche, 1% des femmes incluses dans l'étude étaient infertiles et appartenaient au groupe AI+, et 5% étaient infertiles et appartenaient au groupe AI

## **4- Répartition des femmes infertiles présentes "MAI+" et "MAI-"**

Dans notre étude, on a observé que 22 % des femmes du groupe "AI+" ont fait face à des avortements spontanés, tandis que ce pourcentage était de 78 % dans le groupe "AI-".

Une étude menée en France a révélé que 60,13 % des femmes appartenant au groupe "AI+" présentaient une anomalie d'implantation, contre 67 % dans le groupe "AI-", sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes [1]

## **5- Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen des femmes atteintes d'infertilité dans notre étude est de 30 ans. Nous avons observé que l'âge de 48% d'entre elles est compris dans la tranche d'âge de 26 à 35 ans, 36% dans la tranche d'âge de 36 à 45 ans, et 16% dans la tranche d'âge de 15 à 25 ans

Il est important de noter que la fertilité diminue avec l'âge, en particulier chez les femmes. De plus, le risque de fausse-couche augmente avec l'âge, ce qui aggrave ce problème.

## **6- Répartition des femmes fertiles qui présentent des maladie auto**

### **immune :**

Dans notre série Les résultats montrent que parmi les femmes fertiles présentant des MAI, 1% des cas ont un bilan immunologique positif pour le LES, 4% des cas ont un bilan immunologique positif pour le SAPL, et 7% des cas ont un bilan immunologique positif pour la MC. Les 87% restants des cas ont présenté d'autres maladies auto-immunes.

Une autre étude menée de professeur M. Tournaire en France a révélé que chez les patientes ayant une grossesse normale, le taux de Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) positifs est inférieur à 2%. [141].

Donc les deux études soulignent que le SAPL est relativement rare chez les femmes enceintes ayant une grossesse normale.

## **7- Répartition des femmes infertiles qui présentent des maladie auto**

### **immune selon la fréquence d'ABRT :**

Dans notre série Les résultats montrent que, parmi les femmes infertiles présentant des MAI, 73% des cas avec un bilan immunologique positif pour le SAPL ont subi un ABRT en outre, 19% des cas avec un bilan immunologique positif pour le LES et ont également subi un ABRT. Tandis qu'Aucun des cas avec un bilan immunologique positif pour la MC n'a subi un ABRT et Les 8% restants des cas ont présenté des ABRT en faveur d'une maladie auto-immune.

-D'autre part une autre étude faite par (N. Abisror, L. Mariozo, E. Esteve Valderde, C. De Moreuil, P. Billoir, D.E. Pleguezuelo Garrote, L. Carbillon, G. Kayem, M. Bornes, C. Johanet, P.R. Nicaise G. Urbanski, P. Zigon, H. Bezananary, K. Mayer Pickel, Y. Benhamou, O. Fain, J. Alijotas-Reig, A. Mekinian) de 187 patientes issues de 12 centres universitaires

européens (Italie, Autriche, Espagne, France), a révélé que parmi les patientes avaient au moins un critère clinique de SAPL 35 % de ces patientes ayant présenté au moins 3 ABRT (n=66), 32 % ayant un ABRT (n=60). [142].

-Et pour les patientes lupique une étude de (M. Kechida, R. Tbessi, S. Daada , A. Sassi , I. Chaabene, S. Hammami , R. Klii , I. Khochtali ) en Tunisie Sur 215 grossesses menées a recensé 57 avortements (prévalence=26,5 %) [143].

Ces résultats suggèrent que les femmes infertiles présentant des MAI, en particulier celles avec un bilan immunologique positif pour le SAPL ou le LES, sont à risque accru de subir des ABRT pendant leur grossesse.

-Et pour la maladie cœliaque il y a une étude de Achouri Badr, Benelbarhdadi Imane, Ajana Fatima Zahra, Essamri Wafae, Afifi Rajaa, Benazzouz Mustapha, Essaid Abdellah en Maroc menée sur une série de 173 patients atteints de maladie cœliaque suivis au sein du service des maladies de l'appareil digestif « Médecine C » du CHU Ibn Sina de Rabat, MAROC, sur une période de 17 ans (de 1995 à 2012) a révélé que 45 patientes présentaient des troubles de reproduction, dont des avortements spontanés dans 7 cas (soit 4% des cas étudiés). [144].

Donc dans ces études Les troubles de reproduction liées à la maladie cœliaque sont fréquents et variés. Car ces troubles sont réversibles sous régime sans gluten.

-Et finalement pour les MAI il y a une étude de (R. Mesfar, M. Kechida, S. Daadaa, I. Chaabene, R.Klii,

S.Hammami, I.Khochtali ) menée en Tunisie sur une série de 89 patientes suivies de 2010 à 2018 dans le service de médecine interne de Monastir pour une maladie auto-immune (MAI) confirmée et ayant eu une grossesse au cours de leur maladie a révélé que 38% de ces patientes présentaient des avortements spontanés à répétition (ABRT). [145].

## **8- Répartition des femmes infertiles qui ne présentent pas des maladie auto immune selon la fréquence d'ABRT :**

Dans notre série Les résultats montrent que parmi les patientes ayant un bilan immunologique négatif, la majorité (78%) ont subi un seul avortement (ABRT), tandis que 8% ont subi deux ABRT et 15% ont subi plus de trois ABRT.

Une autre étude de Antonette T. Dulay menée en France suggère que 15 à 20% des grossesses se terminent par un avortement spontané chaque année. Cependant, elle indique également que les cas d'ABRT, définis comme trois avortements spontanés consécutifs ou plus, concernent moins de 2% des femmes enceintes. Cette étude se concentre sur un groupe spécifique de patientes souffrant de problèmes immunitaires pouvant affecter la grossesse. [146].

Ces résultats suggèrent que les avortements spontanés sont plus fréquents dans la population générale de femmes enceintes en France que chez les patientes dans notre étude. Cependant, il est important de noter que les deux études portent sur des groupes différents de femmes et que d'autres facteurs peuvent également influencer le risque d'avortement.

En somme, les deux études fournissent des informations importantes sur l'expérience des femmes en matière d'avortement, mais elles se concentrent sur des populations différentes et ne peuvent pas être directement comparées.

### **9- Répartition des femmes atteinte des maladies auto immune selon la présence ou l'absence d'ABRT :**

Dans une analyse de population sur 141 286 accouchements en Floride, la positivité de la biologie APL augmentait significativement les complications obstétricales [93]. [95]

D'autres études ont montré que la stérilité primaire était associée à une prévalence plus élevée d'APL, estimée entre 24% et 42% [94]. Dans notre série, les femmes présentant un SAPL positif et des problèmes de fertilité représentaient 15% de la population générale

Pour le lupus Dans une autre étude parmi 385 patientes lupiques 19% ont des Complications obstétricales, [136]. Dans notre étude parmi 141 patientes lupique 18% avaient des Complications obstétricaux which means 4% de la population AI+ étaient infertile

### **10- Répartition selon les anticorps spécifiques du syndrome des anti phospholipides (SAPL) :**

Au Royaume Uni une étude cas-témoins de 144 patientes (dont 28 avec un antécédent de complication obstétricale liée au SAPL), la présence d'une triple positivité de la biologie antiphospholipides (anticorps anticardiolipine + anticorps anti-B2 GP1 + anticoagulant circulant) était associée au risque de morts fœtales [137].

L'anticoagulant circulant était présent dans 44 des 91 grossesses avec biologie APL (48 %).

Une autre par étude Ruffatti et al. Etaient conformes aux résultats où l'existence d'un anticoagulant circulant est un élément péjoratif. Au cours de 410 grossesses avec SAPL [138]. Une complication est survenue au cours de 57 grossesses (14 %).

Dans notre étude Les anticorps anti-B2gp1 étaient positifs chez 54% (68) des femmes, tandis que les anticorps anticardioline étaient positifs chez 32 % (41) des femmes.

Il n'y avait aucun lien entre le pronostic obstétrical et l'existence de taux élevés d'ACL ou d'anti2GP1 [139].

### **11- Répartition selon les anticorps spécifiques du lupus érythémateux systémique (LES) :**

Une étude menée au Maroc des patients diagnostiqués pour lupus systémiques entre 1990 et 2014 dans le service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat faite par L. Bouatba, H. Bachir, W. Ammouri, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek, à montrer que les femmes lupique représentaient 89.5 % des cas. Les anticorps anti-nucléaires sont présents dans 95 % des cas, les anti-ADN dans 73,4 %, les anti-Sm dans 16,6 % et les antiphospholipides dans 27,1 % [140].

Dans notre Série, les femmes lupiques infertiles représentent 4% (27femmes) de l'ensemble de la population étudiée. Les anticorps antinucléaire s étaient positifs chez 21 patientes (58%), les anticorps anti-DNA étaient positifs chez seulement 2 patientes (6%) en raison de LA PHASE DE Rémission OU SOUS TRT Les anticorps antiphospholipides étaient positifs chez 4 personnes (11%)

## **7.Résultat final :**

Lors de notre étude nous n'avons pu trouver de lien significatif entre le syndrome des antiphospholipides (SAPL) le lupus érythémateux systémique (LES) la maladie coéliquaue (MC) et l'infertilité chez les femmes concernées et nous a permis de constater que les résultats concernant la survenue des ABRT ne sont pas en corrélation avec ceux mentionnés dans la littérature. Cette divergence peut être expliquée par la taille réduite de notre population d'étude, ainsi que par le fait que notre étude était menée à l'échelle régionale.

Cependant, la présence de ces anticorps ne suffit pas à expliquer entièrement la situation, car on les retrouve également chez des personnes qui ne développeront jamais le syndrome, c'est-à-dire celles qui n'auront jamais de complications thrombotiques ou de problèmes lors des grossesses.

Des manifestations cliniques évocatrices d'un SAPL obstétrical peuvent être observées en l'absence de résultats positifs aux tests biologiques des antiphospholipides. La possibilité d'un SAPL séronégatif doit alors être envisagée et un traitement approprié proposé.

Il est important de souligner que le diagnostic de l'origine des ABRT ne repose pas exclusivement sur des critères immunologiques. Il est nécessaire d'associer ces critères à d'autres éléments cliniques radiologiques, biologiques et parfois histologiques afin d'établir un diagnostic précis de la pathologie en question. Malheureusement, ces données complémentaires n'étaient pas disponibles dans notre unité de recherche.

Par conséquent, pour parvenir à un diagnostic certain de ces pathologies, une collaboration éventuelle entre cliniciens et biologistes (immunologistes) est nécessaire

Cette approche multidisciplinaire permettra de mieux comprendre et diagnostiquer les pathologies dysimmunitaires responsables des problèmes d'hypofertilité et de stérilité, et de mettre en place des stratégies de prise en charge adaptées pour les patients concernés.

## **8-Conclusion :**

Ces pathologies auto-immunes, le syndrome des antiphospholipides (SAPL), le lupus érythémateux systémique (LES) et la maladie cœliaque, peuvent avoir un impact sur la fertilité des individus qui en sont atteints. Le SAPL est connu pour provoquer des problèmes de coagulation qui peuvent entraîner des complications au niveau du placenta et compromettre la viabilité de la grossesse. Le LES, quant à lui, peut entraîner des dysfonctionnements hormonaux et des anomalies de l'ovulation chez les femmes, ainsi que des altérations de la qualité du sperme chez les hommes. En ce qui concerne la maladie cœliaque, une intolérance au gluten, elle peut perturber l'absorption des nutriments essentiels, ce qui peut affecter la fertilité chez les femmes et les hommes.

Il est donc important de prendre en compte ces pathologies auto-immunes lors de l'évaluation des problèmes d'hypofertilité ou de stérilité, et de mettre en place des stratégies de gestion spécifiques adaptées à chaque condition médicale. Une prise en charge médicale appropriée et une collaboration entre les spécialistes en fertilité et les médecins traitant ces maladies auto-immunes sont essentielles pour améliorer les chances de conception et de grossesse réussies chez les patients atteints de SAPL, de LES ou de maladie cœliaque.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] : Chloé Wackenheim, Pascale Hoffman, Chantal Dumestre-pérard, Laurence Bouillet, Nadia Alfaïdy, Alban Deroux Prévalence et caractéristiques de l'auto-immunité sérique chez les patientes suivies pour infertilité au CHU de Grenoble
- [2] : N Dragin et coll., Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. J Clin Invest (2016) ;126(4):1525-37. Maladie auto-immune INSERM.
- [3] : O. Blétry, V. Molina, A. Somogyi .a Surveillance biologique des pathologies auto-immunes pendant la grossesse
- [4] : Andrea Rodrigo, Marta Barranquero Gomez, Dr Rut Gomez de Segura, Zaira Salvador, Que sont les maladies auto-immunes? Quel impact ont-elles sur la fertilité
- [5] : Andrea Rodrigo, Marta Barranquero Gomez, Dr Rut Gomez de Segura, Zaira Salvador Maladies auto-immunes : comment affectent-elles la fertilité et la grossesse ?
- [6] : Professeur Samir HAMAMAH, Madame Salomé BERLIOUX, Rapport sur les causes d'infertilité, Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité, Février 2022
- [7] : Hydrosalpinx et AMP - Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale CNGOF. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2007 ;34(5) :513.,7=i
- [8] : Fiche maladie : Hydrosalpinx - Hematosalpinx - Pyosalpinx. Radeos.org. [hydrosalpinxhematosalpinx-pyosalpinx\\_1313.html](http://hydrosalpinxhematosalpinx-pyosalpinx_1313.html)
- [9] : Campus National de Gynécologie Obstétrique TICEM – UMVF Infections génitales de la femme : Salpingites Item 88 - Module 7 CNGOF MAJ : 2006
- [10] : Lansac J, Marret H, Peron A. Gynecologie pour le praticien. 2018
- [11] : Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches Salle de presse | Inserm. 2019
- [12] : Bassot K, Graesslin O. Fibromes et infertilité : traitement médical des fibromes et infertilité. Réalités en Gynecol Obstet. 2008 sept ; 132 : 17-22.

- [13] : Fernandez, Grynberg, Landowski. Faisons le point sur les synechies uterine, de la prevention a la prise en charge
- [14] : Ben Afia M. La tuberculose génitale chez la femme : aspect anatomoclinique à propos de 37 cas. J/Thèse 2000 Monastir
- [15] : Dewailly D. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Letombe B, Jonard S, Robin G, editeurs. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson ; 2019.
- [16] : Robert W. HYPERLINK "<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/authors/rebar-robert>"Rebar , MD, Western Michigan University Homer Stryker M.D. School of Medicine Revue/Révision complète oct. 2022
- [17] : JoAnn HYPERLINK "<https://www.msmanuals.com/fr/professional/authors/pinkerton-joann>" V. Pinkerton , MD, University of Virginia Health System Examen médical janv. 2023
- [18] : Multigner L, Binart N. Infertilité - Des difficultés à concevoir d'origines Multiples - Inserm. Inserm - La science pour la santé. 2019
- [19] : 1. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, et al (1990) Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature 348 (6300) :448–50
- [20]: Lipkin SM, Moens PB, Wang V, et al (2002) Meiotic arrest and aneuploidy in MLH3-deficient mice. Nat Genet 31(4):385–90
- [21] : Christensen GL, Ivanov IP, Atkins JF, et al (2005) Screening the SPO11 and EIF5A2 genes in a population of infertile men. Fertil Steril 84(3) :758–60
- [22] : Bolor H, Mori T, Nishiyama S, et al (2009) Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. Am J Hum Genet 84(1) :14–20
- [23] : Hardelin JP, Levilliers J, Blanchard S, et al (1993) Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. Hum Mol Genet 2(4) :373–7
- [24] : de Roux N, Young J, Misrahi M, et al (1997) A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. N Engl J Med 337(22) :1597–602

- [25] : Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al (2002) Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 111(3) :328–33
- [26] : Gekas J, Thepot F, Turleau C, et al (2001) Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI : an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 16(1) :82–90
- [27] : Gabriel-Robez O, Ratomponirina C, Dutrillaux B, et al (1986) Meiotic association between the XY chromosomes and the autosomal quadrivalent of a reciprocal translocation in two infertile men, 46, XY, t (19 ;22) and 46, XY, t (17 ;21). *Cytogenet Cell Genet* 43(3–4) :154–60
- [28] : Leng M, Li G, Zhong L, et al (2009) Abnormal synapses and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t (1 ;21). *Fertil Steril* 91(4) :1293 e17–e22
- [29] : Rizzolio F, Bione S, Sala C, et al (2006) Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Hum Reprod* 21(6) :1477–83
- [30] : Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, et al (2000) Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9):3365–9
- [31] : Greb RR, Behre HM, Simoni M (2005) Pharmacogenetics in ovarian stimulation – current concepts and future option. *Reprod Biomed Online* 11(5) :589–600
- [32] : Shimoda C, Koh E, Yamamoto K, et al (2009) Single nucleotide polymorphism analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in Japanese with male infertility : identification of codon combination with heterozygous variations of the two discrete FSH receptor gene. *Endocr J* 56(7) :859–65
- [33] : OMS le rapport State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012
- [34] : Santé reproductive et perturbateurs endocriniens. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2018 ;22–23.
- [35] : INSERM - Perturbateurs endocriniens. *Inserm - La science pour la sante*. 2020

- [36]: Demeneix B, Slama R, Endocrine Disruptors : from Scientific Evidence to Human Health Protection, Study requested by the PETI committee, European Parliament, 2019.
- [37]: Expertise collective INSERM. Ethers de glycol. Quels risques pour la santé. Tolbiac: Les Editions INSERM,; 232p
- [38] : Massányi, Peter, Martin Massányi, Roberto Madeddu, Robert Stawarz, et Norbert Lukáč. « Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs ». *Toxics* 8, no 4 (29 octobre 2020) : 94.
- [39] : Bhardwaj, Jitender K., Aakansha Paliwal, et Priyanka Saraf. « Effects of Heavy Metals on Reproduction Owing to Infertility ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 35, no 8 (août 2021).
- [40] : Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment : à review. *Human Reproduction Update* 2007 ;13 :209–23
- [41] : Sarokhani M, Veisani Y, Mohamadi A et al. Association between cigarette smoking behavior and infertility in women : à case-control study. *Biomed Res Ther.* 2017 ;4(10) :1705-1715. Doi :10.15419/bmrat. v4i10.376
- [42] : Polen KN, Sandhu PK, Honein MA, et al. Knowledge and attitudes of adults towards smoking in pregnancy: results from the HealthStyles© 2008 survey. *Matern Child Health J.* 2015 ;19(1) :144-54. doi:10.1007/s10995-014-1505-0
- [43] : Emanuele MA, Emanuele N. Alcohol and the male reproductive system. *Alco-hol Res Health* 2001 ;25(4) :282–7.
- [44] : Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility : the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology* 2016 ;4(4) :648–61.
- [45] : Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health : taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013.
- [46] : . de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2020.

- [47] : Battista N, Rapino C, Di Tommaso M, Bari M, Pasquariello N, Maccarrone M. Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008 ;286 : S17–23..
- [48]: Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2020.
- [49]: Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, et al. Toxiques, mode de vie, environnement : quels impacts sur la fertilité masculine *Gynecologie Obstetrique Fertil Senologie*. 2018;46(1):47-56.
- [50]: Dewailly D. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Letombe B, Jonard S, Robin G, éditeurs. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2019.
- [51]: Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online* 2015;30(1):14–27.
- [52]: Kim B, Park K, Rhee K. Heat stress response of male germ cells. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(15):2623–36.
- [53]: Mieusset R, Bengoudifa B, Bujan L. Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl* 2007;28(1):170–5.
- [54]: Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol*. (2018) 218:379–89. 10.1016/j.ajog.2017.08.010
- [55]: Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, et al. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2018;33:1063-1070.
- [56]: Hatch EE, Wesselink AK, Hahn KA, et al. Intake of Sugar-sweetened Beverages and Fecundability in a North American Preconception Cohort. *Epidemiology*. 2018;29:369-378.
- [57]: Sun H, Lin Y, Lin D, et al. Mediterranean diet improves embryo yield in IVF: a prospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17:73.
- [58]: Salas-Huetos A, Bullo M, Salas-Salvado J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* (2017) 23:371–89. 10.1093/humupd/dmx006

- [59]: WHO Consultation on Obesity . Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2000. pp. 1–253
- [60]: . Skoracka K., Eder P., Łykowska-Szuber L., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)Fertility—Underestimated Factors. *J. Clin. Med.* 2020;9:1400. doi: 10.3390/jcm9051400.
- [61]: Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as Disruptor of the Female Fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z.
- [62]: Boutari C., Pappas P.D., Mintziori G., Nigdelis M.P., Athanasiadis L., Goulis D.G., Mantzoros C.S. The Effect of Underweight on Female and Male Reproduction. *Metabolism.* 2020;107:154229. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154229.
- [63]: Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as Disruptor of the Female Fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z.
- [64]: Guo D., Xu M., Zhou Q., Wu C., Ju R., Dai J., Arora G. Low Body Mass Index Is a Risk Factor for Semen Quality A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Medicine.* 2019;98:e16677
- [65]: Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A., Willett W.C. Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. *Obstet. Gynecol.* 2007;110:1050–1058. doi: 10.1097/01.AOG.0000287293.25465.e1
- [66]: Leisegang K., Sengupta P., Agarwal A., Henkel R. Obesity and Male Infertility: Mechanisms and Management. *Andrologia.* 2021;53:e13617. doi: 10.1111/and.13617
- [67]: the European CREAThE network. *AIDS* 2007 ; 21 : 1909-14. 24. Dulioust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 2112-8.
- [68]: Bujan L, Sergerie M, Moinard N, et al. Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1 infected patients under antiretroviral treatment. *J Androl* 2007 ; 28 : 444-52. 26. van Leeuwen E, Wit FW, Repping S, et al. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS* 2008 ; 22 : 637-4

- [69]: Coll O, Lopez M, Vidal R et al. : Fertility assesment in non infertile HIV-infected women and their partners. *Reprod Biomed Online* 2007 ; 14 : 488-94
- [70]: Kalu E, Wood R, Vourliotis M, Gilling-Smith C : Fertility needs and funding in couples with blood-borne viral infection. *HIV Med* 2010 ; 11 : 90-3
- [71]: Gray RH, Wawer MJ, Serwadda D et al. : Population based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. *Lancet* 1998 ; 351 : 98-103
- [72]: D'Ubaldo C, Pezzotti P, Rezza G, Branca M, Ippolito G : Association between HIV-1 infection and miscarriage : a retrospective study. *AIDS* 1998 ; 12 : 1087-93
- [73]: López S, Coll O, Durban M et al. : Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women. *Antivir Ther* 2008 ; 13 : 833-8
- [74]: Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E et al. : Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 1325-7
- [75]: Massad LM, Evans CT, Minkoff H et al. : Effects of HIV infection and its treatment on self-reported menstrual abnormalities in women. *Journal of Women's Health* 2006 ; 15 : 591-8
- [76]: WHO. Report on Global Sexually Transmitted Infection Surveillance Switzerland. Geneva: WHO Document Production Services; 2015.
- [77]: Singh AE, R B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):187–209.
- [78]: Clement Okeke, Hicks. Treatment of syphilis: a systematic review. *J Am Med Assoc.* 2014;312(18).
- [79]: Olokoba AB, Danburam A, Desalu OO, et al. Syphilis in pregnant Nigerian women: is it still necessary to screen? *Eur J Sci Res.* 2009;29(3).
- [80]: Kuznik A, Habib AG, Manabe YC, Lamorde M. Estimating the public health burden associated with adverse pregnancy outcomes resulting from syphilis infection across 43 countries in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis.* 2015;42(7):369.

[81]: Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. *Lancet Global Health*. 2016;4(8):e525–e533

[82]: Price MJ, Ades AE, Soldan K, et al. The natural history of *Chlamydia trachomatis* infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health Technol Assess*. 2016;20:1–250.

[83]: Rekart ML, Gilbert M, Meza R, et al. Chlamydia public health programs and the epidemiology of pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy. *J Infect Dis*. 2012;207:30–8.

[84]: Moore MS, Golden MR, Scholes D, Kerani RP. Assessing Trends in Chlamydia Positivity and Gonorrhea Incidence and Their Associations With the Incidence of Pelvic Inflammatory Disease and Ectopic Pregnancy in Washington State, 1988–2010. *Sex Transm Dis*. 2015;43:2–8.

[85]: P. Merviel (Professeur des Universités, praticien hospitalier) \*, S. Lanta (Chef de clinique-assistant), G. Allier (Chef de clinique-assistant), O. Gagneur (Praticien hospitalier), S. Najas (Praticien hospitalier), A. Nasreddine (Praticien hospitalier), H. Campy (Praticien hospitalier), P. Verhoest (Praticien hospitalier), P. Naepels (Praticien hospitalier), J. Gondry (Professeur des Universités, praticien hospitalier), J.-C. Boulanger (Professeur des Universités, praticien hospitalier) Avortements spontanés à répétition Recurrent miscarriage

[86] : Société Française de Rhumatologie une maladie auto immune c'est quoi ?

[87] : N. Gensous a,b, L. Doassans-Combya, E. Lazaro b,c, P. Duffaua,\*,b Lupus érythémateux systémique et contraception : revue systématique de la littérature

[88] : A. Mathiana,b,\*,c, L. Arnauda,b,c, Z. Amouraa,b,c Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014

[89] : B. LEMHABA, M. Mohamed Lemine , N. A K Mohamed Zeine, K.Saoud, N.Mamouni, S.ERRARHAY, C.BOUCHEKHI,A.BANANI Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Pregnancy: Focus with 2 Clinical Cases

[90] : Véronique Le Guern<sup>1</sup> , Emmanuelle Pannier<sup>2</sup> , François Goffinet<sup>2</sup> lupus érythémateux systémique et grossesse

[91] : François-Xavier, Charles LAPEBIE Grossesse et auto-immunité : expérience monocentrique de 2002 à 2012, intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire

[92] : Nathalie Morel, Véronique Le Guern et Nathalie Costedoat-Chalumeau, Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Maladies Systémiques Rares, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris (mai 2014) ANTIPHOSPHOLIPIDES SYNDROME DES SAPL société national française de médecine interne

[93] : L. Arnauda,<sup>b</sup>, A. Mathiana,<sup>b,c</sup>, D. Le Thi Huonga, N. Costedoat-Chalumeau,<sup>a,c</sup>, Z. Amouraa,<sup>\*,b,c</sup> Syndrome des antiphospholipides et grossesse

[94] :Véronique Le Guern<sup>1</sup>, François Goffinet<sup>2</sup> Grossesse et anticorps antiphospholipides

[95] : N. Costedoat-Chalumeau<sup>a,\*</sup>, G. Guettrot-Imbert <sup>b</sup>, V. Leguern<sup>c</sup>, G. Lerouxa, D. Le Thi Huonga,<sup>B</sup>. Wechsler <sup>a</sup>, N. Morel <sup>a</sup>, D. Vauthier-Brouzes <sup>d</sup>, M. Dommergues <sup>d</sup>, A. Cornet <sup>e</sup>, O. Aumaître <sup>b</sup>,O. Pourratf, J.-C. Piettea, J. Nizarad<sup>d</sup> Grossesse et syndrome des antiphospholipides Pregnancy and antiphospholipid syndrome

[96] : Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:843–51.

[97] : Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136-60.

[98] : Faridi RM, Das V, Tripathi G, Talwar S, Parveen F, Agrawal S. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. Hum Reprod. 2009;24:1758–64.

[99] : Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA

[100] : T. Kelemu et al. Polymorphism in killer cell immunoglobulin-like receptors and human leukocyte antigen-c and predisposition to preeclampsia in Ethiopian pregnant women population J Reprod Immunol (2020)

- [101] : Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, et al. Les combinaisons de gènes maternels KIR et fœtaux HLA-C influencent le risque de prééclampsie et le succès de la reproduction. *J Exp Med* 2004 ; 200 : 957–65.
- [102] : Redman CW, Sargent IL. Dernières avancées dans la compréhension de la prééclampsie. *Sciences* 2005; 308 : 1592
- [103] : Clark DA, Chaouat G, Wong K, Gorczynski RM, Kinsky R. Tolerance mechanisms in pregnancy. A reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:93–103
- [104]: Eurofins Biomnis Ac anti-spermatozoïdes (ACAS) Recherche directe (MAR test) et indirecte d'Ac anti-spermatozoïdes
- [105]: R. Frydman Infertilité d'origine Immunologique
- [106]: G. Guettrot-Imbert a, V. Le Guernb, N. Morel b, D. Vauthier c, V. Tsatsaris d, E. Pannier d, J.-C. Piettee, N. Costedoat-Chalumeaub, Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse
- [107]: Gaëlle Guettrot- Imbert, Nathalie Costedoat- Chalumeau Comment gérer 15 la grossesse et l'allaitement d'une patiente lupique et/ou ayant un syndrome des antiphospholipides
- [108]: S. Bellakhal \*, L. Ben Hassine, E. Cherif, I. Boukhris, S. Azzabi, Z. Kaouache,C. Kooli, N. Khalfallah Lupus et grossesse : expérience d'un service de médecine interne à propos de 26 cas et revue de la littérature
- [109]: B. LEMHABA, M. Mohamed Lemine , N. A K Mohamed Zeine, K.Saoud, N.Mamouni, S.ERRARHAY, C.BOUCHIKHI,A.BANANI Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Pregnancy: Focus with 2 Clinical Cases
- [110]: Justine Hugon-Rodin Maladies auto-immunes et fertilité
- [111]: Lahteenamki I, et al. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995;10:2824—8.
- [112]: Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier, Francine Proulx Lupus érythémateux systémique et grossesse 14

- [113]: C. Richez<sup>1,2</sup>, A. Molto<sup>3,4</sup>, E. Lazaro<sup>2,5</sup> Hypofertilité et maladies auto-immunes Systémiques Subfertility in systemic autoimmune diseases
- [114]: Laurent Arnaud Actualité du traitement du lupus en 2022
- [115]: Eurofins Biomnis Ac anti-spermatozoïdes (ACAS) Recherche directe (MAR test) et indirecte d'Ac anti-spermatozoïdes
- [116]: R. Frydman Infertilité d'origine Immunologique
- [117]: Meinertz H, Linnet L, Fogh-Andersen P, et al. Antisperm antibodies and fertility after vasovasostomy: a follow-up study of 216 men. *Fertil Steril* 1990;54:315—21.
- [118]: Jager S, Kremer J, Kuiken J, Mulder I. The significance of the Fc part of anti spermatozoal antibodies for the shaking phenomenon in the sperm-cervical mucus contact test. *Fertil Steril* 1981;36:792—7.
- [119]: Tsukui S, Noda Y, Yano J, Fukuda A, Mori T. Inhibition of sperm penetration through human zona pellucida by antisperm antibodies. *Fertil Steril* 1986;46:92—6.
- [120]: Naz RK. Effects of antisperm antibodies on early cleavage of fertilized ova. *Biol Reprod* 1992;46:130—9.
- [121]: C. Chouxa<sup>a,\*</sup>, M. Cavalieri<sup>a</sup>, J. Barberet<sup>b</sup>, M. Samson<sup>c</sup>, B. Bonnotte<sup>c</sup>, P. Fauque<sup>b</sup>, P. Sagot<sup>a</sup> Traitements immunosuppresseurs et préservation de la fertilité : indications et modalités pratiques
- [122]: O. Fain Implications des pathologies auto-immunes sur la fertilité et l'aide médicale à la procréation
- [123]: Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12(1): 37-9. PubMed | Google Scholar
- [124]: Eliakim R, Sherer DM. Celiac Disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 51(1): 3-7. PubMed | Google Scholar
- [125]: Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:219—23.

[126]: Sjoberg K, Wassmuth R, Reichstetter S, et al. Gliadin antibodies in adult insulin-dependent diabetes – autoimmune and immunogenetic correlates. *Autoimmunity* 2000;32:217–28.

[127]: Ventura A, Magazzu G, Greco L, SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117: 297–303

[128]: De Muylder X, et al. La stérilité d'origine immunologique. *Can Med Assoc J* 2002;130:591—602.

[129]: Du Le Thi Huong \*, Bertrand Wechsler Service de médecine interne (Pr Piette), groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France  
Maladies systémiques pendant la grossesse

[130] : Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse*. 2009 ;5:823–31

[131] : Bertrand, S., & Dussol, B. (2016). Techniques d'immunofluorescence : principes et applications. *Annales de biologie clinique*, 74(6), 685-701.

- [132] : Meroni, P. L., Bizzaro, N., Cavazzana, I., Borghi, M. O., & Tincani, A. (2014). HEp-2 cells: origin, characteristics and use as a substrate for testing ANA sera. *Journal of Autoimmunity*, 51, 1-6.
- [133] : Engvall, E., & Perlmann, P. (2015). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Methods in Molecular Biology*, 1318, 1-14
- [134] : Kinnunen, M. (2009). *Turbidimetric and Laser Diffraction Measurement Methods for Determination of Particle Size Distribution*. Tampere University of Technology. Retrieved
- [135] : Bruno Imthurna, Estilla Maurer-Majorb, Ruth Stillera Stérilité/infertilité –étiologies et investigations
- [136] : Nathalie Costedoat-Chalumeau Fertilité et grossesse et maladies auto-immunes
- [137] : Christopher Anthony O’Callaghan Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement
- [138] : R. Frydman Infertilité d'origine Immunologique
- [139] : Eurofins Biomnis Ac anti-spermatozoïdes (ACAS) Recherche directe (MAR test) et indirecte d’Ac anti-spermatozoïdes
- [140] : Omar Laghzaoui1, & Impact des maladies immunitaires sur la grossesse, expérience du Service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail
- [141] : Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique\_ TOME XXIV publié le 30.11.2000
- [142] : em-consulte. Article 1334606 sapl-seronegatif-obstetrical%C2%A0-caracteristiques, 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.
- [143] : em-consulte.article 1525004 prevalence-des-avortements-chez-les-lupiques 2022 Publié par Elsevier Masson SAS.
- [144] : snfge. orgco ntent maladie-coeliaque-et-troubles-de-reproduction
- [145] : em-consulte,article 1260710 grossesse-et-maladies-auto-immunes,2018 Publié par Elsevier Masson SAS.
- [146] : Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al: Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: Prospective register based study. *BMJ* 364:l869, 2019. doi: 10.1136/bmj.l869

## **ANNEXE**

**ANNEXE 1** : Appareillage et matériel et kits.

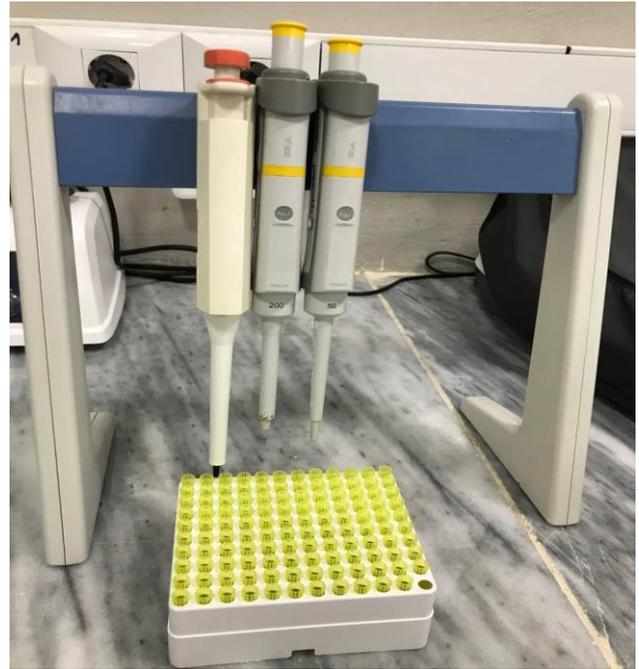
**ANNEXE 2** : Protocole.

**ANNEXE 3** : Fiche de renseignement.

## **ANNEXE 1 : Appareillage et matériel et kit.**



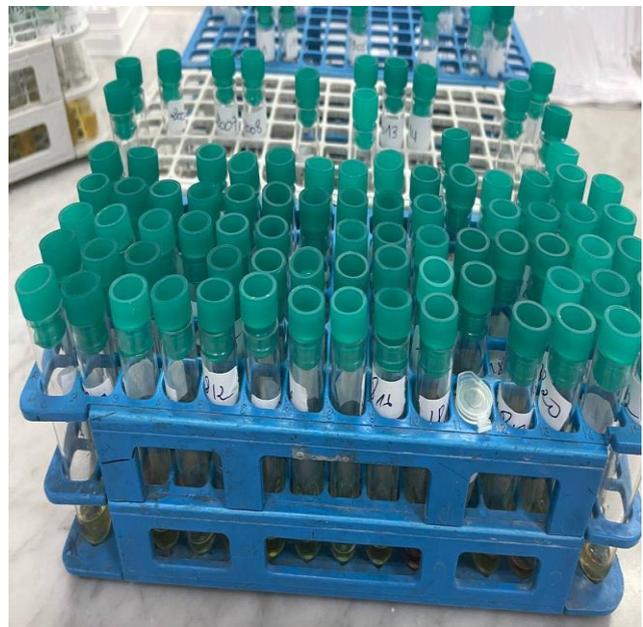
**Centrifugeuse**



**Pipettes et embouts**



**Agitateur**



**Les tubes de prélèvement**



**Microscope à fluorescence pour l'IFI**



**Lecteur ELISA à micro plaque**

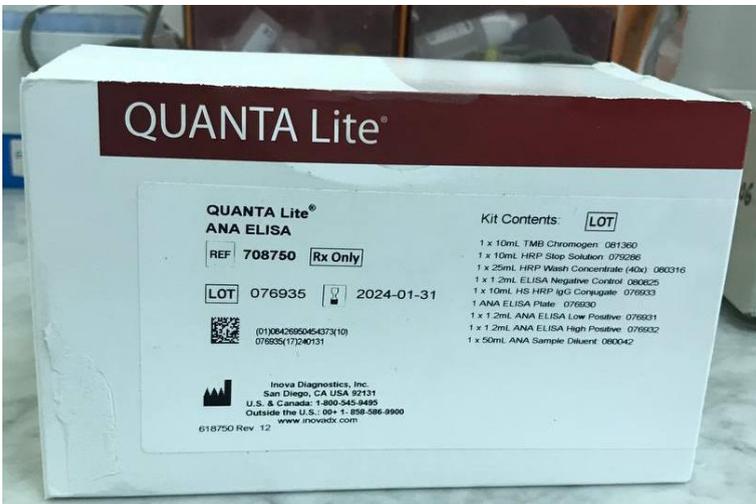


**Turbidimétrie laser SPAPLUS**

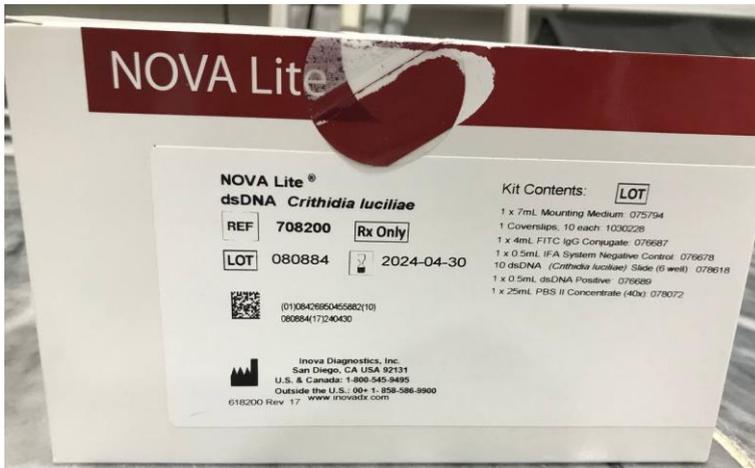
**Kits :**



**NOVA lite Hep2 ANA Kit.**



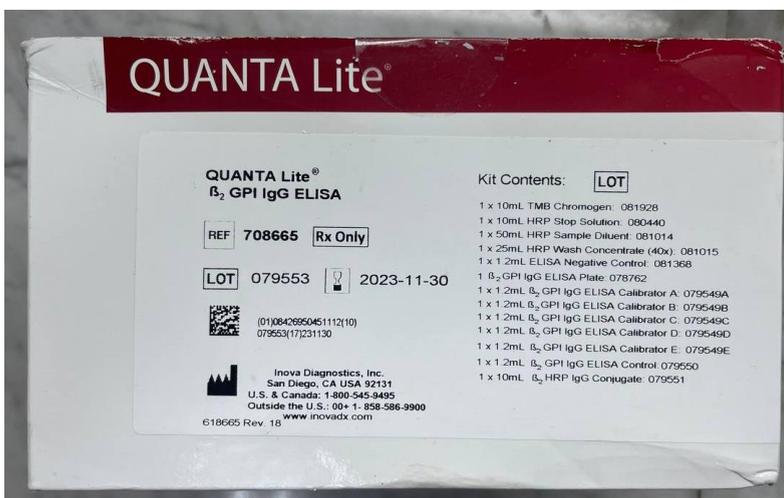
QUANTA lite ANA ELISA.



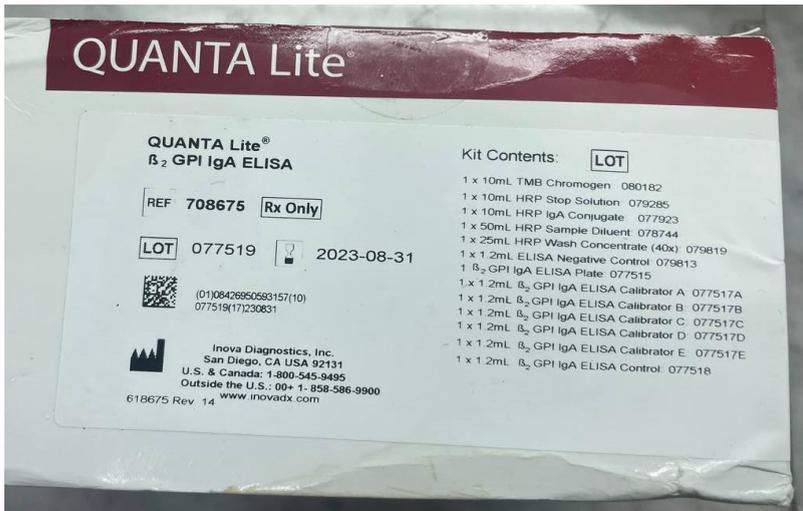
NOVA Lite dsDNA .



QUANTA Lite ENA 6 ELISA.



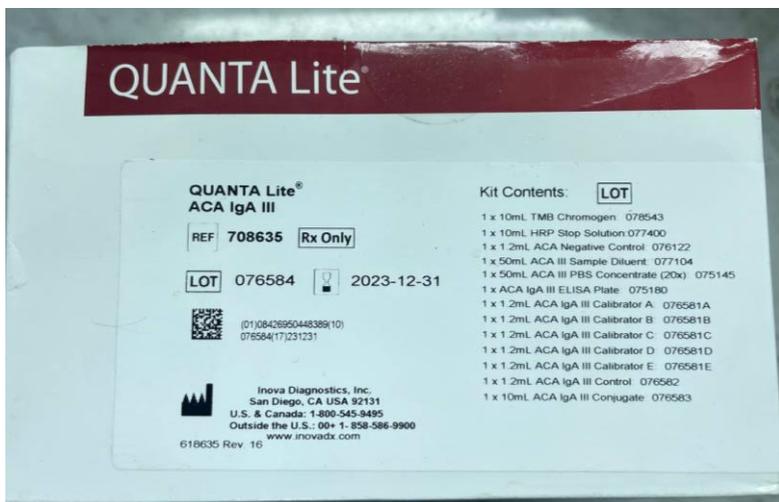
QUANTA LITE B2GPI IgG ELISA.



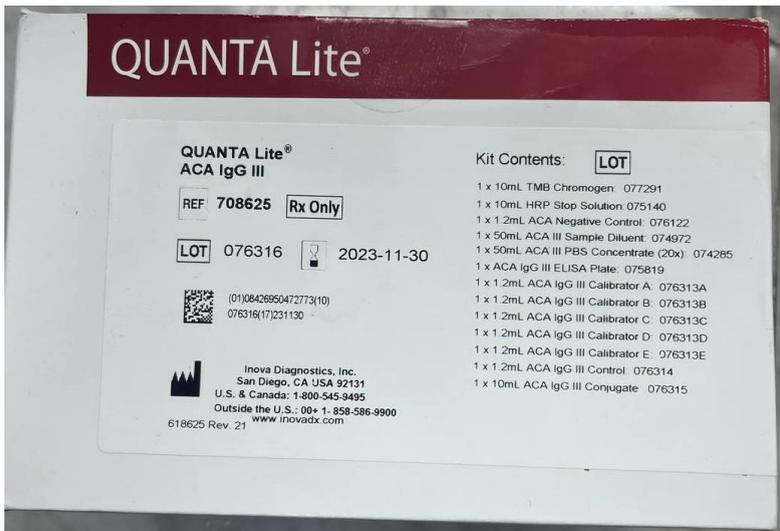
QUANTA LITE B2GPI IgA ELISA.



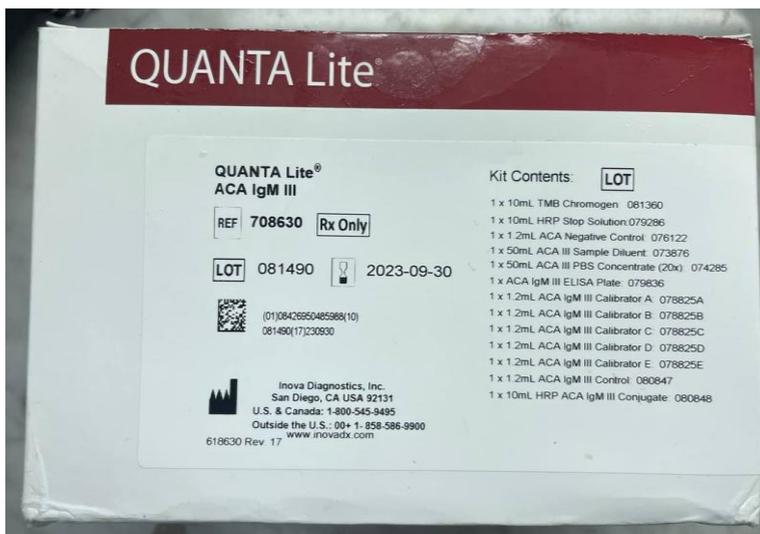
QUANTA LITE B2GPI IgM ELISA.



QUANTA LITE ACA IgA ELISA.



QUANTA LITE ACA IgG ELISA.



QUANTA LITE ACA IgM ELISA.

## **ANNEXE 2 : Protocole**

### **1 Protocole du dépistage des ANA :**

- 1- Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant de les utiliser. Placer uniquement le nombre nécessaire de micro-puits ou de barrettes sur le portoir.
- 2- Les contrôles et les échantillons sont dilués au 1/41 dans le diluant échantillon ANA HRP.
- 3- Distribuer 100µL de chacun des 3 contrôles (négatif, faiblement et fortement positif) pré dilués et 100µl de chaque sérum pré dilué.
- 4- Recouvrir et incuber pendant 30 minutes à dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 5- Lavage : par le tampon dilué 3 fois. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant pour enlever tout le liquide de lavage résiduel.
- 6- Distribuer 100µl de conjugué dans chaque puits (prélever le conjugué dans des conditions aseptiques ; en une seule fois la quantité nécessaire pour toute la série)
- 7- Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 8- Lavage.
- 9- Distribuer 100µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 10- Ajouter 100µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
- 11- Lire la densité optique de chaque puits (DO) à 450nm.

## **2 Protocole du dosage des anti-ADNn :**

- 1- Dépôt de l'échantillon : Déposer 100 $\mu$ l de chaque calibre, contrôle et échantillon dilué (1/101) dans les puits appropriés suivant le plan de la plaque. Incuber pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 2- Lavage de la plaque : Après incubation laver 3 fois la plaque avec 200 $\mu$ l à 300 $\mu$ l de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique. Après lavage final, renverser la plaque et sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.
- 3- Addition du conjugué : Déposer 100 $\mu$ l de conjugué par puits. Incuber dans un incubateur agitateur pendant 30min à température ambiante.
- 4- Lavage de la plaque : de même façon que précédemment.
- 5- Addition du substrat TMB : Déposer 100 $\mu$ l de TMB dans chaque puits. Incuber dans l'obscurité pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- 6- Arrêt de la réaction : Ajouter 100 $\mu$ l de solution d'arrêt dans chaque puits ; ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune. Incuber et agiter pendant 30 min à température ambiante.
- 7- Mesure de la densité optique : La DO de chaque puits est lue à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

### **3 Protocole de l'identification des ENA :**

- 1- Déposer 100  $\mu$ l de chaque contrôle et échantillon dilué à 1/101 dans les puits appropriés.
- 2- Incuber pendant 30 minutes dans un incubateur agitateur à température ambiante puis laver.
- 3- Ajouter 100  $\mu$ l de conjugué par puits.
- 4- Incuber pendant 30 minutes puis laver.
- 5- Ajouter 100  $\mu$ l de substrat par puits.
- 6- Incuber pendant 30 minutes.
- 7- Ajouter 100  $\mu$ l de solution d'arrêt par puits.
- 8- Mesurer l'absorbance à 450 nm.

### **Protocole de TTg :**

- 1- Ajout d'échantillon : Distribuer 100 UI de chaque étalonneur, contrôler et dilué l'échantillon (1 :101) dans les puits appropriés de la plaque fournie. Incuber à température ambiante pendant 30 min.
- 2- Lavage après incubation : retirez les puits et lavez 3 fois avec un tampon de lavage de 200 à 300ul par puits. Lavez la plaque soit par un lave-plaque automatique ou manuellement. Après lavage automatisé final, inversez la plaque et tapotez les puits secs sur du papier absorbant.
- 3- Addition de conjugué : Distribuez 100 UI de conjugué dans chaque puits, épongez le haut des puits avec un mouchoir en papier pour en éliminer toute éclaboussure. Incuber à température ambiante pendant 30 minutes.
- 4- Lavage: Répétez l'étape 2.
- 5- Ajout de chromogène (TMB) : Distribuer 100 UI de chromogène (TMB) dans chaque puits, épongez le haut des puits avec un mouchoir en papier pour en éliminer toute éclaboussure. Incuber à température ambiante pendant 30 minutes.
- 6- Arrêt : Distribuer 100 UI de la solution d'arrêt dans chaque puits. Cela provoque un changement de couleur du bleu au jaune.

**Remarque :** On peut effectuer la technique ELISA manuellement.

## **Protocole d'anti-endomysium :**

1. Diluer le concentré de PBS 2 avec l'eau distillée ou désionisée et mélanger.
2. Diluer Les échantillons des patients au 1/10 en ajoutant 20 UL de sérum à 180 UI de PBS tampon.
3. Lames de substrat : Laissez les lames de substrat atteindre la température ambiante 18-28°C) avant le retrait de poches. Étiquetez les diapositives de manière appropriée placez-les dans la chambre humide et ajouter une goutte de contrôle positif et négatif au puits appropriés. Ajoutez 30 UI d'échantillon patient dilué aux puits restants.
4. Incuber les lames pendant 30 minutes dans une chambre humide à température ambiante (18-28°C).
5. Lavage : retirez les lames et rincer brièvement avec le flacon PBS 2 squeeze Placer les lames dans une grille et immerger dans du PBS 2 et agiter ou remuer pendant 5 à 10 minutes.
6. Ajout de conjugué fluorescéine remettre les lames dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte du conjugué de fluorescéine.
7. Incuber les lames pendant 30 minutes dans une chambre humide a température ambiante 18-28°C) dans l'obscurité.
8. Lavage : laver à nouveau comme décrit à l'étape 5.
9. Contre-coloration en optique : ajouter 2-3 gouttes de 1% Ellen bleu pour 100 ml de PBS 2 avant la coulée.
10. Retirez une lame à la fois du lavage PBS 2 Sécher rapidement autour du puits et ajouter une goutte de milieu de montage à chaque puits.

### **ANNEXE 3 : Fiche de renseignement.**

UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSIBA BENBOUALI  
(CHU BLIDA)  
UNITE D'IMMUNOLOGIE  
025323967/71 POSTE 220  
immunoblida@gmail.com  
P<sup>r</sup> MAGHLAOUI  
P<sup>r</sup>BOUDJELLA

#### **FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES**

#### **Numéro d'identification :**

Nom et prénom :

Sexe :

Age :

N° de téléphone :

Service :

Date :

Nom du médecin traitant :



## ELEMENTS MOTIVANT LA DEMANDE

### 1- Signes généraux : oui / non

Fièvre  Asthénie  Amaigrissement  Obésité   
Retard staturo-pondérale  alcoolisme  tabagisme   
Anorexie

### 2- Signes ostéo-articulaires et musculaires : oui / non

Arthralgie   
Localisation :  
Arthrite   
Localisation :  
Douleurs musculaires :   
Ostéopénie

### 3- Signes cutané-muqueuses : oui / non

Phénomène de Raynaud  Sécheresse muqueuse   
Photosensibilité  vespertilio  durcissement cutané  
nodules rhumatoïde

### 4- Signes digestifs : oui / non

Diarrhée  Douleurs abdominales  Vomissements   
Ballonnement  Anorexie  Dysphagie  Trouble de transit

### 5- Signes cardio-vasculaires et pulmonaires :

Tachycardie  HTA  Péricardite  Thrombose  Pleurésie   
TAP  Embolie pulmonaire  Syndrome interstitiel   
Autres.....

### 6- Signes neuropsychiatriques

Neuropathie périphérique  Ataxie  Psychose aiguë  Troubles  
visuels

### 7- Signes gynécologiques

ABRT  nombre  précoce  tardif  infertilité

### 8- Signes hématologiques

Anémie  (normocytaire/ macrocytaire/ microcytaire/ normochrome/  
hypochrome) leucopénie  autre :.....  
VS.....



**9- Signes radiologiques :**

.....

**10- Signes néphrologiques :**

Hématurie  protéinurie  syndrome néphrotique

Autre .....

**11- Antécédents :**

Diabète  maladie auto-immunes .....

Autres.....

**12- Cas similaires dans la famille :**

.....

**13- Date de début de la symptomatologie.....**

**14- Eventuel traitement**

.....

.....

**15- Examens demandés :**

## **RESUME :**

L'infertilité continue d'être un problème de santé majeur de nos jours, touchant des millions de couples dans le monde entier. Il peut affecter les hommes et les femmes, et peut être causée par une variété de facteurs, notamment des problèmes hormonaux, des anomalies anatomiques, des infections, et des pathologies dysimmunitaires qui peuvent être responsables d'infertilité en elles-mêmes ou du fait de leur traitement. Ces pathologies peuvent perturber l'ovulation, la fécondation, la production ou la qualité du sperme, ce qui peut rendre la conception difficile voire impossible, donc Il est important de diagnostiquer et de traiter ces pathologies dès que possible, afin de maximiser les chances de concevoir un enfant.

Les traitements pour les pathologies dysimmunitaires qui affectent la fertilité peuvent varier en fonction de la pathologie spécifique et de la gravité des symptômes.

Les traitements pour l'infertilité peuvent également varier en fonction de la cause sous-jacente, et peuvent inclure des médicaments pour réguler l'ovulation, des interventions chirurgicales pour corriger les anomalies anatomiques, des traitements pour les infections, des traitements de fertilité tels que l'insémination intra-utérine ou la fécondation in vitro, ou une combinaison de ces traitements.

Les patients atteints d'infertilité devraient travailler en étroite collaboration avec leur médecin ou un spécialiste de la fertilité pour élaborer un plan de traitement individualisé qui répond à leurs besoins spécifiques.

**MOTS CLES :** l'infertilité, les pathologies dysimmunitaires.

## **ABSTRACT:**

Infertility continues to be a major health problem today, affecting millions of couples worldwide. It can affect both men and women and can be caused by a variety of factors, including hormonal problems, anatomical abnormalities, infections, and autoimmune disorders that may be responsible for infertility in themselves or as a result of their treatment. These disorders can disrupt ovulation, fertilization, sperm production or quality, which can make conception difficult or even impossible. Therefore, it is important to diagnose and treat these disorders as soon as possible to maximize the chances of conceiving a child.

Treatments for autoimmune disorders that affect fertility can vary depending on the specific disorder and severity of symptoms. Treatments for infertility can also vary depending on the underlying cause and may include medications to regulate ovulation, surgical interventions to correct anatomical abnormalities, treatments for infections, fertility treatments such as intrauterine insemination or in vitro fertilization, or a combination of these treatments. Patients with infertility should work closely with their doctor or fertility specialist to develop an individualized treatment plan that meets their specific needs.

**KEYWORDS :** infertility, autoimmune disorders.

## ملخص:

لا يزال العقم يمثل مشكلة صحية رئيسية اليوم، حيث يؤثر على ملايين الأزواج في جميع أنحاء العالم. يمكن أن يصيب الرجال والنساء على حد سواء، ويمكن أن يكون ناتجًا عن مجموعة متنوعة من العوامل، بما في ذلك المشاكل الهرمونية، والتشوهات التشريحية، والالتهابات، والاضطرابات المناعية الذاتية التي قد تكون مسؤولة عن العقم بحد ذاتها أو نتيجة لعلاجها، يمكن أن تؤدي هذه الاضطرابات إلى تعطيل ظاهرة التبويض، والتخصيب، أو إنتاج الحيوانات المنوية أو جودتها، وقت ممكن. مما قد يجعل الحمل صعبًا أو حتى مستحيلًا، لذلك، من المهم تشخيص هذه الاضطرابات وعلاجها في أسرع لزيادة فرص الحمل

قد تختلف العلاجات المتاحة للاضطرابات المناعية الذاتية التي تؤثر على الخصوبة بناءً على الاضطراب المحدد وشدة الأعراض كذلك، تختلف العلاجات المتاحة للعقم بناءً على السبب الأساسي له، وقد تشمل الأدوية لتنظيم الإباضة، أو الجراحة لتصحيح التشوهات التشريحية، أو علاجات العدوى، أو علاجات الخصوبة مثل التلقيح داخل الرحم أو تخصيب البويضة خارج الجسم، أو مزيجًا من هذه العلاجات

يجب على المرضى الذين يعانون من العقم العمل بشكل وثيق مع طبيبيهم أو أخصائي الخصوبة لوضع خطة علاج

فردية تتناسب مع احتياجاتهم الخاصة .

الكلمات المفتاحية: العقم، الاضطرابات المناعية الذاتية

