Zeitschrift: Schweizer Hebamme : offizielle Zeitschrift des Schweizerischen Hebammenverbandes = Sage-femme suisse : journal officiel de l'Association suisse des sages-femmes = Levatrice svizzera : giornale ufficiale dell'Associazione svizzera delle levatrici

Herausgeber: Schweizerischer Hebammenverband

Band: 79 (1981)

Heft: 9-10

Artikel: Génétique et échecs de la reproduction

Autor: Boschetti, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-950825

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 17.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Génétique et échecs de la reproduction

par R. Boschetti, Lyon

Des calculs indirects montrent qu'approximativement, dans l'espèce humaine, une fécondation sur deux échoue, parfois avant le stade même de la nidation. Il est aussi des stérilités, des avortements spontanés précoces dont la cause est chromosomique.

On englobe sous l'expression d'échecs de la reproduction un certain nombre d'anomalies du développement humain. Des causes nombreuses et très différentes peuvent être à l'origine de ces anomalies. Depuis quelques années on s'est particulièrement attaché à découvrir les facteurs génétiques, à bien les définir et les connaître afin d'en atténuer ou d'en éliminer si possible les effets délétères. Cependant avant d'étudier les modalités et les conséquences de l'action de ces facteurs, le sens du terme «reproduction» doit être précisé.

L'union de deux gamètes haploïdes appartenant à deux individus de sexe différent crée une cellule diploïde qui va construire un être nouveau, unique par sa personnalité physique, biologique, mentale et psychologique. On peut donc dire que si la fécondation assure la perpétuation de l'espèce, il ne s'agit pas cependant d'une reproduction au sens répétitif d'une copie mais de la création d'un individu absolument original. En fait l'homme ne se reproduit pas et ce qu'il est convenu d'appeler la reproduction sexuée, lui permet par le jeu pratiquement infini de combinaisons géniques d'assurer la perpétuation de son espèce en engendrant sans cesse des génotypes et des phénotypes nouveaux.

Mais cette faculté étonnante liée aux prodigieuses propriétés de l'ADN a son revers car, si elle a permis l'évolution et la survie de l'espèce, elle entraîne aussi des risques de difficultés ou d'anomalies quelquefois dramatiques souvent graves, toujours pénibles et mal vécues pour ceux qui les subissent.

A. Le rôle des anomalies chromosomiques

1. Les avortements spontanés précoces

Les morts-nés malformés, les avortements spontanés, les stérilités représentent l'ensemble des échecs de la reproduction.

On connaît bien maintenant, grâce aux travaux de A. et J. Boué, le rôle majeur des anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés. On estime que $^{15}/_{100}$ environ des grossesses reconnues se terminent par un avortement. La plupart de ces avortements sont précoces et ont lieu au cours du 1er trimestre de la gestation. Ces œufs d'avortement spontanés se sont arrêtés d'évoluer entre la 3e et la 7e semaine après la conception. Puis va suivre une longue période de rétention in utero de 5 à 7 semaines; l'expulsion a lieu lorsque les sécrétions hormonales d'origine maternelle cessent et que, du fait de la mort de l'œuf, les sécrétions d'origine zygotique ne prennent plus le relais.

Ces arrêts précoces du développement représentent $^{90}/_{100}$ des avortements cliniques et une anomalie chromosomique est décelée dans $^{66}/_{100}$ des cas. Il faut remarquer le petit nombre de cas d'un développement inférieur à trois semaines. Ils sont rarement recueillis, la mère n'ayant pas la notion d'une grossesse. Dans quelques cas le développement atteint 8 à 12 semaines, la fréquence des anomalies n'est alors que de $^{23}/_{100}$.

a) La non-disjonction et les anomalies de nombre

Les anomalies du nombre des chromosomes représentent $^{96}/_{100}$ de l'ensemble des accidents. Il s'agit d'un trouble de la division cellulaire soit au cours de la gamétogenèse, soit au moment de la fécondation, soit lors des premières divisions du zygote.

Les accidents pendant la gamétogenèse sont les plus fréquents. Ce sont des accidents de non-disjonction chromosomique au cours des divisions méiotiques entraînant au moment de la fécondation des zygotes monosomiques ou trisomiques. Ces non-disjonctions chromosomiques peuvent apparaître aussi bien dans les gamètes mâles que dans les gamètes femelles lors de la 1re ou la 2e division méiotique.

Les accidents contemporains de la fécondation sont des triploïdies. Les cellules de l'œuf ont 69 chromosomes c'est-à-dire trois jeux chromosomiques, deux jeux étant soit d'origine maternelle (digynie) par non expulsion du 1er ou du 2e globules polaires soit d'origine paternelle avec deux mécanismes possibles: la diandrie, fécondation de l'ovule par un spermatoïde diploïde ou la dispermie, fécondation de l'ovule par deux spermatozoïdes. Cette anomalie est pratiquement toujours létale très précocement. On l'a retrouvé cependant chez quelques prématurés mort-nés. On l'observe aussi dans la maladie trophobastique.

La tétraploïde: 92 chromosomes dans une cellule est un accident de la Ire division zygotique. Cette anomalie est totalement létale car il n'y a jamais de formation embryonnaire.

b) Les anomalies de structure

Les anomalies de la structure chromosique sont retrouvées dans 4% des cas d'avortements spontanés. L'étude chromosomique des parents a montré que cette anomalie n'était retrouvée à l'état équilibré chez l'un des parents qu'une fois sur deux environ.

c) Trois remarques importantes sont à faire

1. L'ensemble des travaux consacrés à l'évaluation du nombre des anomalies chromosomiques au moment de la conception fait ressortir qu'environ une conception sur deux donne un zygote porteur d'une anomalie chromosomique.
2. Dans $^{96}/_{100}$ des cas il s'agit seulement d'accidents dans la répartition du chromosome et les parents ont un caryotype normal.
3. Les anomalies connues à la naissance conduisent également à un grand nombre de zygotes létaux ayant exactement la même constitution chromosomique: on estime qu'il y a un syndrome de Turner vivant contre cinquante monosomies XO, un mongolien vivant contre dix trisomies 21 dans les avortements spontanés.

d) L'aspect clinique

Sur le plan de la pratique quotidienne les accidents peuvent se présenter de deux façons. Il peut s'agir d'arrêts du développement avant toute notion clinique de grossesse: parmi les œufs avec une constitution chromosomique anormale la plus grande partie vont avoir un arrêt très précoce du développement. Ils ne s'implantent pas et donc cette fécondation restera igno-

rée de la mère: quelques uns s'implantent mais vont être rapidement éliminés entraînant un simple retard dans l'apparition des règles.
Dans cette période de vie libre de l'œuf qui s'étend de la fécondation à l'implantation vont s'exprimer des informations provenant soit du matériel génétique de l'ovocyte, soit des antigènes de surface du spermatozoïde, soit enfin du génome du zygote qui vient d'être conçu. On conçoit que des erreurs de transcription de l'ARN, de coordination de ces différentes informations, de transmission directe de messages inter-cellulaires, puissent survenir entraînant des arrêts du développement du blastocyte. Ces arrêts du développement peuvent conduire à un avortement spontané. Dans de nombreux cas, en effet, l'embryogenèse est gravement perturbée: ce sont soit une absence totale de formation embryonnaire (les œufs clairs), soit une formation embryonnaire «nodulaire» ne dépassant jamais quelques millimètres.
Dans d'autres cas le développement atteint 7 à 8 semaines et la mort embryonnaire est secondaire à une insuffisance du développement placentaire.
Il apparaît en effet que les cellules embryonnaires avec anomalies chromosomiques ont un temps de doublement beaucoup plus long que le temps de doublement des cellules diploïdes normales. Ce ralentissement du rythme de la multiplication des cellules semble donc un caractère commun aux anomalies chromosomiques létales. Il est peut-être en partie responsable des malformations présentées par les embryons et le retard de croissance du placenta. Ce retard entraîne d'une part une insuffisance des métabolites destinés au développement de l'embryon et d'autre part une diminution de productions hormonales. Ceci permet de comprendre un des mécanismes possibles de l'avortement par insuffisance du relais placentaire à la 7e semaine.
Ce n'est donc qu'un très petit nombre de conceptions avec anomalies qui vont parvenir jusqu' à terme. On peut dès lors se poser la question de savoir pourquoi une même anomalie peut conduire soit à un arrêt précoce du développement, soit à un être viable. Il est vraisemblable qu'il existe des facteurs d'origine génétique encore à découvrir agissant sur les caractères trisomiques de ces cellules.

2. Les stérilités

La notion de la grande fréquence des anomalies chromosomiques responsables d'œufs qui ne s'implantent pas conduit à reconsidérer le problème des stérilités.
On connaît depuis longtemps l'azoospermie des sujets atteints du syndrome de Klinefelter dû à l'absence totale de spermatogenèse ainsi que la dysgénésie gonadique du syndrome de Turner qui entraîne une stérilité définitive. On sait aussi que les garçons porteurs d'une trisomie 21 libre sont impuissants et ne procréent pas. On sait enfin que les sujets porteurs d'autres anomalies meurent en général avant l'âge de la procréation.
D'autre part les nouvelles techniques d'analyse chromosomique appliquées chez les couples stériles ou ayant présenté des avortements très précoces à répétition, ont fait la preuve de la présence chez l'un des membres du couple d'une aberration équilibrée: inversion péricentrique du 9 ou translocation par fusion centrique Dq Dq. Les conséquences de ces anomalies peuvent se situer à différents niveaux: d'abord chez l'homme une conséquence quantitative sur la gamétogenèse entraînant une oligoasthénospermie, puis une incidence sur la qualité des gamètes se traduisant par une proportion élevée de gamètes déséquilibrés; enfin, par un «effet interchromosomique» une fréquence accrue d'anomalies numériques associées. Selon l'anomalie et le géniteur porteur de l'anomalie, on pourra avoir soit une stérilité réelle, soit des arrêts très précoces simulant une stérilité, soit des arrêts plus tardifs entraînant des avortements à répétition.

3. La conduite à tenir

Telle est l'incidence très importante des aberrations chromosomiques sur les échecs de la reproduction. Le médecin doit avoir à l'esprit dans sa pratique journalière deux notions fondamentales:
- La grande fréquence des accidents chromosomiques de la reproduction.
- Le rejet spontané de la plus grande partie de ces anomalies.

Ces deux évidences imposent au médecin d'être bien informé sur les facteurs de risques constitutionnels génétiques ou écologiques. C'est ainsi qu'un certain nombre de précautions doivent être prises:

a) En ce qui concerne d'abord le traitement de la stérilité par exemple, s'il est indiqué de prescrire des substances inductrices de l'ovulation chez une femme dont il est prouvé que les cycles sont anovulatoires, il est par contre dangereux de les donner lorsqu'il y a des ovulations spontanées. Nous savons en effet que la méiose, la fécondation et les premières divisions de l'œuf sont des mécanismes fragiles qui présentent spontanément une grande fréquence d'anomalies: des substances venant agir brutalement sur le déroulement de ces mécanismes ne font qu'augmenter la fréquence des accidents.

b) Il faut éviter ces traitements chez des femmes ayant présenté déjà des avortements spontanés car, ou bien les anomalies chromosomiques responsables de ces accidents résultent d'accidents chromosomiques chez la femme et il n'est pas raisonnable de perturber encore plus les ovulations spontanées, ou bien les anomalies résultent d'accidents dans la gamétogenèse mâle, éventualité au moins aussi fréquente, et on ne voit pas très bien l'utilité de ces traitements.

c) De même le mécanisme de rejet des œufs anormaux qui est efficace à $^{99}/_{100}$ ne doit pas voir son efficacité diminuée par des thérapeutiques hormonales abusives. En effet celles-ci viennent suppléer à la déficience placentaire et permettre ainsi à une grossesse de franchir le cap qui lui permettra d'aller à terme et donner naissance à un enfant porteur d'une anomalie grave qui sans cela aurait été éliminé. On sait maintenant parfaitement qu'en l'absence de toute thérapeutique hormonale, presque toutes les conceptions anormales sont éliminées spontanément avant la date de la ponction amniotique en vue du diagnostic anténatal (17e semaine).

d) Enfin les femmes enceintes de 38 ans et plus, ainsi que les couples dont l'un des membres est porteur d'une anomalie chromosomique équilibrée doivent être parfaitement informés du risque accru qu'ils courent pour leur descendance, de manière à ce qu'ils puissent faire appel dans les meilleures conditions de compétence, de fiabilité mais aussi d'accueil, au diagnostic anténatal après ponction d'amnios. Dans toutes ces actions la responsabilité du médecin-traitant et du médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique est engagée.

B. Le rôle des mutations géniques

Il est probable que les mutations géniques doivent jouer aussi un rôle, bien que moins important que celui des anomalies chromosomiques. On peut

cependant le soupçonner et même l'affirmer dans certaines circonstances.
Les connaissances que nous avons sur ces facteurs sont encore très limitées et la fréquence de ces causes ne peut pas encore être appréciée dans l'espèce humaine.

1. La sélection naturelle et l'aptitude à la reproduction

Un premier élément est représenté par la sélection naturelle et son action sur les nouveaux génotypes apparus par mutation ou par recombinaisons. Ces génotypes mutés entraînent donc des phénotypes pathologiques et ces malades contribuent au pool génétique de la génération suivante. L'appréciation de cette contribution est l'aptitude biologique à la reproduction ou «Fitness» des auteurs anglo-saxons. Les nombreux facteurs qui affectent cette aptitude peuvent agir à toutes les étapes de la vie, au moins jusqu'à la fin de la période de procréation.

Les effets de la sélection sont plus évidents pour les gènes dominants que pour les gènes récessifs. Une mutation dominante nuisible pénétrante sera exprimée chez tout individu qui la reçoit. Sa transmission à la génération suivante dépend de sa gravité. Si elle empêche la reproduction et de ce fait n'est pas représentée à la génération suivante, son coefficient d'aptitude relative est nul. Si elle a la même probabilité que l'allèle normal d'être représentée à la génération suivante, son coefficient d'aptitude est un. Les mutations dominantes les plus délétères ont un coefficient d'aptitude entre 0 et 1. Beaucoup d'enfants atteints de défauts congénitaux multiples peuvent porter de nouvelles mutations dominantes, mais il est impossible d'en être certain puisque ces enfants ne procréent pas.

Si la mutation est délétère mais que les sujets affectés sont féconds, ceux-ci ont en général un nombre d'enfants inférieur au nombre moyen, c'est-à-dire que leur aptitude est réduite.
Les nains achondroplases ont un nombre d'enfants à peu près égal au $^1/_5$ du taux de reproduction normal. Donc leur coefficient d'aptitude à la reproduction est de 0,20 et le coefficient de sélection est 0,80. A la génération suivante la fréquence des mutations achondroplasiques transmises par la génération actuelle sera de 20%. Les 80% seront fournis par de nouvelles mutations. C'est ainsi que la sélection contre un génotype dominant peut abaisser très rapidement la fréquence du gène dominant. Si aucun hétérozygote pour le gène dominant de la chorée de Huntington ne procréait, la fréquence de la maladie décroîtrait en une génération à un niveau déterminé par ce taux de mutation, puisque les seuls gènes pour la chorée restants dans la population seraient de nouveaux mutants.
La sélection contre les gènes délétères récessifs est moins efficace que la sélection contre les gènes dominants, même en cas de sélection complète contre les hétérozygotes récessifs. Il faut dix générations pour réduire la fréquence de 0,10 à 0,05 et plus la fréquence du gène muté est faible plus la diminution de la fréquence est lente. La suppression de la sélection par exemple par un traitement médical efficace des enfants atteints de fibrose kystique ou de drépanocytose, faisant en sorte qu'ils puissent survivre et procréer à un taux normal, accroît la fréquence du gène tout aussi lentement.

Pour résumer on peut dire que dans le cas d'une mutation génique la sélection naturelle a soit tendance à diminuer l'aptitude à la reproduction des malades par incapacité de transmettre le gène (due à la mortalité avant l'âge de la reproduction, ou par le fait d'une période reproductrice raccourcie ou une infertilité d'origine biologique ou sociale), soit tendance à accroître cette aptitude dans le cas particulier où les hétérozygotes pour un gène recessif paraissent avantagés dans un milieu donné. C'est le cas par exemple des hétérozygotes pour l'hémoglobinose S ou drépanocytose. Dans une région où sévit le paludisme cela constitue pour eux un avantage sélectif indéniable et leur permet de transmettre le gène délétère à une progéniture plus nombreuse.

2. La sélection artificielle – Le conseil génétique

La sélection artificielle va avoir par des mesures concrètes tendance à diminuer l'aptitude à la reproduction des sujets atteints ou porteurs sains de gènes mutés.
C'est d'abord le conseil donné aux femmes d'une façon générale de ne pas procréer après 38 ans.
C'est aussi une des finalités du conseil génétique d'informer un couple du risque qu'il court dans le cas d'une génopathie diagnostiquée d'une manière très précise et dont on connaît le mode de transmission. Le conseil d'abstention pour une descendance éventuelle a là aussi pour effet de limiter la capacité reproductrice.
De même l'interruption de grossesse sélective dans certaines maladies métaboliques dont on peut réaliser le diagnostic anténatal par ponction d'amnios.

3. Les mutations géniques et les morts «in utero»

Le deuxième élément est celui qui concerne les avortements spontanés. Si les cultures ont poussé, on trouve dans les cas où il peut exister des anomalies morphologiques, un caryotype normal.
Il est possible d'évoquer alors de multiples étiologies. On connaît cependant un certain nombre de génopathies létales entraînant un avortement plus ou moins précoce. C'est le cas par exemple du syndrome oro-facio-digital de Papillon-Léage-Psaume, c'est aussi celui de l'Incontinentia pigmenti. Dans ces maladies le gène est létal pour les garçons et entraîne un avortement précoce.
De même il existe un certain nombre de chondrodysplasies incompatibles avec la vie telles que le nanisme thanotophore et l'achondrogenèse. Dans ces deux maladies l'enfant est souvent mort-né avec des malformations osseuses caractéristiques.
Il est vraisemblable qu'il y a d'autres causes d'échecs, encore mal explorées, par la faute de gênes létaux pouvant en particulier agir avant l'implantation.

Devant les échecs de la reproduction (stérilités, avortements, mort-nés malformés), le médecin doit évoquer d'abord une cause génétique et mettre en œuvre une enquête familiale et les examens nécessaires à l'établissement d'un diagnostic précis.
Nous avons vu qu'il est possible de donner un conseil utile et d'apporter une solution par le diagnostic anténatal par exemple, mais trop souvent encore la cause est irrémédiable et on pourra proposer selon les circonstances soit une insémination artificielle, soit une adoption. Mais de toute façon devant un problème aussi difficile et aussi frustrant, une prise en charge médico-psychologique du couple est absolument nécessaire.

Adresse de l'auteur: Professeur R. Boschetti, Service de génétique Hôtel-Dieu, 1, place de l'Hôpital, 69288 Lyon Cedex 1, France.

Cest article est tiré de Médecine et Hygiène du 25 mars 1981 et reproduit grâce à l'aimable autorisation de l'auteur et de l'administration du journal.