

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Djilali Liabes Sidi Bel Abbès
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie

Thèse de Doctorat en sciences

Présenté par : Mme Nassima CHEHEB BENHABIB

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie de la reproduction et du développement

THEME

***La biopsie de l'endomètre couplée à l'hystéro-laparoscopie
dans l'évaluation de l'infertilité féminine : étude prospective***

Soutenu le 01/12 /2016

Devant le jury composé de :

| | | | |
|-----------------------------|-----------------|------------|---------------------|
| Présidente : | MOULESSEHOUL. S | Professeur | UDL Sidi Bel Abbès |
| Examineur : | ABOU-BEKR .F | Professeur | UDL Sidi Bel Abbès |
| Examineur : | SLIMANI .M | Professeur | Université de Saida |
| Examineur : | CHAFFI .B | Professeur | Université d'Oran |
| Examineur : | SAHRAOUI .T | Professeur | Université d'Oran |
| Directeur de thèse : | TOU. A | Professeur | UDL Sidi Bel Abbès |

Année universitaire : 2016 – 2017

Remerciements

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust

Cette recherche est le fruit de plusieurs années de travail. Elle n'aurait pas pu aboutir sans l'aide et le soutien de plusieurs personnes que je souhaite remercier de tout mon cœur.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à mon directeur de thèse le Professeur Mr **TOU Abdenacer**, chef de service d'anatomie pathologique du CHU de Sidi Bel Abbas pour avoir proposé, accepté et encadré cette thèse. Il fut pour moi un directeur de thèse attentif et disponible malgré ses nombreuses charges. Tout au long de ce travail, il a su m'apporter un soutien constant, une disponibilité, une écoute, une confiance et des conseils précieux et avisés à la hauteur de ses compétences et de ses réelles qualités humaines.

Mes sincères remerciements vont aussi au Professeur Mr **ABOU –BEKR Fadlallah**, chef de service de gynécologie-obstétrique de la maternité de Sidi Bel Abbas qui a fait plus que de m'avoir donné les moyens nécessaires à la réalisation de ma partie pratique. Je le remercie infiniment pour sa compréhension et pour la conciliation de mon travail de thèse et de la maternité. Il a aussi toujours réussi à garder ma motivation au plus haut en me rappelant à quel point ce volet de la recherche est passionnant.

A Docteur Mr **LEBID Mohammed**, médecin spécialiste au service d'anatomie pathologique pour son dévouement à mon égard, votre générosité et votre gentillesse mon été très utile. Merci de m'avoir accordé des heures de votre temps et su répondre à mes nombreuses questions.

A Docteur Melle **GRAICHI Louisa**, médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique qui s'est toujours montrée très généreuse envers moi. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

Je tiens à remercier profondément Madame le Professeur **MOULESSHOUL Sorya**, qui me fait l'honneur de présider le jury de la soutenance de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et surtout pour votre motivation constante, ainsi que les membres du jury, Messieurs les Professeurs Mr **SLIMANI Miloud**, Mr **SAHRAOUI Tewfik**, Mr **CHAFI Belkacem** et Mr **ABOU –BEKR Fadlallah**, pour l'intérêt porté à ce travail et leurs compétences scientifiques à l'examiner.

Ce travail est le résultat d'une collaboration entre le service d'anatomie pathologique et le service de gynécologie obstétrique du CHU de Sidi Bel Abbas. Je tiens à remercier toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées dans ces deux services : médecins spécialistes, résidents, biologistes et techniciens, sans oublier toutes les personnes dans

l'ombre dont la contribution à mon travail est non négligeable. Merci pour votre disponibilité. Je suis persuadée que je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans votre générosité, et votre bonne humeur qui m'ont permis de progresser.

Merci également à mes collègues de doctorat qui ont été une source de motivation et d'inspiration depuis le début.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question « quand est-ce que tu la soutiens cette thèse ? », bien que stressante, m'a toujours permis d'évoluer dans le sens de mon objectif final.

Résumé

L'infertilité féminine en Algérie, constitue un réel obstacle pour l'épanouissement d'un couple qui ne parvient pas à concevoir un enfant d'une manière naturelle. Elle touche de plus en plus de femmes en âge de procréer. Les anomalies de la muqueuse endométriale représentent une étiologie souvent méconnue de l'infertilité. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'infertilité féminine en utilisant deux méthodes complémentaires d'explorations : l'hystéro-laparoscopie et la biopsie de l'endomètre, de corrélérer les aspects histopathologiques retrouvés au cours des biopsies avec ceux observés à l'hystérocopie chez la même patiente et enfin apprécier l'intérêt de systématiquement coupler l'examen histologique à l'endoscopie pour une meilleure approche de la pathologie endométriale et afin de déceler un plus grand nombre de pathologies.

Notre étude prospective a porté sur 64 patientes âgées de 20 à 43 ans présentant une infertilité primaire ou secondaire pendant une période de 03 ans allant de 2012 à 2015 au Centre Hospitalo-Universitaire de la wilaya de Sidi Bel Abbès au service de gynécologie - obstétrique, toutes les patientes étaient admises pour une hystérocoelioscopie. Des curetages biopsiques ont été réalisés systématiquement chez toutes les patientes même celles ne présentant aucune pathologie à l'endoscopie, et adressés au service d'anatomie pathologique de ce même CHU pour une étude histopathologique.

Sur les 64 patientes infertiles explorées, aucune pathologie n'a été trouvée chez 20 patientes (31,25%) à la biopsie et 27 patientes (42,19%) à l'hystérocopie. L'étude histopathologique était en faveur de l'endomètre dysfonctionnel (50%) suivie des hyperplasies (10,94%). Les lésions hystérocopiques étaient en premier lieu utérines (18,75%) suivies des pathologies tubaires (10,94%) et des pathologies de l'endomètre (10,94%). Des pathologies associées touchant le même organe ou plusieurs organes ont été enregistrées (7,81%). La pathologie endométriale représentait la pathologie commune des deux méthodes.

Au cours de cette étude les deux méthodes se sont révélées efficaces, on peut prétendre que la biopsie s'est montrée supérieure à l'hystérocopie pour le diagnostic des pathologies fonctionnelles de l'endomètre. L'hystérocopie reste plus sensible que la

biopsie endométriale pour le diagnostic des pathologies utérines, tubaires et ovariennes. Les deux méthodes sont complémentaires, leur association systématique est plus efficace qu'une seule méthode prise individuellement. L'hystéroscopie couplée à la biopsie permet une excellente approche de la pathologie endométriale.

Mots clés : Infertilité féminine ,Biopsie de l'endomètre ,Hystéro-laparoscopie ,Hystéroscopie
Pathologie de l'endomètre

Abstract

Female infertility is considered as a real obstacle to the development of a couple who cannot conceive in a natural way. It affects more women of childbearing age. The endometrial pathology is a common condition that can be a cause of infertility. The aim of this study is to evaluate female infertility using two complementary methods of exploration: hystero-laparoscopy and endometrial biopsy, to compare histopathological data with those of hysteroscopy findings in the same patients, and finally evaluate the benefits of systematically coupled histology endoscopy for a better approach to endometrial pathology and to detect a greater number of pathologies.

Our prospective study included 64 patients aged 20 - 43 years with primary or secondary infertility for a period of 3 years ranging from 2012 to 2015 at obstetrics and gynecology department in which all patients were admitted to a hysteroscopy followed by laparoscopy. Endometrial biopsy curettage was performed systematically in all patients even those presenting no pathology in endoscopy exam and sent to the pathology department of the same university hospital for histopathological study.

On 64 infertile women explored, no pathologies were findings in 20 patients (31.3%) to the biopsy and 27 patients (42.2%) by hysteroscopy-laparoscopy. Histopathological study was in favor of dysfunctional endometrium (50%) followed by hyperplasia (10.9%). The lesions findings in the hystero-laparoscopy were in the first place uterine (18.8%) followed by equally between tubal and endometrial pathologies (10.9%). Associated diseases affecting the same organs or more were recorded with a percentage of 7.8%. The two methods have been shown effective and endometrial pathology showed the common pathology of both.

We concluded that the endometrial biopsy was more decisive in the exploration of endometrium pathologies while hystero-laparoscopy is more sensitive for the exploration of uterine, tubal and ovarian pathologies. Each method taken individually was revealed

incomplete. It is more interesting to systematically couple the histology with endoscopic examination in order to detect a greater number of pathologies.

Keywords : Female Infertility, Endometrial Biopsy, Hystero-Laparoscopy, Endometrial pathology.

ملخص

العقم عند النساء في الجزائر ، يشكل عقبة حقيقية ل تطوير زوجين الذين لا يمكن تصور بطريقة طبيعية . أنه يؤثر على عدد أكبر من النساء في سن الإنجاب . علم الأمراض بطانة الرحم هو حالة شائعة يمكن أن يكون سبب للعقم . والغرض من هذا هو تقييم العقم عند النساء باستخدام طريقتين استكشاف تكملية : تنظيف البطن هيستيريا و زعة بطانة الرحم مقارنة جوانب تشريحية مرضية موجودة في خزعات مع تلك التي وحظت رحم في نفس مريض ،

وإيرا تقييم فوائد تنظيف الأنسجة إلى جانب منهجي نهج أفضل ل أمراض الرحم و كشف عن عدد أكبر من الأمراض. وشملت دينا دراسة مستقبلية 64 مريضا تتراوح أعمارهم بين 20-43 عاما مع العقم الابتدائي أو ثانوي مدة 3 سنوات 2012-2015 في مستشفى جامعة ولاية سيدي بلعباس في الجزائر في أمراض النساء - وقد اعترف تويد أو جميع مرضى ل الرحم تشخيص أجريت زعة كحت بشكل روتيني في جميع مرضى حتى تلك التي يسها تنظيف علم الأمراض وإرسياها إلى قسم الطب شرعي من نفس مستشفى جامعي ل دراسة نسيجية مرضية .

على 64 عقم استكشاف م يتم العثور على الأمراض في 20 مريضا (31.25%) خزعة و 27 مريضا (42.19%) رحم. دراسة نسيجية مرضية يفضل بطانة الرحم مختلة وظيفيا (50%) وجاءت تضخم (10.94%). وكانت الأفات تنظيف الرحم رحم مركز الأول (18.75%)، يليه مرض بوقي (10.94%)، وأمراض بطانة الرحم (10.94%). تم تسجيل الأمراض مرتبطة بها التي تؤثر على نفس هيئة أو هيئات (7.81%). أظهر أمراض الرحم وأمراض مشتركة كلا.

في قلب هذه دراسة كانت على حد سواء أساليب فعالة، يمكن قول أن زعة كان أفضل من الرحم تشخيص الأمراض وظيفية من بطانة الرحم (بطانة الرحم مختلة) من حيث أنشأنا قوية لا تزال علاقة بين العقم و الرحم مختلة و الرحم أكثر حساسية من زعة بطانة الرحم تشخيص الرحم علم الأمراض، والأنابيب، و مبيض. طريقتين هي مزيج منهجي تكميلي هو أكثر فعالية من أسلوب واحد اتخذ بشكل فردي. الرحم خزعة إلى جانب نهج ممتاز للأمراض الرحم.

كلمات بحث: العقم الأنثوي ، زعة بطانة الرحم ، Hystero - تنظيف البطن ، أمراض الرحم

Table des matières

Remerciements

Résumé

Abstract

Résumé en arabe

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION

1

-Objectifs

2

I. SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Partie 1 : Rappel anatomique et fonctionnel des organes de reproduction féminins

3

I. Les organes de reproductions féminins

3

I.1. L'utérus

3

I.1.1. Anatomie

5

I.1.2. Rôle dans la reproduction

7

I.2. Les trompes utérines

7

I.2. 1. Anatomie

7

I.2. 2. Rôle dans la reproduction

9

I.3. Les ovaires

9

I.3. 1. Anatomie

9

I.3. 2. Rôle dans la reproduction

10

II. Régulation Hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus

11

II.1. La régulation hormonale du cycle de la reproduction

11

II.1.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire

12

1. L'hypothalamus

12

2. L'hypophyse

12

II.2. Les cycles de reproduction

13

II.2. 1. Le cycle ovarien

13

II.2.1.1. La Folliculogénèse (Phase folliculaire)

14

II.2.1.2. L'ovulation

16

II.2.1.3. La formation du corps jaune (Phase lutéale)

17

II.2.2. Le cycle menstruel

20

II.2.2.1. La phase proliférative (Pré-ovulatoire)

20

| | |
|--|----|
| II.2.2.2. La phase sécrétoire (Post-ovulatoire) | 21 |
| II.2.2.3. La phase d'ischémie (Menstruation) | 21 |
| II.3. Influence des hormones sur l'endomètre | 22 |
| II.3.1. Les Œstrogènes | 23 |
| II.3.2. Progestérone | 24 |
| II.3.3. Les récepteurs de la progestérone et des œstrogènes | 25 |
| Partie 2 : L'infertilité féminine | 28 |
| I. Introduction-définitions | 28 |
| I.1. La fécondabilité | 28 |
| I.2. La fécondité | 28 |
| I.3. La fertilité | 28 |
| I.4. L'infertilité | 28 |
| I.5. La stérilité | 29 |
| II. Types d'infertilités | 29 |
| III. Les causes de l'infertilité féminine | 29 |
| III.1. Physiologie de la fertilité | 30 |
| III.2. Variations physiologiques de la fertilité | 30 |
| III.2.1. Age de la femme | 33 |
| III.2.2. Fréquence des rapports sexuels | 31 |
| III.2.3. Fenêtre de fécondité | 31 |
| III.3. Variations pathologiques de la fertilité | 32 |
| III.3.1. Les Facteurs endométriaux | 33 |
| III.3.1.1. La perturbation des cycles endométriaux (Endomètre dysfonctionnel) | 33 |
| 1. L'insuffisance oestrogénique | 34 |
| 2. Muqueuse proliférative : contexte d'hyperoestrogénie | 34 |
| 3. Endomètre de type sécrétoire (insuffisance de la phase lutéale) | 35 |
| 3.1. Endomètre sécrétoire hors phase ou en retard sécrétoire | 35 |
| 3.2. Endomètre asynchrone | 35 |
| 3.3. Endomètre en maturation irrégulière | 36 |
| 3.4. Pathogénie de l'insuffisance lutéale | 36 |
| 4. Les cycles biphasiques déséquilibrés | 37 |
| 4.1. Insuffisance lutéale associée à une insuffisance oestrogénique | 37 |
| 4.2. Les déficits et retards sans prédominance oestrogénique | 37 |
| 4.3. Les insuffisances lutéales avec prédominance oestrogénique | 37 |
| III.3.1.2. Les hyperplasies de l'endomètre | 38 |
| III.3.1.2.1. Définition | 38 |
| III.3.1.2.2. Histopathologie | 38 |

| | |
|--|----|
| III.3.1.2.3. Classification des hyperplasies | 38 |
| III .3.1.2.4. Examens complémentaires | 42 |
| III.3.1.3. <i>Les polypes endométriaux</i> | 43 |
| III.3.1.3.1. Définition | 43 |
| III.3.1.3.2. Histopathologie | 43 |
| III.3.1.3.3. Polypes et infertilité | 44 |
| III.3.1.4. <i>L'endomérite</i> | 45 |
| III.3.1.4.1. Définition | 45 |
| III.3.1.4.1.1. Endomérite aiguë | 45 |
| III.3.1.4.1.2. Endomérite chronique | 45 |
| III.3.1.4.1.3. Endomérite spécifique (tuberculeuse) | 45 |
| III.3.1.4.2. Aspects Histopathologiques | 46 |
| III.3.1.4.3. Aspects hystéroscopiques | 46 |
| III.3.1.4.4. Endomérite et infertilité | 47 |
| III.3.1.5. <i>Les synéchies (Syndrome d'Asherman)</i> | 47 |
| III.3.1.5.1. Définition | 47 |
| III.3.1.5.2. Synéchies et infertilité | 48 |
| III.3.1.5.3. Apport de l'hysteroscopie | 48 |
| III.3.1.6. <i>L'endométriose</i> | 48 |
| III.3.1.6.1. L'endométriose externe | 49 |
| III.3.1.6.1.1. Endométriose externe et infertilité | 49 |
| III.3.1.6.2. Endométriose interne (Adénomyose) | 50 |
| III.3.1.6.2.1. Histopathologie | 50 |
| III.3.1.6.2.2. Adénomyose et infertilité | 51 |
| III.3.1.7. <i>Atrophie de l'endomètre</i> | 52 |
| III.3.1.8. <i>Métaplasie osseuse</i> | 52 |
| III.3.2. <i>Les Facteurs utérins</i> | 52 |
| III.3.2.1. <i>Les fibromes utérins (myome ou léiomyome)</i> | 53 |
| III.3.2.1. 1. Définition | 53 |
| III.3.2.1.2. Aspects Histopathologiques | 54 |
| III.3.2.1.3. Fibromes utérins et infertilité | 54 |
| III.3.2.2. <i>Les malformations utérines</i> | 55 |
| III.3.2.2.1. Définition | 55 |
| III.3.2.2.2. Malformations utérines et infertilité | 56 |
| III.3.3. <i>Les Facteurs tubaires</i> | 58 |
| III.3.3.1. L'hydrosalpinx | 58 |
| III.3.3.2. La salpingite aiguë | 58 |

| | |
|---|----|
| III.3.3.3. Les facteurs tubaires et infertilité | 59 |
| III.3.3.4. Explorations tubaire (La coelioscopie) | 59 |
| III.3.4. Les Facteurs Ovariens | 62 |
| III.3.4.1. Troubles monofolliculaires | 62 |
| III.3.4.2. Troubles polyfolliculaires (Le Syndrome des ovaires polykystiques) | 62 |
| III.3.4.3. L'Insuffisance ovarienne | 63 |
| III.3.4.4. L'insuffisance lutéale | 63 |
| III.3.4.5. Troubles ovulatoires et infertilité | 65 |
| Partie 3 : Les méthodes d'explorations de l'infertilité féminine, Biopsie de l'endomètre et hystérocoelioscopie diagnostique | 67 |
| I. Biopsie de l'endomètre | 67 |
| I.1. Histologie et physiologie de l'endomètre | 67 |
| I.1.1. Structure de l'endomètre | 67 |
| I.1.2. Vascularisation de l'endomètre | 69 |
| I.2. Cytologie de l'endomètre | 69 |
| I.2.1. Cytophysiologie de l'endomètre | 69 |
| I.2.1.1. Endomètre prépubertaire | 69 |
| I.2.1.2. Endomètre a la puberté | 69 |
| I.2.1.3. Endomètre en période d'activité génitale | 70 |
| I.2.1.4. Endomètre gravidique | 70 |
| I.2.1.5. Période ménopausique | 71 |
| I.2.1.6. Période Postménopausique | 71 |
| I.2.2. Cytologie endométriale au cours du cycle menstruel | 71 |
| I.2.2.1. Phase proliférative (4 ^e – 14 ^e jour du cycle) | 71 |
| I.2.2.2. Phase sécrétoire (15 ^e -28 ^e jour du cycle) | 73 |
| I.2.2.3. La fenêtre d'implantation | 78 |
| I.2.2.3.1. L'endomètre en microscopie optique pendant la fenêtre d'implantation | 78 |
| I.2.2.3.2. Les marqueurs de l'implantation | 80 |
| I.2.2.3.3. Expression des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone au moment de la fenêtre d'implantation | 80 |
| I.2.2.4. Phase menstruelle | 81 |
| I.2.2.5. Phase régénérative | 82 |
| I.3. Explorations histocytologique de l'endomètre | 83 |
| I.3.1. Le prélèvement cytologique | 84 |
| I.3.2. Le prélèvement histologique | 85 |
| I.4. Technique de prélèvement de l'endomètre | 86 |
| II. Hystérocoelioscopie | 86 |
| II.1. Hystéroscopie diagnostique | 87 |

| | |
|---|-----|
| II.1.1. L'indication de l'hystérocopie diagnostique (HSCD) dans le bilan d'infertilité | 87 |
| II.1.1.1. Bilan d'infertilité | 88 |
| II.1.1.2. Bilan avant fécondation in vitro (FIV) | 88 |
| II.1.1.3. Bilan d'échec d'implantation | 88 |
| II.1.2. Les pathologies rencontrées en cas d'infertilité au cours de l'hystérocopie | 89 |
| II.2. <i>L'hystérocopie opératoire en chirurgie de la fertilité</i> | 90 |
| II.2.1. Les fibromes utérins | 91 |
| II.2.2. Les polypes endométriaux | 91 |
| II.2.3. Hyperplasie de l'endomètre | 91 |
| II.2.4. Adénomyose | 91 |
| II.2.5. Synéchies | 92 |
| II.2.6. Les malformations utérines | 92 |
| III. <i>La cœlioscopie (Laparoscopie) dans l'exploration des pathologies tubo-pelviennes</i> | 92 |
| II. MATERIELS ET METHODES | |
| II .1. Patientes et échantillons | 94 |
| II .1.1. Première partie de l'étude | 94 |
| II .1.1.1. Elaboration du questionnaire | 94 |
| II .1.1.2. L'examen endoscopique de la cavité utérine | 95 |
| II .1.2. Deuxième partie de l'étude | 95 |
| II .1.2.1. Le prélèvement endometrial | 95 |
| II .1.2.2. L'étude des biopsies de l'endomètre | 95 |
| II 2. Analyses statistiques | 96 |
| III. RESULTATS | |
| III .1. Contexte de l'étude | 97 |
| III .2. les résultats de l'étude | 98 |
| III .2.1. Les caractéristiques épidémiologiques des patientes | 98 |
| III .2.2. Aspects histopathologiques | 98 |
| III .2.3. Aspects hystérocoelioscopiques | 99 |
| III .2.3. Corrélation entre les aspects histopathologiques et hystérocoelioscopiques | 100 |

Article : The Endometrium Biopsy and Hystero-Laparoscopy in Evaluation of Women's Infertility. A Prospective Study in Algeria. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016 ; 6 : 210-218.

IV. INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS

IV. 1. Discussion des résultats 109

IV. 3. Les limites de la recherche 117

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 119

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 122

ANNEXES

Questionnaire

Les contenus des bains de l'appareil de déshydratation

Les bains de coloration (Hématoxyline Eosine)

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 01 : Les organes féminins de reproduction dans le pelvis..... | 2 |
| Figure 02 : Vue postérieure de l'utérus et des structures adjacentes..... | 5 |
| Figure 03 : Structure de l'endomètre..... | 6 |
| Figure 04 : Schéma représentant la trompe utérine | 9 |
| Figure 05 : Coupe de l'ovaire..... | 10 |
| Figure 06 : Diagramme de La régulation endocrine des ovaires..... | 13 |
| Figure 07 : Développement folliculaire..... | 16 |
| Figure 08 : Évolution de la concentration plasmatique des gonadotrophines | 17 |
| Figure 09 : Développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune | 19 |
| Figure 10 : Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus..... | 22 |
| Figure 11 Évolution de la concentration des hormones stéroïdiennes sexuelles | 25 |
| Figure 12 : Les glandes et le stroma contiennent des récepteurs de la progestérone mis en évidence par immunohistochimie dans le noyau pendant la phase sécrétoire précoce. G × 40..... | 27 |
| Figure 13 : Il persiste de nombreux récepteurs de la progestérone dans les cellules du stroma mais ils ont disparu dans le noyau Les glandes pendant la phase sécrétoire tardive. G × 25.... | 27 |
| Figure 14 : Hyperplasie atypique (HES × 400)..... | 40 |
| Figure 15 : Hyperplasie complexe (HES × 100)..... | 40 |
| Figure 16 : Hyperplasie simple (HES × 100)..... | 40 |
| Figure 17 : Polype endométriale..... | 44 |
| Figure 18 : Coupe histologie d'un ilot d'adénomyose..... | 51 |
| Figure 19 : Léiomyome utérin..... | 54 |
| Figure 20 : utérus normal..... | 57 |
| Figure 21 : utérus cloisonné total..... | 57 |
| Figure 22 : utérus cloisonné partiel..... | 57 |
| Figure 23 : Infections génitales : importance de la cœlioscopie..... | 61 |
| Figure 24 : Vascularisation artérielle de l'endomètre..... | 69 |
| Figure 25 : Endomètre en phase proliférative..... | 72 |
| Figure 26 : les glandes en phase proliférative HE× 40..... | 73 |
| Figure 27 : Endomètre en début de phase sécrétoire (16 ^e jour du cycle) HE×200..... | 74 |

| | |
|---|----|
| Figure 28 : Biopsie du 17 ^e jour du cycle (HOPA ×160)..... | 75 |
| Figure 29: Le stroma contient des artères spiralées bien développées (→) qui s’entourent d’une prédécidualisation des cellules du stroma (du 23 ^e jour du cycle) (HE × 25)..... | 76 |
| Figure 30: Biopsie du 25 ^e jour du cycle (HE× 40)..... | 76 |
| Figure 31 : Biopsie du 27 ^e jour du cycle (HOPA ×160) | 77 |
| Figure 32 : Evolution des glandes utérines au cours du cycle menstruel..... | 77 |
| Figure 33 : biopsie de l’endomètre durant la fenêtre d’implantation (G×100) coloration au bleu de toluidine..... | 79 |
| Figure 34: biopsie de l’endomètre durant la fenêtre d’implantation (G×100) coloration au bleu de toluidine | 79 |
| Figure 35 : Schéma des modifications de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel..... | 82 |
| Figure 36 : Explorations de l’infertilité féminine..... | 93 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 01 : Résumé des causes principales d'infertilité et leurs proportions dans une population de couples consultant pour infertilité selon la littérature | 32 |
| Tableau 02 : Classification des hyperplasies | 41 |
| Tableau 03 : Fréquence des malformations utérines dans la population et répartition des différentes anomalies (d'après Nahum)..... | 56 |
| Tableau 04 : Syndrome des ovaires polymicrokystiques versus syndrome des ovaires polymacrokystiques | 64 |
| Tableau 05 : Causes d'insuffisance ovarienne..... | 65 |
| Tableau 06 : Résumé des différents événements du cycle menstruel..... | 83 |
| Tableau 07 : Anomalies diagnostiquées par l'hystérocopie dans un bilan d'infertilité..... | 90 |

INTRODUCTION

Le désir d'avoir un enfant est un besoin naturel, c'est la concrétisation d'un rêve et la conséquence logique d'une relation à deux. Ne pas pouvoir mettre un enfant au monde d'une manière naturelle durant la vie d'un couple, légalement uni par les liens du mariage est assimilé comme un véritable drame familial et comme un réel obstacle pour l'épanouissement du couple. Malheureusement ce désir naturel n'est pas toujours possible (**Barillier, 2007**).

L'infertilité est l'incapacité d'obtenir une grossesse chez une femme n'étant pas sous contraceptifs et ayant une activité sexuelle normale durant une période d'un an. C'est un véritable problème de santé publique à cause de sa prévalence élevée tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (**Belley Priso et al., 2015**). On distingue deux catégories d'infertilité : primaire et secondaire. En l'infertilité primaire, les couples ont jamais été en mesure de concevoir ; tandis que dans l'infertilité secondaire, il est difficile de concevoir après avoir conçu (soit porté la grossesse à terme ou fait une fausse couche) (**Wasiu Eniola, 2012**). L'infertilité est d'origine féminine dans 30% des cas. La légère supériorité des étiologies féminines est liée au rôle de l'appareil génital féminin dans la majorité des étapes de la reproduction ; autant de phases où le système peut défaillir (**Barillier, 2007**). La consultation d'infécondité permet d'évaluer la fertilité pour améliorer la fécondabilité et diminuer le délai de conception (**Ohannessian et al., 2014**).

L'hystérocopie est un examen qui permet d'explorer la cavité utérine et de préciser l'existence d'une anomalie intracavitaire ou déformant la cavité, ainsi que l'aspect de l'endomètre. Cet examen peut être couplé à un prélèvement endometrial (**Ohannessian et al., 2015**). La datation histologique de la muqueuse sécrétoire en fonction des critères de Noyes a longtemps été considérée comme un moyen utile pour explorer la muqueuse endométriale et donner un reflet de réceptivité endométriale. (**Bergeron, 2006**), ces avantages sont très attirants car on observe l'architecture de l'endomètre que l'on perd dans toute technique d'homogénéisation (**Bourgain, 2004**). L'aspect morphologique de l'endomètre est un témoin de l'intégrité de l'axe hypothalamus, hypophyse et ovaire et permet de confirmer qu'une femme infertile a eu une ovulation (**Bergeron, 2006**).

Si l'hystérocopie fournit une description macroscopique de l'endomètre, l'idéal est de coupler l'examen à un prélèvement endometrial bien toléré et représentatif, permettant de corréler l'aspect endoscopique aux données histologiques (**Agostini et al., 1999**).

INTRODUCTION

La laparoscopie offre une vue aussi bien panoramique qu'amplifiée des surfaces de l'utérus, de l'ovaire, des trompes et péritonéale. Par conséquent, elle peut identifier les degrés les plus faibles des occlusions tubaires, des adhérences pelviennes ou annexielles, et l'endométriose qui peuvent affecter la fertilité (**Kalume Mushabaa ,2014**). L'hystérocoelioscopie est d'un apport indéniable dans le traitement de l'infertilité aussi bien primaire que secondaire. En effet, en diagnostiquant et traitant les lésions du tractus utéro-tubaire et les pathologies ovariennes, l'hystérocoelioscopie va permettre de résoudre les problèmes de stérilité dans plus d'un tiers des cas (**Boudhraa et al ., 2008**).

En vue d'entreprendre notre recherche, nous avons utilisé une double méthodologie permettant l'évaluation de l'infertilité féminine. La première consiste à l'exploration de la cavité utérine par hystérocoelioscopie afin de mettre en évidence les causes organiques (intracavitaires) associées à l'infertilité (utérines, tubaires et ovariennes), ainsi que l'aspect de l'endomètre. La coelioscopie a été réalisée non seulement pour son intérêt diagnostique mais éventuellement thérapeutique. La deuxième partie consistait à l'étude histopathologique des prélèvements endométriaux effectués par curetage biopsique lors de chaque intervention, même pour les cas où aucune pathologie endométriale n'a été détectée au préalable à l'endoscopie, ceci dans le but d'étudier la datation et la maturation histologique de l'endomètre en vue d'une appréciation de la valeur fonctionnelle de l'endomètre, ainsi que d'autres anomalies surajoutées. Et en dernier lieu nous nous sommes intéressés à corréler les aspects hystéroscopiques aux données histopathologiques dans le but de déterminer la spécificité de chaque méthode individuellement et afin d'évaluer la place qu'occupe actuellement la biopsie de l'endomètre devant l'hystéroscopie et l'intérêt d'associer systématiquement les deux méthodes d'explorations pour une meilleure approche de la pathologie endométriale et afin de déceler un plus grand nombre de pathologies.

Partie 1 : Rappel anatomique et fonctionnel des organes de reproduction féminins

L'appareil génital féminin assure la majorité des étapes de la reproduction : production de gamètes féminins ou ovules, accueil et acheminement des gamètes masculins ou spermatozoïdes, fécondation de l'ovule, transit et implantation de l'œuf fécondé, développement de l'embryon puis du fœtus pendant la grossesse et expulsion de ce dernier lors de l'accouchement (Barillier, 2007).

I. Les organes de reproductions féminins

Les organes génitaux féminins comprennent les ovaires (gonades de la femme), les trompes utérines, l'utérus, le vagin et les organes externes dont l'ensemble forme la vulve (Figure.01) (Tortora et Derrickson ,2010).

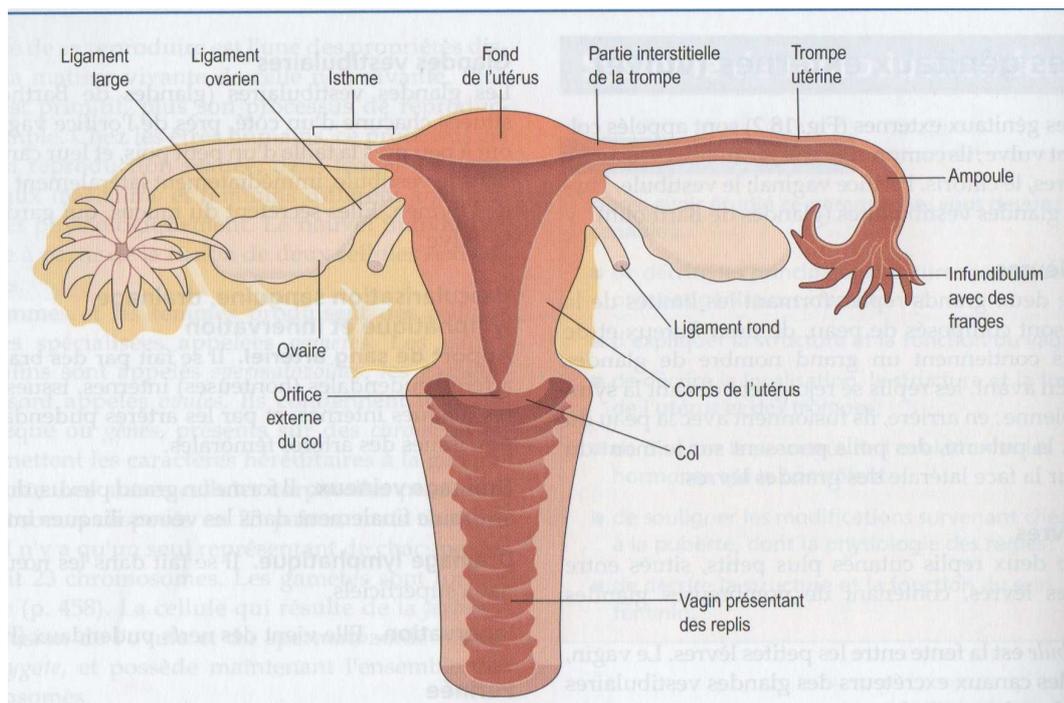


Figure 01 : Les organes féminins de reproduction dans le pelvis (Ross et Wilson ,2011)

I.1. L'utérus

I.1.1. Anatomie

L'utérus est un organe musculaire creux en forme de poire, aplati d'avant en arrière. Il siège dans la cavité pelvienne, entre la vessie et le rectum. Chez la plupart des femmes, il est incliné en avant (*antéversion*) et incurvé en avant (*antéflexion*), presque à angle droit avec le vagin, si bien que sa paroi antérieure repose en partie sur la vessie au-dessous, délimitant avec elle le cul-de-sac vésico-utérin (**Ross et wilson, 2011**).

L'utérus se compose de trois couches de tissus, de la partie la plus externe à la partie la plus interne : le périmétriium, le myomètre et l'endomètre (Figure 02). L'endomètre se divise lui-même en deux couches, la couche fonctionnelle et la couche basale (**Biron ,2006**).

➤ Le périmétriium

La couche externe ,appelée périmétriium (*péri* :autour ;*métra* :matrice),est une séreuse qui fait partie du péritoine viscéral ; il est composé d'épithélium pavimenteux simple et de tissu conjonctif aréolaire .Il se prolonge latéralement pour former le ligament large de l'utérus .Antérieurement ,il recouvre la vessie et forme une poche peu profonde appelée cul-de-sac vésico-utérin (*vésica* :vessie) .Postérieurement ,il recouvre le rectum et forme une poche profonde ,le cul-de-sac recto-utérin ,qui constitue le point le plus inférieur de la cavité pelvienne (**Tortora et Derrickson ,2010**).

➤ Le myomètre

C'est une épaisse couche musculaire dans la paroi utérine .Il s'agit d'une masse de fibres musculaires lisses entrelacées ,séparées par du tissu conjonctif ,contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs (**Ross et wilson, 2011**).

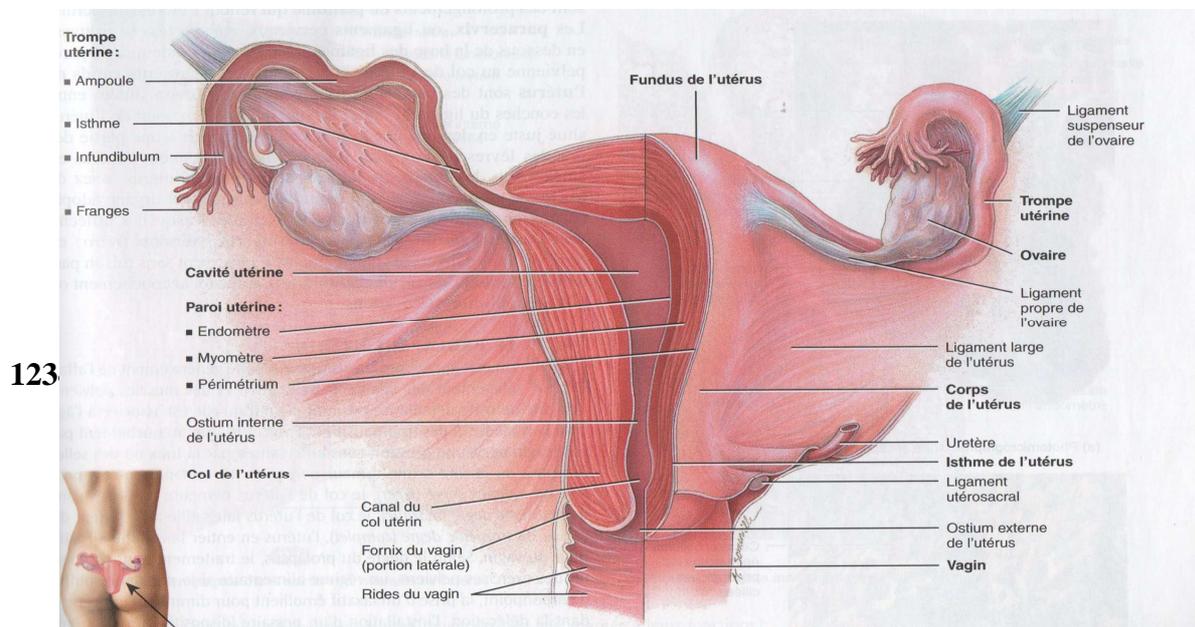


Figure 02 : Vue postérieure de l'utérus et des structures adjacentes (Tortora et Derrickson, 2010)

➤ L'endomètre

Embryologiquement, l'endomètre et le myomètre sont d'origine mésodermique et résultent de la fusion des canaux mullériens entre la 8^e et 9^e semaine après l'ovulation (O'Rahily, 1989).

L'endomètre est constitué d'un revêtement épithélial cylindrique simple associé à des glandes endométriales tubuleuses simple et d'un stroma appelé chorion cytogène. Sur le plan fonctionnel, l'endomètre comprend deux couches : Une fonctionnelle superficielle, éliminée lors des règles et une couche basale, à l'origine de la régénération d'une nouvelle couche fonctionnelle après les règles (Figure. 03) (Kierszenbaum, 2006).

- ❖ La couche fonctionnelle : particulièrement sensible aux variations hormonales et se modifiant considérablement au cours du cycle menstruel (Rihaoui, 2007), la couche supérieure s'épaissit et devient plus riche en vaisseaux sanguins dans la première moitié du cycle menstruel (Figure.04). Si l'ovule n'est pas fertilisé et ne s'implante pas, cette couche desquamé pendant la menstruation.

- ❖ La couche basale : profonde , épaisse de 1mm environ ,peu sensible aux variations cycliques (**Rihaoui,2007**) , elle n'est pas perdue pendant la menstruation .C'est à partir d'elle que la nouvelle couche fonctionnelle est régénérée à chaque cycle (**Ross et wilson, 2011**).

Pendant la période de reproduction, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération. Prolifération, différenciation et menstruation impliquent surtout les deux tiers supérieurs de la muqueuse qui correspondent à la partie fonctionnelle de la muqueuse. Le tiers inférieur correspond à la partie basale où les modifications morphologiques sont minimales .Cette partie est responsable de la régénération de la muqueuse .Ces modifications cycliques ont pour finalité de créer un environnement adapté pour la nidation .Au moment de la ménopause ,l'absence d'estrogènes conduit à une involution progressive de l'endomètre pour aboutir à un endomètre atrophique (**Bergeron,2006**).

La vascularisation de l'utérus provient des branches de l'artère iliaque interne, soit les artères utérines. Au niveau de l'endomètre, ce sont les artérioles droites, qui se terminent dans la couche basale, et les artérioles spiralées, pénétrant dans la couche fonctionnelle, qui permettent la vascularisation (**Biron ,2006**).

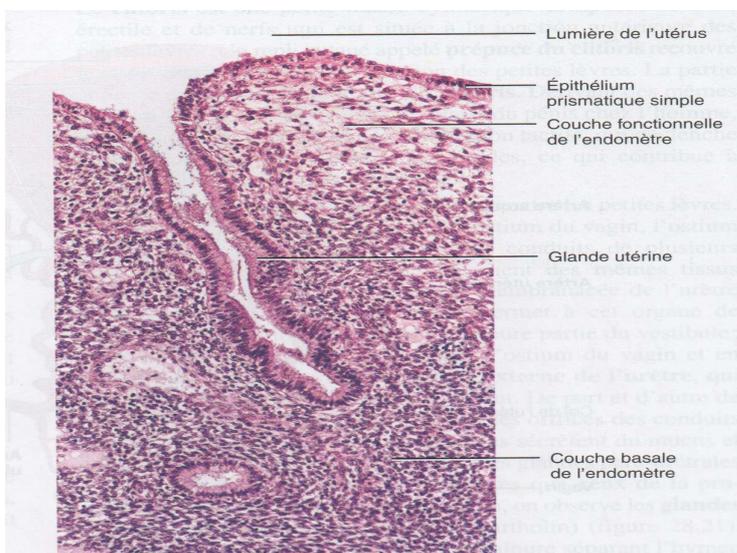


Figure 03 : Structure de l'endomètre
(**Tortora et Derrickson, 2010**)

I.1.2. Rôle dans la reproduction

La cavité est le lieu de passage des spermatozoïdes pour atteindre la trompe lieu de rencontre des gamètes et de fécondation .Elle est aussi le siège de l'implantation et du développement de l'œuf fécondé (**Ait Benkaddour et al., 2010**) .

Il est destiné à contenir le conceptus pendant son développement et à l'expulser quand il est arrivé à maturité .Cette fonction explique les profondes modifications subies par l'utérus au cours de la vie génitale (**Kamina, 2011**).

I.2. Les trompes utérines

I.2. 1. Anatomie

La trompe utérine est un conduit d'une dizaine de centimètres de long qui s'étend de l'ovaire à l'utérus. Elle s'abouche dans la paroi de l'utérus pour former l'angle tubaire de l'utérus (**Nguyen, 2008**).

C'est un conduit musculo-membraneux située dans le mésosalpinx, chaque trompe prolonge latéralement une corne utérine et se dirige transversalement jusqu'au pôle utérin de l'ovaire, puis longe le bord mésovarique de l'ovaire pour retomber le long de son bord libre. Leur longueur est de 10 à 14 cm. Leur diamètre extérieur, qui mesure environ 3 mm à l'angle de l'utérus, augmente progressivement de dedans en dehors et atteint à son extrémité externe de 7 à 8 mm (**Kamina et al ,2003**).

On distingue à chaque trompe quatre parties qui diffèrent les unes des autres par leur direction, leur forme, et leurs rapports. Ces parties ou segments sont de dedans en dehors : la partie interstitielle, l'isthme, l'ampoule et le pavillon.

- ❖ **Partie interstitielle** : elle est située dans l'épaisseur de la paroi utérine. Longue de 1 cm environ, son diamètre intérieur atteint 0,5 mm. Elle commence par un étroit orifice, *l'ostium uterinum*, au sommet de l'angle supéro-externe de la cavité utérine, traverse la paroi de l'utérus suivant un trajet oblique en dehors et en haut, le plus souvent linéaire, quelquefois flexueux, et se continue au sommet de l'angle de l'utérus avec l'isthme de la trompe. Une gaine de tissu conjonctif l'isole de la paroi utérine.



- ❖ **Isthme** : l'isthme fait suite à la partie interstitielle de la trompe. Il se détache du sommet de l'angle de l'utérus, un peu au-dessus et en arrière du ligament rond, au-dessus et en avant du ligament utéro-ovarien de l'utérus. L'isthme de la trompe s'étend jusqu'au pôle inférieur de l'ovaire en ligne droite, à peu près horizontalement, mais un peu obliquement de dedans en dehors et d'avant en arrière. Ce segment de la trompe est à peu près cylindrique, de consistance ferme. Il mesure 3 à 4 cm de long et 3 à 4 mm de diamètre.
- ❖ **Ampoule** : l'ampoule est plus volumineuse et plus longue que l'isthme. Elle atteint, en effet, 7 à 8 cm de longueur et 7 à 8 mm de diamètre. Elle n'est pas cylindrique comme l'isthme, mais aplatie, car sa consistance est faible et sa paroi interne s'applique sur sa paroi externe. Dans son ensemble, l'ampoule tubaire décrit chez la nullipare une anse concave en bas, dont le sommet répond à l'extrémité supérieure de l'ovaire. Chez la multipare, l'ampoule décrit toujours la même courbe et conserve les mêmes rapports avec l'ovaire. Mais celle-ci s'est abaissée et son grand axe a pris une direction oblique plus ou moins rapprochée de l'horizontale.
- ❖ **Pavillon** : la trompe se termine par un large entonnoir, le pavillon, qui s'évase brusquement à l'extrémité de l'ampoule. La surface extérieure ou périphérique du pavillon est lisse et tapissée par le péritoine. Celui-ci ne s'étend que jusqu'à l'origine des franges. La surface axiale est irrégulière, plissée, et s'étale sur la face interne de l'ovaire. Elle présente à son centre un orifice de 2 mm de diamètre qui donne accès à l'ampoule. Par cet orifice appelé *orifice abdominal*, le canal tubaire communique librement avec la cavité abdominale (**Fogang, 2013**).

Deux types de cellules bordent la trompe utérine : les cellules ciliées et les cellules sécrétrices. Les cellules ciliées sont particulièrement nombreuses près de l'extrémité ovarienne de la trompe, ou elles constituent la majorité de la population cellulaire (à peu près 60-80%) ; en revanche, près de l'utérus, les cellules sécrétrices prédominent, et on observe plus que 25% environ de cellules ciliées.

Deux autres types cellulaires ont été décrits dans l'épithélium tubaire, les cellules intercalaires et les cellules basales de réserve. La cellule intercalaire est couramment considérée comme une cellule sécrétrice épuisée, et les cellules basales de réserve ont été confondues avec des cellules intraépithéliales de la lignée lymphoïde (Stevens et Lowe, 2006).

La vascularisation des trompes est la même que celle de l'utérus (Ross et Wilson, 2011).

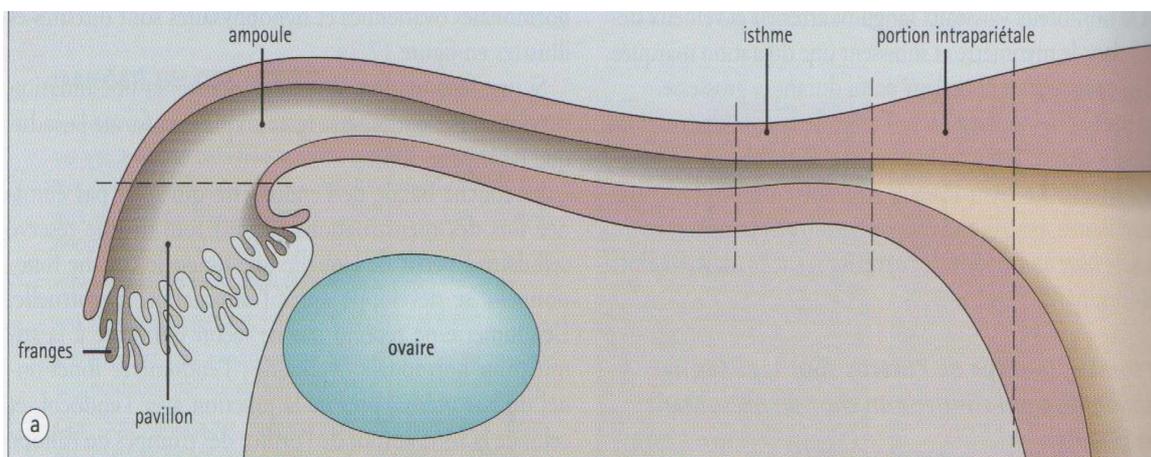


Figure 04 : Schéma représentant la trompe utérine (Stevens et Lowe, 2006)

I.2. 2. Rôle dans la reproduction

Les trompes utérines conduisent l'ovule de l'ovaire à l'utérus par péristaltisme et mouvements ciliaires. Le mucus sécrété par la muqueuse fournit les conditions idéales pour le déplacement de l'ovule et du spermatozoïde. La fertilisation de l'ovule se produit habituellement dans la trompe utérine et le zygote est propulsé dans l'utérus, ou il s'implante (Ross et Wilson, 2011).

I.3. Les ovaires

I.3. 1. Anatomie

L'ovaire est un organe pair de siège intrapéritonéal situé dans le petit bassin de part et d'autre de l'utérus en arrière du ligament large (Bazot *et al.*, 2000). Il mesure 4 à 5 cm de diamètre et est en étroit contact avec le pavillon de la trompe qui le recouvre (Catala, 2006).

C'est une glande en forme d'amande, située dans les fossettes ovariennes. Il comprend une région corticale tapissée par l'épithélium ovarien, constituée du stroma cortical contenant les follicules (Figure.05) et formée de cellules dont la structure histologique est proche de celles des cellules de Leydig et une région médullaire qui contient les artères et veines ovariennes (Coussieu, 2004).

L'ovaire est vascularisé par les artères ovariennes prennent naissance dans l'aorte. Elles descendent dans l'espace rétroperitonéal et forment, avec les veines ovariennes le ligament suspenseur de l'ovaire .La veine ovarienne gauche se jette dans la veine rénale gauche .La veine ovarienne droite s'abouche dans la veine cave inférieure (Nguyen, 2008).

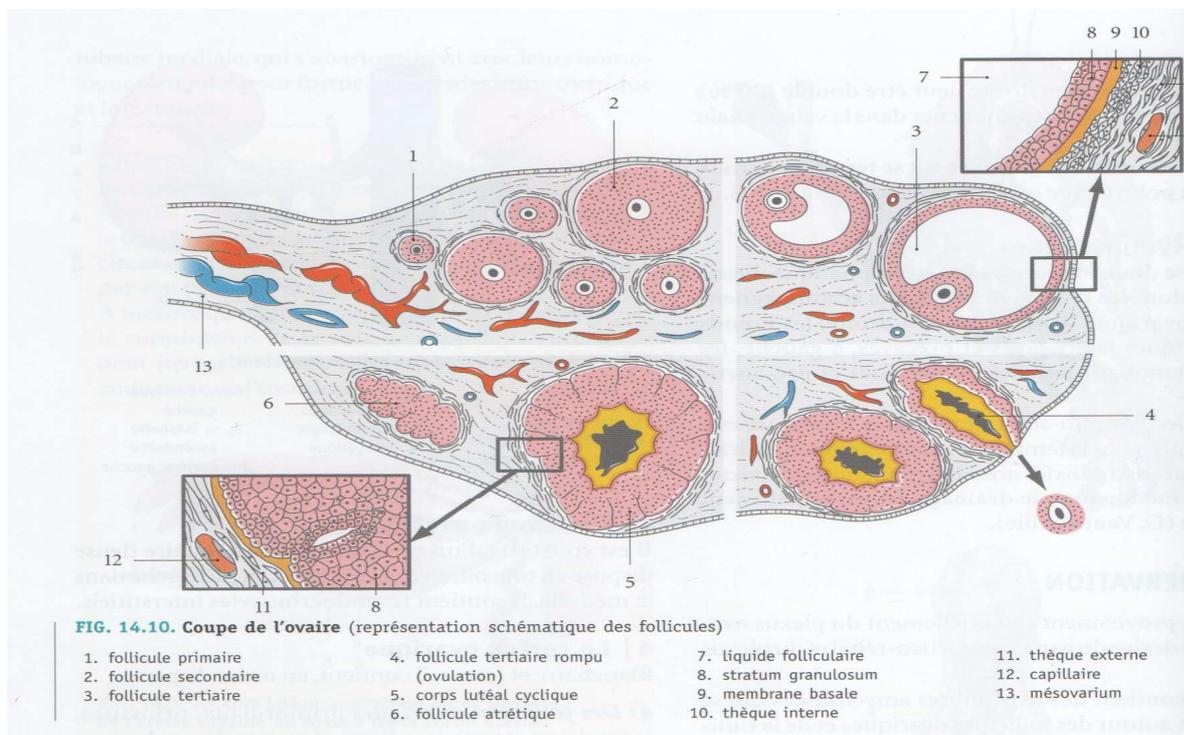


Figure 05 : Coupe de l'ovaire (Kamina, 2011)

Rôle dans la reproduction

I.3. 2. Rôle dans la reproduction

Le rôle des ovaires est en dehors de la fabrication des hormones sexuelles œstrogènes et progestérone, la préparation d'ovules prêts à être fécondés (Schaffler et Menche ,2004).

À partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, l'ovaire humain exerce une double fonction :

- ✓ La synthèse des hormones stéroïdes indispensables au maintien des caractères sexuels secondaires et à la reproduction.
- ✓ La croissance, la maturation puis l'émission d'un ovocyte de bonne qualité, apte à être fécondé (**Maitrot et Christin-Maitre, 2008**).

L'ovaire glande exocrine : Il s'agit de la production de gamètes ,les ovocytes .Tous les mois ,14jours après le premier jour des règles ,un ovocyte est émis de façon aléatoire par l'un ou l'autre des ovaires .Après la rupture folliculaire à la surface de l'ovaire ,l'ovocyte est ensuite pris en charge par la trompe de Fallope puis est éventuellement fécondé par un spermatozoïde (**Coussieu, 2004**).

Les follicules primordiaux sont très nombreux (40 000) environ, mais très peu arriveront à la maturation (400 environ) dans la vie génitale d'une femme, la majeure partie d'entre eux finissant par involuer et s'atrophier. Les autres évoluent vers le follicule de De Graaf (**Traore , 2003**)

L'ovaire, glande endocrine : En tant que glande endocrine, l'ovaire sécrète schématiquement deux hormones : les œstrogènes dont le type est la folliculine et les progestatifs dont le type est la progestérone. Les œstrogènes sont sécrétés au niveau de la thèque interne essentiellement, mais également au niveau des corps jaunes et des follicules atresiques. Les progestatifs sont sécrétés au niveau du corps jaune (**Traore , 2003**).

II. Régulation Hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus

II.1. La régulation hormonale du cycle de la reproduction

Le cycle menstruel et le cycle ovarien sont réglés par une hormone régulatrice de l'hypothalamus ;l'hormone de libération des gonadostimulines (GnRh).La GnRh stimule la libération de l'hormone folliculostimuline (FSH)et de l'hormone lutéinisante (LH)par l'adenohypophyse.La FSH stimule le développement initial des follicules ovariens et la sécrétion des œstrogènes par les follicules .La LH stimule le développement plus poussé des follicules ovariens ,déclenche l'ovulation et stimule la production des œstrogènes ,de la progestérone ,de l'inhibine et de la relaxine par le corps jaune (**Tortora et Grabowski,1995**).

II.1.1. L'axe hypothalamo-hypophysaire

a) L'hypothalamus

L'hypothalamus est une région située à la base du cerveau qui contrôle les fonctions de la vie végétative. Cette région cérébrale exerce en particulier un contrôle de la sécrétion des hormones de l'antéhypophyse. En ce qui concerne les fonctions gonadiques, l'hypothalamus sécrète de la gonadolibérine (GnRH) qui active la sécrétion hypophysaire des gonadostimulines (FSH et LH). La GnRH est produite de façon pulsatile par l'hypothalamus. Ainsi, on peut remarquer que les mêmes médiateurs agissent chez la femme comme chez l'homme. Les cellules cibles feront toute la différence (**Catala, 2006**).

b) L'hypophyse

✓ FSH

La concentration de la FSH varie au cours du cycle. Elle s'élève progressivement la première semaine de la phase oestrogénique. La deuxième semaine de cette phase, le taux de FSH diminue légèrement afin de croître de façon notable en phase préovulatoire. Les taux de FSH diminuent progressivement pendant la phase progestative.

En première phase du cycle, les récepteurs de la FSH sont exprimés par les cellules de la granulosa (Figure .06). Dans la deuxième partie de la première phase du cycle, les cellules de la granulosa expriment aussi le récepteur de la LH (**Catala, 2006**). L'hormone folliculostimulante permet la maturation des follicules ovariens et la sécrétion d'estrogènes, conduisant à l'ovulation. Sa sécrétion cesse une fois que l'ovulation a commencé, pour éviter que d'autres follicules deviennent matures pendant le cycle en cours (**Ross et Wilson, 2011**).

✓ LH

La LH est libérée de façon pulsatile comme la GnRH. Les fréquences de décharge de LH et de GnRH sont identiques : une décharge toutes les quatre-vingt dix minutes en phase oestrogénique puis la fréquence diminue progressivement en phase progestative pour atteindre une décharge toutes les huit à douze heures en fin de phase progestative. Trente-six heures avant l'ovulation, le taux de LH augmente considérablement formant le pic de LH qui précède l'ovulation et qui la déclenche.

Les récepteurs de la LH sont exprimés par les cellules de la thèque interne (Figure 06), en deuxième phase du cycle sont exprimés par le corps jaune. La LH agit sur l'ultime étape de

maturation du follicule et le pic de LH agit directement sur les cellules de la granulosa permettant l'ovulation (Catala, 2006).

L'hormone lutéinisante déclenche l'ovulation, stimule le développement du corps jaune et la sécrétion de progestérone (Ross et Wilson, 2011).

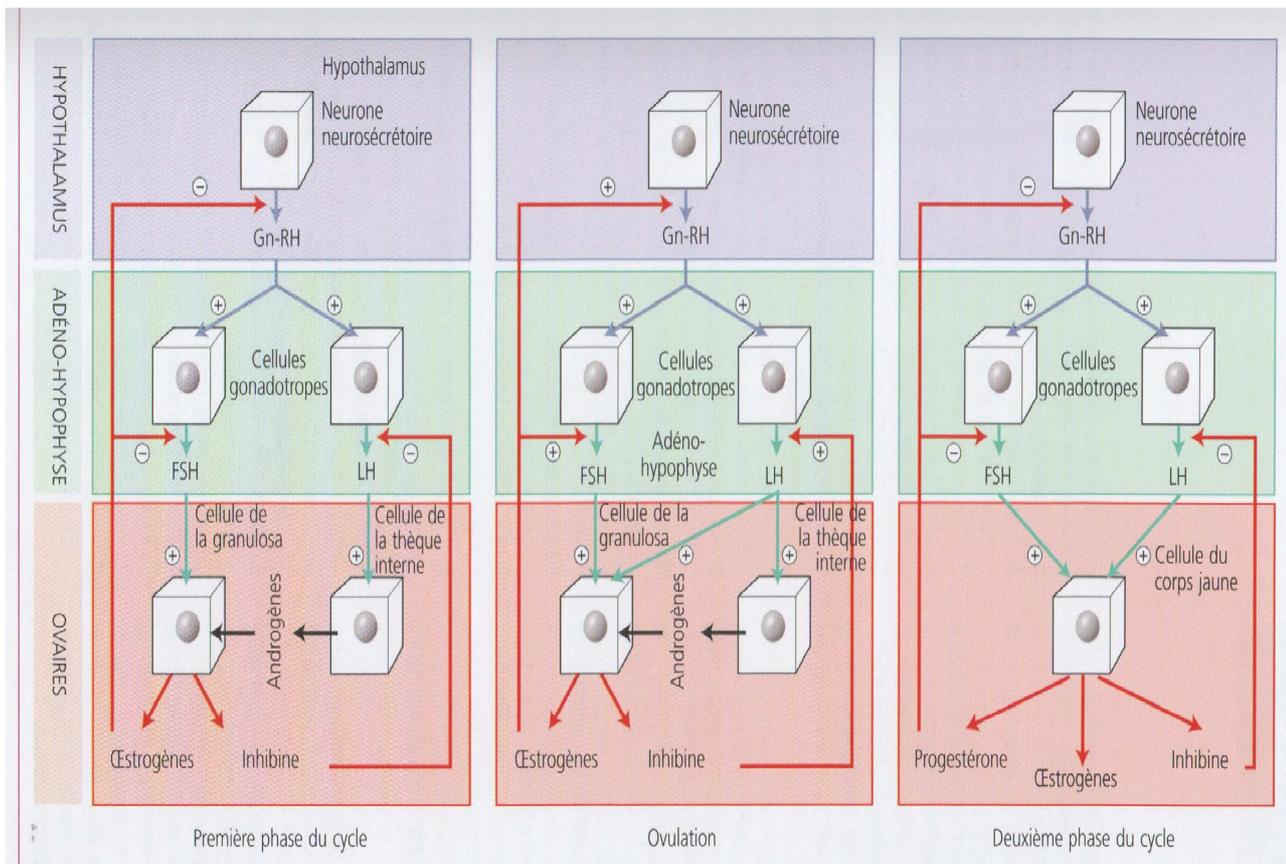


Figure 06 : Diagramme de La régulation endocrine des ovaires (Poirier et al., 2005)

II.2. Les cycles de reproduction

II.2. 1. Le cycle ovarien

Du 1^{er} au 14^e jour du cycle, se produit la maturation folliculaire. Un follicule primordial, et un seul, mûrit l'ovule qu'il contient et sécrète une hormone : la folliculine.

Au 14^e jour, le follicule éclate et libère son ovule « mur » qui va s'engager dans la trompe utérine.

Après le 14^e jour, le follicule rompu se rétracte, se comble, ses cellules se chargent de graisses, et l'ensemble prend un aspect pigmenté : c'est le corps jaune, puis son évolution est variable :

- ✓ Si l'ovule est fécondé, le corps jaune persiste, augmente de volume et sécrète une grande quantité d'hormones : folliculine et progestérone .Il continue à fonctionner jusqu'au milieu de la grossesse : c'est le corps jaune gestatif ;
- ✓ Si l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune s'atrophie, ne laissant qu'une trace à la surface de l'ovaire : c'est le corps jaune périodique dont l'évolution est terminée au 18^e jour, date du début d'un nouveau cycle .Il sécrète également folliculine et progestérone (**Ramé et Théron, 2006**).

II.2.1.1. La Folliculogénèse (Phase folliculaire)

Correspond à la transformation d'un follicule primordial en un follicule de De Graaf mature (Figure.06) (**Kierszenbaum, 2006**). Elle affecte au départ plusieurs follicules ayant atteint le stade tertiaire ; au bout de sept ou huit jours ne subsiste qu'un follicule dont la maturation, poursuivie, aboutit à la ponte ovulaire, qui se produit aux milieux du cycle (quatorzième jour en moyenne). Pendant la phase folliculaire, les cellules de la granulosa et de la thèque interne sécrètent l'œstradiol, principale hormone œstrogène (les autres œstrogènes sont l'œstrone, forme circulante, et l'œstriol, forme d'élimination urinaire) (**Marchal, 2004**).

La maturation des follicules dure environ six mois chez la femme

- ❖ **Les follicules primordiaux** : ils mesurent 50 µm de diamètre .Ils sont composés d'un ovocyte I bloqué en prophase de la 1^{re} division méiotique et d'une seule assise cellulaire de (trois à quatre cellules folliculaires aplaties, leur nombre total est fixé au cours de la vie fœtale dès la fin du 7^e mois de grossesse.
- ❖ **Les follicules primaires** : ils mesurent 60à80µm. L'ovocyte centrale (toujours bloqué en prophase I) y est entouré d'une membrane hyaline, la zone pellucide, une assise de cellules folliculaires cubiques et une membrane externe.

- ❖ **Les follicules secondaires** : L'ovocyte I y est entouré par trois ou quatre couches de cellules folliculaires et par la thèque interne. Leur taille est de 80 à 180µm. L'ovocyte I occupe une position centrale et est entouré par la zone pellucide. Les cellules folliculaires forment la granulosa, elles sont reliées entre elles par des jonctions communicantes. L'ensemble du follicule est entouré par la thèque interne qui résulte des modifications du stroma ovarien.
- ❖ **Les follicules antraux** : Avec la croissance, les follicules se modifient, des cavités liquidiennes se forment au sein de la couche de cellules folliculaires. Les cavités produites confluent pour donner naissance à une cavité unique, l'antrum. Comme la cavité est asymétrique, elle refoule entouré de cellules folliculaires formant la *corona radiata* vers un des pôles du follicule. Autour de la thèque interne, se forme la thèque externe riche en tissu conjonctif et en vaisseaux sanguins. Sa taille varie de 80µm à 5mm.
- ❖ **Les follicules sélectionnés et le follicule dominant** : a la fin du cycle précédent, certains follicules mesurant deux à cinq mm sont sélectionnés dans chaque ovaire. Ces follicules, suite à l'augmentation du taux de FSH sont stimulés et augmentent encore de taille (multiplication des cellules de la granulosa et augmentation de la synthèse des stéroïdes). Après les règles, un follicule est sélectionné sur sa taille (5 à 8mm) et devient le follicule dominant. Il continue à croître jusqu'à la période d'ovulation (**Catala, 2006**).

- a** : follicule primordial
- b** : follicule primaire
- c** : follicule secondaire
- d** : follicule tertiaire
- e** : follicule de De Graaf

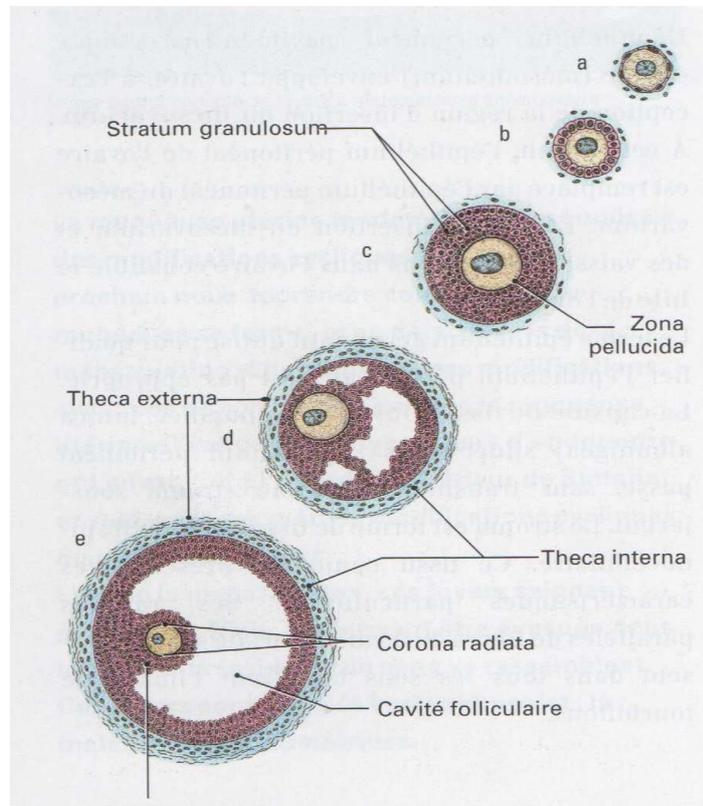


Figure 07 : Développement folliculaire (Ulfig ,2006)

Atrésie Folliculaire

La plupart des follicules subissent un processus dégénératif appelé atrésie, au cours duquel les cellules folliculaires et des ovocytes meurent, avant d'être phagocytés. Les follicules peuvent devenir atrétique à n'importe quel stade de leur développement, y compris lorsqu'ils sont proches de la maturité. L'atrésie fait intervenir le phénomène d'apoptose et le détachement des cellules de la granulosa, l'autolyse de l'ovocyte et le collapsus de la zone pellucide. Dès le début de ce processus, les macrophages envahissent le follicule en dégénérescence et en phagocytent les débris (Mescher, 2012).

II.2.1.2. L'ovulation

L'augmentation rapide du volume du follicule ovulatoire le conduit à faire fortement saillie à la surface de l'ovaire .La rupture du follicule se fait par un stigma conique par ou

s'écoule le liquide folliculaire contenant l'ovocyte au sein de son cumulus visqueux (Poirier *et al.*, 2005).

Elle survient 14 jours avant le début des règles suivantes, sans doute sous l'effet d'hormones hypophysaires (F.S.H+ LH) le follicule se rompt expulsant l'ovule, vers la trompe (Traore , 2003).

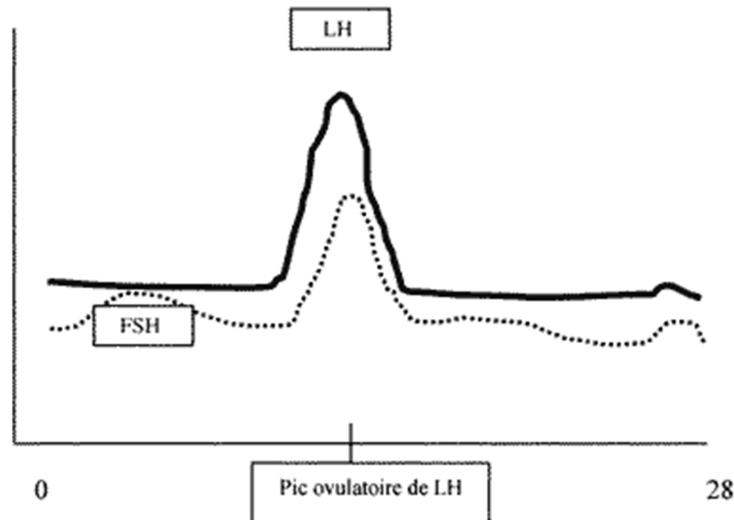


Figure 08 Évolution de la concentration plasmatique des gonadotrophines
(Bazot *et al.* , 2000)

II.2.1.3. La formation du corps jaune (Phase lutéale)

Après l'ovulation, le follicule rompu s'affaisse et se comble par un caillot sanguin pour former une glande endocrine temporaire, le corps jaune cyclique, d'une taille à peu près équivalente à celle du follicule ovulatoire précédent, c'est-à-dire 1,5 à 2,5 cm. (Yong *et al.*, 2008).

Les cellules restantes de la granulosa et de la thèque subissent une transformation spectaculaire pour donner naissance au corps jaune un processus appelé lutéinisation (Sherwood, 2006). Après expulsion du liquide antral par le follicule mature, celui-ci s'affaisse autour de l'antra et se transforme rapidement . Les cellules de la granulosa

s'hypertrophient notamment, et toute la structure glandulaire ainsi formé est appelée corps jaune (Figure.09) (Widmaier *et al.*,2004).

Le corps jaune résulte de la transformation du follicule rompu, qui a libéré son ovocyte, avec un plissement de la paroi folliculaire. Deux évènements apparaissent :

- ✓ Au moment du pic de LH, il y a un envahissement vasculaire des cellules de la granulosa lutéinisées par des capillaires provenant de la thèque interne ;
- ✓ L'acquisition par les cellules de la granulosa d'une capacité de stéroïdogénèse. La LH joue un rôle primordial dans ce remodelage du follicule (**Audebert ,2001**).

Régulation du corps jaune

Sous l'influence de l'hormone lutéinisante (LH) sécrétée par l'antéhypophyse, les cellules de la granulosa s'hypertrophies considérablement et commencent à sécréter de la progestérone .Elles acquièrent les caractères des cellules sécrétant des stéroïdes et prennent le nom de cellules lutéiniques de la granulosa .La progestérone provoque des modifications de l'endomètre pour le préparer à l'implantation de l'embryon, en cas de fécondation.

Les cellules de la thèque interne augmente également de taille à un degré moindre et acquièrent les mêmes caractères que les cellules de la granulosa lutéinisées.Ces cellules sont appelées cellules lutéiniques thécales (**Yong et al. ,2008**).

La membrane basale située entre la granulosa et la thèque interne se fragmente et ces couches sont envahies par des capillaires et de plus gros vaisseaux issus de la thèque externe pour former un riche réseau vasculaire caractéristique des glandes endocrines (**Yong et al. ,2008**).

Le corps jaune sécrète dans le sang de grandes quantités de progestérone et en moindre quantité des œstrogènes. La sécrétion d'œstrogènes pendant la phase folliculaire puis celle de progestérone pendant la phase lutéale sont essentielles pour préparer l'utérus à l'implantation d'un ovule fécondé .Le corps jaune est pleinement fonctionnel au quatrième jours après l'ovulation mais il continue à grossir pendant encore quatre ou cinq jours (**Sherwood, 2006**).

La durée de vie fonctionnelle du corps jaune

La production de la progestérone par le corps jaune est sous le contrôle de la LH hypophysaire mais de fortes concentrations de progestérone inhibent la sécrétion de la LH. Sans le stimulus continu exercé par la LH, le corps jaune ne peut persister et, 12 à 14 jours après l'ovulation, il régresse pour former finalement un corpus albicans non fonctionnel (Yong *et al.*, 2008).

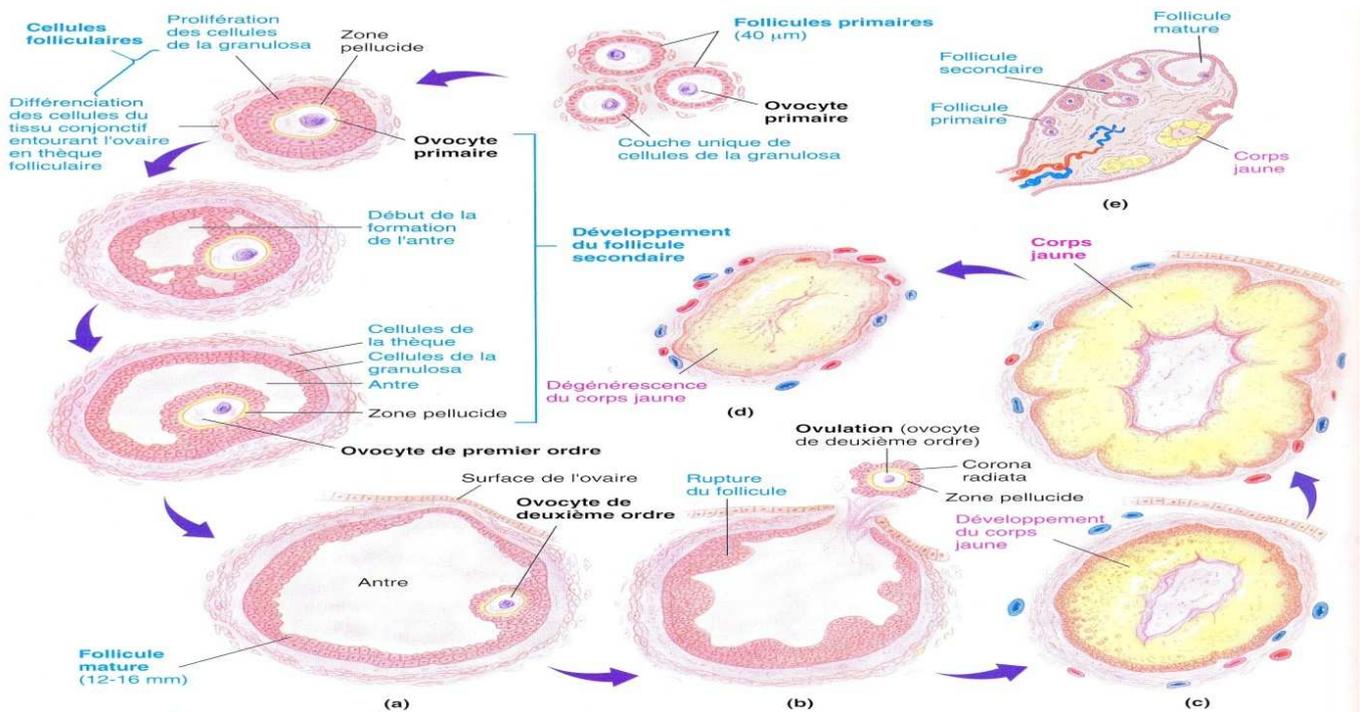


Figure 09 : Développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune (Sherwood, 2006).

- Etapes du développement du follicule primaire jusqu'au follicule mature ;
- Rupture du follicule mature et libération de l'ovocyte au moment de l'ovulation ;
- Transformation des cellules folliculaires en corps jaune après la fécondation de l'ovule ;
- Dégénérescence du corps jaune si l'ovule n'est pas fécondé ;

e) Développement du follicule, ovulation et formation du corps jaune dans un ovaire.

II.2.2. Le cycle menstruel

Un cycle menstruel dure environ 28 jours. Le début d'un cycle est marqué par une menstruation. Celle-ci dure environ quatre jours. Elle correspond à l'élimination de la couche fonctionnelle de l'endomètre. C'est essentiellement l'endomètre qui subit d'importantes modifications au cours du cycle (Figure .10) (Nguyen, 2008).

La menstruation (du latin, *menstrua*, de *mentis*, mois) signifie flux menstruel, règles. Phénomène physiologique de la femme en période d'activité génitale, elle est liée à la fonction de reproduction. Elle consiste en un écoulement sanguin d'origine utérine tous les mois. La menstruation est toujours supprimée par la gestation et souvent par la lactation (Rihaoui *et al.*, 2007)

Le cycle reproducteur féminin est contrôlé par l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Cette hormone, sécrétée par l'hypothalamus, stimule l'adénohypophyse à libérer l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) (Figure.10). Ce sont ces deux dernières hormones qui agiront au niveau des ovaires et de l'utérus tout au long du cycle (Biron, 2006)

Au cours du cycle menstruel, sous l'influence de l'œstradiol puis de la progestérone, la muqueuse utérine va subir des modifications visant à la préparer à une éventuelle implantation ovulaire. On décrit schématiquement deux phases, la phase proliférative d'imprégnation oestrogénique et la phase sécrétoire d'imprégnation progestative. Au cours d'un cycle fécondant, la capacité nidatoire de l'œuf est directement liée à la qualité du lit endométrial et de sa vascularisation (Ardaens, 2007).

II.2.2.1. La phase proliférative (Pré-ovulatoire)

Du 5^e au 14^e jour, au cours de laquelle sous l'influence des œstrogènes se régénère une nouvelle couche muqueuse (Schaffler et Menche, 2004). Le stroma endométrial prolifère, devenant plus épais et plus vascularisé. Les glandes tubuleuses simples se développent pour former de nombreuses glandes dont la sécrétion commence au moment de l'ovulation. Cette phase proliférative est déclenchée et maintenue jusqu'à l'ovulation par la sécrétion croissante d'œstrogènes à partir des follicules ovariens en développement (Burkitt, 2004).

II.2.2.2. La phase sécrétoire (Post-ovulatoire)

A l'action des œstrogènes s'ajoute alors celle de la progestérone .L'endomètre est modifié par la progestérone dans la mesure où il a été préalablement sensibilisé à son action par l'œstradiol. Son épaisseur continue de croître (jusqu'à environ 7mm).Sa vascularisation achève de s'étendre mais ,surtout ,ses glandes se développent considérablement ,devenant de plus en plus tortueuses ,pelotonnées à leurs extrémités ,formant d'innombrables cryptes ,d'où le contour dextrement irrégulier de la lumière utérine qu'évoque l'expressions (dentelle utérine) ; les artérioles ;qui deviennent sinueuses ,s'allongent plus rapidement que les tubes glandulaires ,entraînant l'enroulement de ceux-ci en spirale .Ces glandes sécrètent des substances diverses ,en particulier du glycogène(**Marchal ,2004**).

II.2.2.3. La phase d'ischémie (Menstruation)

En absence de fécondation de l'ovule, le corps jaune s'involue et de la progestérone est produite. Cela entraîne une diminution de la vascularisation de la couche fonctionnelle de l'utérus qui entraîne sa destruction (**Schaffler et Menche ,2004**).

La diminution des taux d'œstrogènes et de progestérone provoque une constriction des artérioles spiralées de l'utérus. Il s'ensuit la destruction de la couche fonctionnelle qui s'écoulera sous forme de menstruations composées de sang, de liquide interstitiel, de mucus et de cellules épithéliales (**Biron ,2000**).

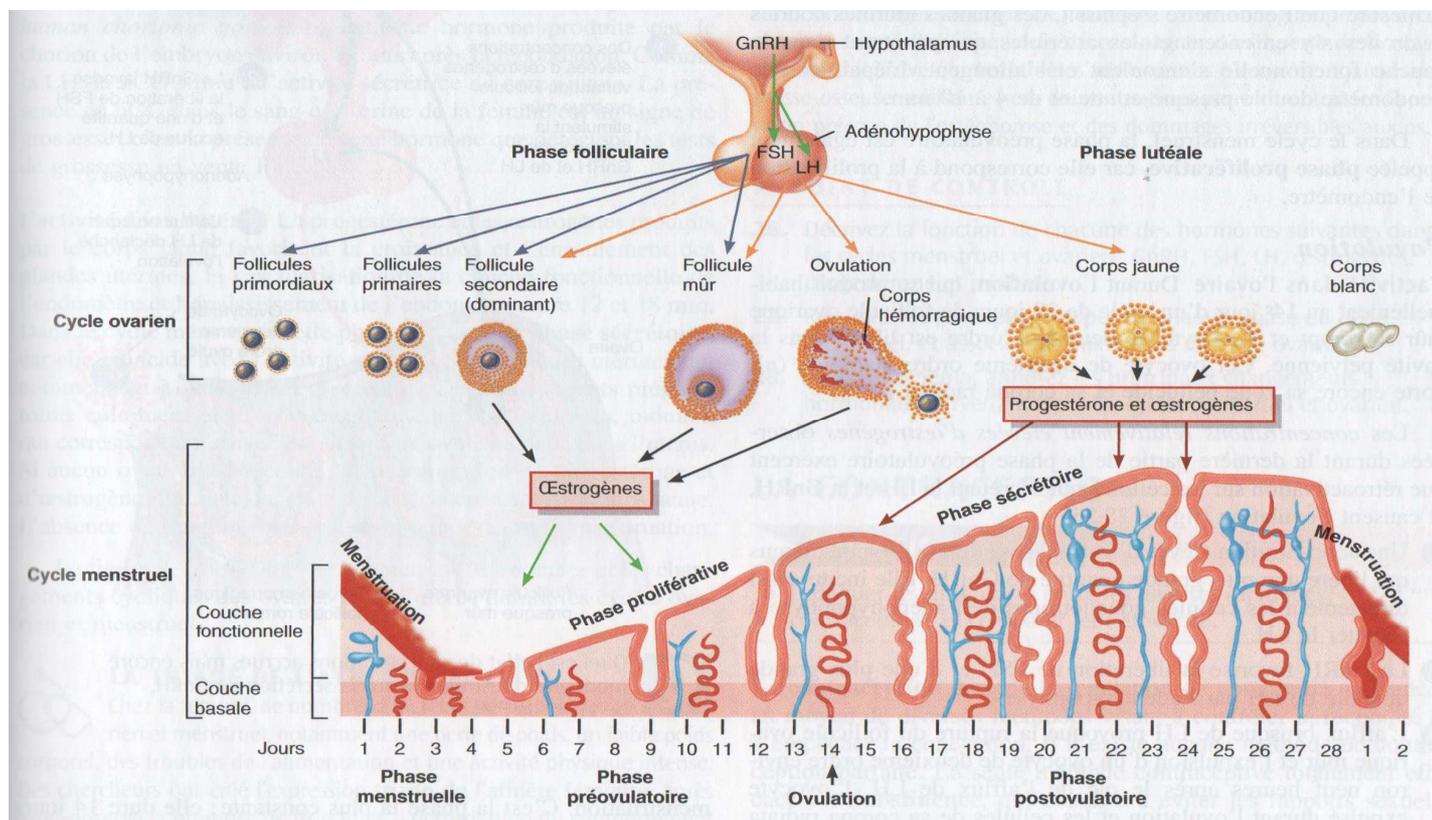


Figure 10 : Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus (Tortora, 2010)

II.3. Influence des hormones sur l'endomètre

L'endomètre présente toutes les propriétés requises pour l'implantation embryonnaire au moment de la « fenêtre d'implantation » située entre le 5^e et le 7^e jour après l'ovulation. Cette période est marquée par des événements morphologiques et biochimiques bien coordonnés (Porcu *et al.*, 2004).

La muqueuse utérine est un tissu qui n'a d'existence fonctionnelle réelle que par les hormones sexuelles (Jabbour *et al.*, 2006). En l'absence de celles-ci avant la puberté, après la ménopause ou chez la femme castrée c'est un tissu au repos, presque atrophique, de un ou deux millimètres d'épaisseur, fait de quelques glandes éparses dans un stroma de cellules allongées et sans mitoses (Graesslin, 2008).

Tout au long de la vie génitale au contraire, l'endomètre va évoluer constamment sous l'action permanente des œstrogènes que module la présence intermittente de progestérone. Les deux hormones exercent des effets très différents sur la muqueuse utérine, par l'intermédiaire de récepteurs hormonaux spécifiques (RE et RP) (**Molenda *et al.*, 2003**).

II.3.1. Les Œstrogènes

Hormones de prolifération, elles sont capables d'agir sur un endomètre, même au repos, car c'est sous l'influence du 17β estradiol qu'apparaissent ses propres sites récepteurs. Ils font proliférer cette muqueuse qui augmente ainsi d'épaisseur et l'intensité de ce phénomène ainsi que le stade final atteint sont fonction de la quantité d'œstrogènes circulants (**Graesslin, 2008**).

L'action des œstrogènes se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents dans le noyau des cellules de l'épithélium et du stroma de l'endomètre. Les œstrogènes stimulent la synthèse de ces récepteurs et la progestérone inhibe leur synthèse. Les œstrogènes permettent la prolifération de la muqueuse pendant la phase proliférative. Ils stimulent également la synthèse des récepteurs de la progestérone et préparent ainsi la phase sécrétoire (**Bergeron, 2002**).

La phase folliculaire du cycle ovarien est caractérisée par la sécrétion de quantités croissantes d'œstrogènes par les cellules de la granulosa qui se multiplient. Les niveaux d'oestradiol - 17β croissent progressivement du stade antral au développement folliculaire, atteignant un pic juste avant l'ovulation. Ils agissent sur l'endomètre même au repos, et vont induire l'apparition de leurs propres récepteurs .

Les niveaux d'oestradiol font proliférer cette muqueuse qui augmente d'épaisseur et ont une action sur :

- ✓ Les tubes glandulaires qui se multiplient, s'allongent mais restent droits ;
- ✓ Le stroma, siège de nombreuses mitoses ;
- ✓ Les vaisseaux, par la stimulation de la différenciation capillaire.

En conséquence, le stroma de l'endomètre prolifère est l'épithélium superficiel étend sa surface. Les cellules épithéliales activées par les œstrogènes sécrètent un liquide aqueux, et les artérioles spiralées qui traversent le stroma commencent à s'élargir. **Purimel, But à l'élargir.** **Rôle biologique et fonctionnel des organes de reproduction féminins**

Les œstrogènes stimulent également l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules du myomètre. Ainsi l'endomètre est prêt à répondre à la progestérone dès la fin de la phase folliculaire. Cette phase du cycle endométriale correspond à la phase folliculaire à dominance oestrogénique, appelée *phase proliférative* **(Rihaoui,2007)**.

II.3.2. Progestérone

La progestérone, étymologiquement "hormone pour la gestation". Agit Au niveau de l'utérus dans la croissance utérine et la suppression de la contractilité myométriale, la progestérone facilite l'implantation (transformation sécrétoire de l'endomètre) et le maintien de la grossesse **(Lefebvre, 2010)**.

La progestérone est le ligand physiologique de PR. Il est principalement synthétisé et sécrété par l'ovaire chez la femme non ménopausée. Ce stéroïde dérive du cholestérol qui, transféré dans la mitochondrie, va subir un clivage par une première enzyme située dans la membrane interne de la mitochondrie. Le transfert dans la mitochondrie s'effectue grâce à la protéine StAR (steroid acute regulatory element). Après clivage de la chaîne latérale du cholestérol, la pregnénolone est formée (enzyme P450_{scc} = side chain clivage). La pregnénolone est ensuite métabolisée en progestérone grâce à la 3βhydroxystéroïde déshydrogénase. Après l'ovulation, la partie murale du follicule se réorganise pour former le corps jaune. Les capillaires du stroma prolifèrent et pénètrent dans la lame basale. Les cellules de la granulosa lutéinisées sont en mesure de produire à la fois les estrogènes et la progestérone en grande quantité et de les libérer dans la circulation grâce au réseau capillaire développé **(Pintiaux,2007)**.

La progestérone, au contraire, n'a aucun effet sur une muqueuse au repos. On lui décrit une action antioestrogènes, antiproliférative, antimitotique, diminuant la division cellulaire des glandes et du stroma, et une action spécifique glandulaire sur la production de glycogène, stromale sur le phénomène de la décidualisation, et vasculaire avec épaissement des artérioles et disposition en hélice, d'où leur nom d'artérioles spiralées.

Les concentrations sanguines de progestérone s'élèvent au cours de la phase lutéale, la prolifération du stroma se poursuit et les artères spiralées se développent pleinement. En cas de grossesse, ces artères spiralées assureront la vascularisation de la partie maternelle du placenta. Lors de la nidation, le trophoblaste rudimentaire sécrète de l'human chorionic gonadotrophin (hCG) qui a une action antilutéolytique sur le corps jaune. Son rôle est capital

jusqu'au deuxième mois de grossesse, ou le placenta mur peut prendre le relais par ses propres sécrétions stéroïdiennes. La progestérone aussi optimise les conditions d'implantation de l'œuf dans la cavité utérine en agissant sur la réceptivité endométriale et sur la quiescence myométriale, évitant toute contraction utérine à l'origine d'une expulsion prématurée de l'œuf (Rihaoui,2007).

Pour que son action puisse se manifester, il faut que l'endomètre soit déjà sous l'influence estrogénique. C'est en effet le 17 β estradiol qui, au cours de la phase préovulatoire, détermine l'apparition puis l'augmentation des sites récepteurs à la progestérone (Graesslin, 2008).

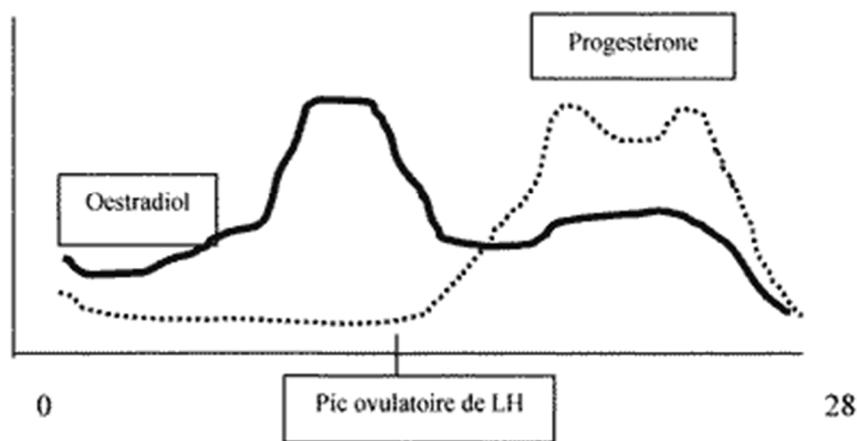


Figure 11 Évolution de la concentration des hormones stéroïdiennes sexuelles (Bazot *et al.* , 2000)

II.3.3. Les récepteurs de la progestérone et des œstrogènes

La synthèse des récepteurs des estrogènes et de la progestérone est sous la dépendance des estrogènes via les récepteurs des estrogènes. La présence de récepteurs des estrogènes et de la progestérone est donc un bon marqueur de l'estrogénodépendance de l'endomètre

Le type classique de récepteurs aux estrogènes est appelé ERa et correspond à une protéine de 595 acides aminés. Le deuxième type de récepteur appelé ERb correspond à une protéine de 485 acides aminés. La synthèse des ERa et ERb est sous la dépendance des estrogènes via les ERa. Les ERa et ERb sont présents dans les noyaux des cellules fonctionnelles des organes de reproduction féminins

glandulaires (Figure.12), des cellules du stroma et dans le noyau des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux de l'endomètre

Les récepteurs de la progestérone existent aussi sous deux formes PRA (94 kDa) et PRB (114 kDa) qui se lient avec la progestérone de manière similaire. Les ERa et les ERb et les PRA et PRB sont les plus élevés durant la période préovulatoire et la période postovulatoire précoce, au cours desquelles le niveau sérique des estrogènes est le plus élevé. La progestérone inhibe la synthèse des récepteurs ERa et celle des récepteurs PRB. Le récepteur PRB est la molécule la plus active et est régulé de manière plus importante par les estrogènes que le PRA. Le PRB inhibe la synthèse du PRB mais non du PRA tandis que le PRA inhibe la synthèse des PRA et des PRB. Les récepteurs des estrogènes ERa et ERb diminuent puis disparaissent pendant la fin de la phase sécrétoire dans le noyau des glandes (Figure.13). En revanche, les récepteurs ERb persistent dans le noyau des cellules du stroma et des cellules endothéliales des vaisseaux (**Bergeron, 2006**). Les récepteurs PRA et PRB disparaissent également dans le noyau des glandes pendant la phase sécrétoire mais le PRA persiste dans le stroma. La progestérone ne semble donc pas inhiber la synthèse des récepteurs ERb et du récepteur PRA dans le stroma. (**Bergeron, 2006**).

L'absence de PRA contribue à un phénotype caractérisé par une infertilité, une hyperplasie endométriale, une anovulation, des anomalies ovariennes en présence d'une réponse normale de la glande mammaire à la progestérone (**Conneely, 2003**).

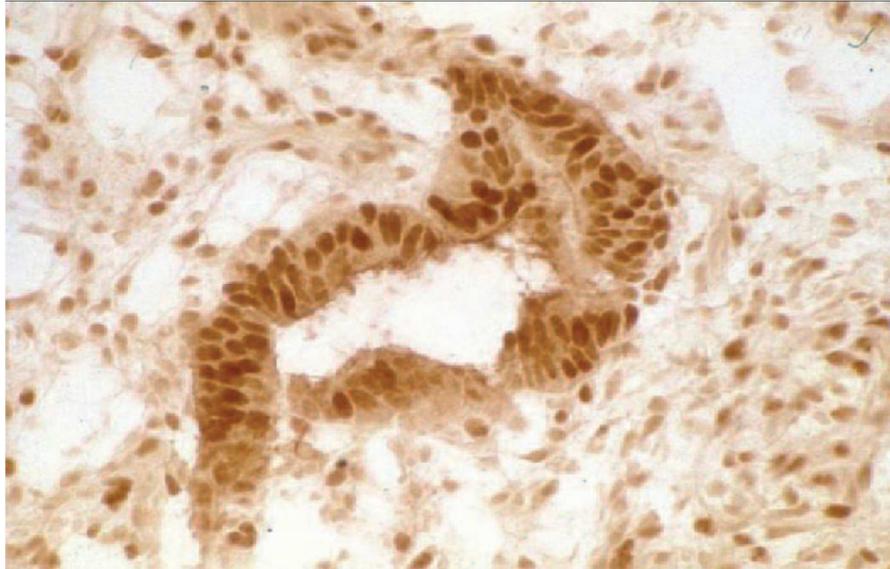


Figure 12 : Les glandes et le stroma contiennent des récepteurs de la progestérone mis en évidence par immunohistochimie dans le noyau pendant la phase sécrétoire précoce. **G** \times 40. Technique immunohistochimique peroxydase/antiperoxydase. Anticorps monoclonal contre les récepteurs de la progestérone

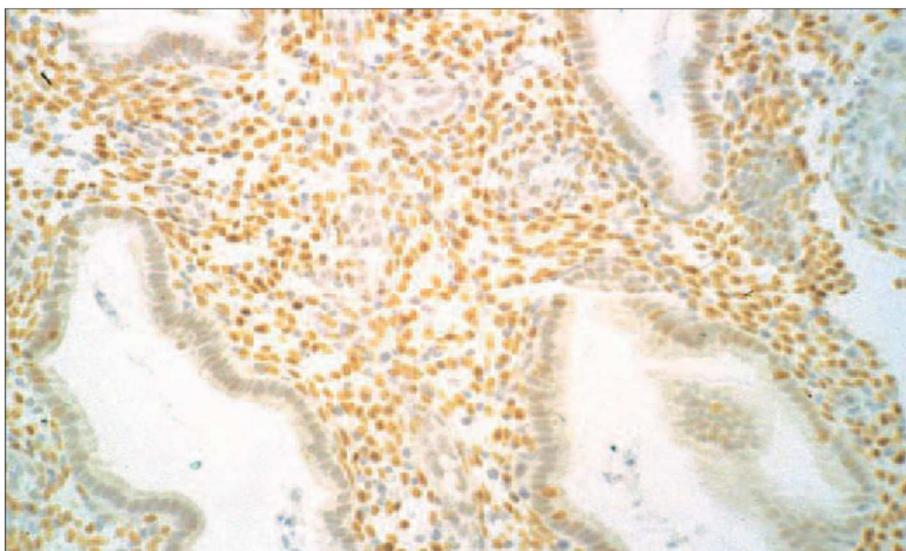


Figure 13 : Il persiste de nombreux récepteurs de la progestérone dans les cellules du stroma mais ils ont disparu dans le noyau des glandes pendant la phase sécrétoire tardive. **G** \times 25. Technique immunohistochimique peroxydase/antiperoxydase. Anticorps monoclonal

Partie 2 : La stérilité féminine

I. Introduction-définitions

I.1. La fécondabilité

La fécondabilité est la probabilité de conception par cycle chez un couple n'utilisant pas de contraception. Le taux de grossesses obtenues après le premier mois sans contraception représente une estimation de la fécondabilité. La fécondité est le fait d'avoir donné naissance à un enfant (**Ohannessian et al., 2014**).

De la fécondabilité, dépend un autre indice : **le Délai Nécessaire à Concevoir (DNC)**. Ce délai exprimé par le rapport $1/\text{fécondabilité}$, se définit par le temps qui s'écoule entre l'arrêt de toute contraception et l'obtention d'une grossesse. Le DNC est de 4 cycles. On le considère pathologique lorsqu'il dépasse 2 ans. Ce n'est en général qu'à ce terme que sont réalisés les explorations et les traitements de l'infertilité (**Moresi ,2013**).

I.2. La fécondité

La fécondité est le fait d'avoir donné naissance à un enfant. Elle résulte d'un comportement : l'exposition à la grossesse. C'est une notion individuelle ou de couple, avec une notion de temps incontournable : le taux de fécondité est limité par la durée de la vie génitale (**Ohannessian et al., 2014**).

I.3. La fertilité

La fertilité est la potentialité, la capacité à concevoir. Il s'agit d'une probabilité, d'une notion statistique, individuelle ou de couple. Elle présente des variations physiologiques importantes et peut être modifiée par des causes pathologiques. Contrairement à la fécondité qui est réellement objectivable, la fertilité n'est pas mesurable (**Schwartz,1980**).

I.4. L'infertilité

Le terme infertilité désigne la capacité réduite d'un couple à concevoir, par rapport à la population générale. La définition clinique de l'infertilité est l'absence de conception dans un délai de 1 an en absence de contraception (**Maubon et al., 2008**).

I - Synthèse bibliographique

Partie 2 : Infertilité féminine

-L'infertilité est l'incapacité d'un couple à obtenir une grossesse sur une durée moyenne d'un an (chez une femme de moins de 35 ans) ou 6 mois (chez une femme de plus de 35 ans), malgré des rapports sexuels non protégés, suffisant et régulier (3-4 fois par semaine) (**Wasiu Eniola et al., 2012**).

-L'infertilité est l'incapacité pour un couple de concevoir une grossesse après 1 an de rapports sexuels non protégés (**Philips et al., 2015**).

-L'infertilité est l'incapacité d'obtenir une grossesse chez une femme n'étant pas sous contraceptifs et ayant une activité sexuelle normale durant une période d'un an. C'est un véritable problème de santé publique à cause de sa prévalence élevée tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (**Belley Priso et al., 2015**).

I.5. La stérilité

La stérilité c'est l'impossibilité absolue de fécondité. Elle concerne environ 6% des couples. Ceux-ci présentent soit une fécondabilité nulle (4% des couples) soit une fécondabilité faible, avec un délai de conception dépassant les limites de la fertilité (**Schwartz, 1980 ; Ohannessian et al., 2014**).

II. Types d'infertilités

L'infertilité peut être due à la femme, l'homme, ou les deux ; primaire ou secondaire. En l'infertilité primaire, les couples ont jamais été en mesure de concevoir ; tandis que dans l'infertilité secondaire, il est difficile de concevoir après avoir conçu (soit porté la grossesse à terme ou fait une fausse couche) (**Wasiu Eniola, 2012**), l'infertilité secondaire est l'incapacité à concevoir après avoir eu un enfant ou un avortement (**Blondel et Lejeune, 2008 ; Girish et Manjunath, 2011**).

III. Les causes de l'infertilité féminine

La consultation pour infertilité est une situation courante : on estime qu'un couple sur sept fera cette démarche dans sa vie (**Bory, 2000**). La consultation d'infécondité permet

d'évaluer la fertilité pour améliorer la fécondabilité et diminuer le délai de conception (**Ohannessian et al., 2014**) .

III.1. Physiologie de la fertilité

La fécondation résulte de la rencontre dans l'ampoule tubaire des gamètes féminin et masculin : fusion entre un ovocyte et un spermatozoïde, qui donne un embryon. L'embryon migre ensuite dans la cavité utérine pour s'implanter dans la paroi utérine (endomètre).

La fertilité féminine dépend de plusieurs facteurs :

- ✓ Une ovulation régulière, de qualité correcte
- ✓ Une bonne perméabilité des trompes, pour permettre la migration de l'embryon de l'ampoule tubaire à la cavité utérine
- ✓ Une glaire cervicale de bonne qualité, favorable à la migration des spermatozoïdes
- ✓ Un appareil génital permettant des rapports sexuels complets (contact spermatozoïdes-glaire)
- ✓ Une muqueuse utérine réceptive, propre à la nidation (**Micallef et al ., 2014**).

III.2. Variations physiologiques de la fertilité

III.2.1.Age de la femme

L'âge de la femme est un facteur important, vue la baisse significative de la fertilité après l'âge de 35 ans, qui s'aggrave après l'âge de 40 ans (**Maubon ,2008**).

L'âge de la femme est l'indicateur le plus simple et le plus représentatif de la réserve ovarienne, directement liée à la fertilité féminine. Il est très bien établi que plus l'âge de la femme augmente, plus sa réserve ovarienne diminue, et plus la qualité de ses ovocytes diminue, altérant ainsi les chances de grossesse. L'âge de la femme est donc un indicateur qualitatif et quantitatif particulièrement pertinent, voire indispensable, dans l'étude de la fertilité féminine. La baisse de la fertilité avec l'âge correspond cependant à un phénomène physiologique normal, et non à une anomalie de la fonction de reproduction (**Micallef et al .,2014**).

L'âge est un facteur principal efficace de la fertilité. chez la femme les pics de la fertilité débutent au milieu de la vingtaine, après quoi il commence à décliner. Comme la majorité des femmes dans les communautés développées en particulier, choisissent de retarder la maternité, ils seront confrontés à des problèmes de fertilité liés à l'âge (**Moghadam et al**, 2013).

I. Synthèse bibliographique

Partie 2 : Infertilité féminine

La fécondité diminue avec l'âge. La fertilité des femmes est à son apogée entre les âges de 18 et 24 ans, alors, il commence à diminuer après 27 ans et tombe à un taux un peu plus après 35 ans. En termes de réserve ovarienne, typique femme a 12% de sa réserve à 30 ans et ne dispose que de 3% à 40 ans. 81 % de la variation de la réserve ovarienne est due à l'âge seul, ce qui rend l'âge le facteur le plus important dans l'infertilité féminine (**Wasiu Eniola et al., 2012**).

La fécondabilité diminue progressivement à partir de 30 ans puis rapidement après 35 ans. Elle devient quasi nulle à 45 ans. Ces données ont été observées en fécondité naturelle, en insémination avec sperme de donneur et en fécondation in vitro (FIV) (**Meken, 1986 ; Piette, 1990**).

Les mécanismes en cause impliquent une diminution de la quantité ovocytaire, une augmentation du taux d'aneuploïdie, une plus grande durée d'exposition aux facteurs environnementaux et aux infections, et une plus grande fréquence des pathologies génitales (**Baird, 2005**).

III.2.2. Fréquence des rapports sexuels

La fréquence des rapports sexuels est un élément déterminant dans la procréation. De manière logique, en l'absence totale de rapport sexuel, la fécondabilité est nulle. Avec moins d'un rapport par semaine, la fécondabilité reste inférieure à 20%. La fréquence optimale se situe plutôt entre deux et quatre rapports par semaine (**Ohannessian et al., 2014**).

De simples modifications d'attitudes comme la fréquence et l'horaire des rapports sexuels modifient le taux de conception. Seulement 16 % des couples qui ont un rapport sexuel moins d'une fois par semaine obtiendront une grossesse dans les six mois, alors que 83 % des

couples ayant des rapports sexuels plus de trois fois par semaine obtiendront une grossesse dans les mêmes délais. Le pronostic dépend également de la durée de l'infertilité et de facteurs médicaux surajoutés (**Maubon, 2008**).

III.2.3. Fenêtre de fécondité

Il existe une période du cycle qui est la plus fertile : la période péri-ovulatoire qui commence à l'apparition de la glaire et se termine dans les 12 heures suivant la maturation ovocytaire. Elle dure donc au maximum six jours (Ohannessian *et al.*, 2014).

L'implantation embryonnaire est un processus complexe au cours duquel l'embryon humain s'appose d'abord à l'endomètre maternel, y adhère, puis finalement y pénètre et l'envahit. Alors que l'implantation peut se produire dans n'importe quel tissu du corps humain, l'endomètre, lui, est un des rares dans lequel l'embryon ne peut pas s'implanter excepté pendant une période très limitée - appelée fenêtre implantatoire. Au cours de cette période, il offre une réceptivité maximale à l'embryon. L'existence d'une fenêtre implantatoire est requise pour l'établissement d'un dialogue complexe entre la mère et l'embryon. Chez la femme, on pense que cette fenêtre dure à peu près 4 jours, du jour 20 au jour 24 d'un cycle menstruel normal et donc de LH+7 à LH+11 (Perrier, 2002).

III.3. Variations pathologiques de la fertilité

L'infertilité est d'origine féminine dans 30% des cas, masculine dans 20% et mixte dans 40%. Parfois elle est inexplicable, on la dit idiopathique : c'est le cas de 10% des stérilités. La légère supériorité des étiologies féminines est liée au rôle de l'appareil génital féminin dans la majorité des étapes de la reproduction ; autant de phases où le système peuvent défaillir (Barillier, 2007).

Tableau 01 : Résumé des causes principales d'infertilité et leurs proportions dans une population de couples consultant pour infertilité selon la littérature (Maubon *et al.*, 2008).

Les causes principales de l'infertilité

| Origine | Taux en % |
|---------------------|-----------|
| Masculine | 5 40 |
| Féminine ovulatoire | 20 50 |
| Tubaire | 10 40 |
| Utérine | 2 5 |
| Cervicale | 5 10 |

Péritonéale
Infertilité inexpliquée

| |
|-------|
| 20 25 |
| 20 |

I - Synthèse bibliographique

Partie 2 : Infertilité féminine

III.3.1. Les Facteurs endométriaux

L'endomètre, tunique la plus interne de l'utérus, est un tissu cible des hormones ovariennes. Durant la période d'activité génitale, des modifications cycliques préparent l'endomètre à une éventuelle implantation (**Encha et Escudier, 2008**).

Pendant la période de la reproduction, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération. Ces modifications morphologiques de l'endomètre sont sous le contrôle des estrogènes et de la progestérone sécrétés par l'ovaire. L'aspect morphologique de l'endomètre est un témoin de l'intégrité de l'axe hypothalamus, hypophyse et ovaire et permet de confirmer qu'une femme infertile a eu une ovulation (**Bergeron, 2006**).

Les échecs d'implantations liés à l'endomètre peuvent être dus à une endométrite aigue, à la présence de polypes endométriaux, à une hyperplasie endométriale ou à des adhérences intra-utérines (**Maubon et al., 2008**).

III.3.1.1. La perturbation des cycles endométriaux (Endomètre dysfonctionnel)

Dés 1920, Robert Meyer avait constaté les relations existant entre les modifications cycliques de l'ovaire et cellules de l'endomètre. Rock et Bartlett, en 1937, associaient l'infertilité avec des réponses endométriales anormales. En 1949, Jones estimait que la biopsie d'endomètre permettait le diagnostic des troubles fonctionnels de l'ovaire et plus spécialement celui de l'insuffisance lutéale (**De Brux, 1982**).

Pour obtenir un cycle équilibré, plusieurs facteurs sont nécessaires :

- ❖ Présence d'ovocytes normaux avec en périphérie des cellules granuleuses, c'est-à-dire avec présence de chromosomes X normaux, car si l'un est absent ou anormal

l'ovocyte n'est pas apte à faire sa méiose .C'est pendant cette période de stade diplotène que l'ovocyte développe sa granulosa ;

- ❖ La stimulation FSH doit être suffisante pour déterminer la croissance du follicule après la formation de son antra et assurer la multiplication normale des cellules granuleuses ;

I - Synthèse bibliographique

Partie 2 : Infertilité féminine

- ❖ Le taux de l'œstradiol pré-ovulatoire doit être brutalement élevé pour induire le pic LH ;
- ❖ Ce pic LH doit être suffisant pour déterminer l'ovulation et pour déclencher la lutéinisation des cellules folliculaires .Il doit être suffisamment tonique pour maintenir le corps jaune en fonction (**De Brux, 1982**).

1. L'insuffisance oestrogénique

✓ Aspect observé

Les femmes aménorrhéiques ,oligo et spanioménorrhéiques ayant une stimulation oestrogénique faible ,ont des endomètres atrophiques ,mais de croissance insuffisante .Les tubes sont réguliers ,étroits ,peu nombreux ;leurs noyaux sont florissants ,mais les mitoses sont rares .On ne rencontre ni œdème ,ni vaisseau dans les hypoplasies sévères ,mais lorsque la stimulation est plus notable ,un peu d'œdème apparait entre les cellules du stroma qui s'élargissent .

✓ Etiologies

Lorsque l'endomètre est peu épais, le follicule est discrètement stimulé par FSH pendant 7 à10 jours ,puis son activité diminue jusqu'au moment ou une nouvelle poussée FSH stimule un autre follicule .

Chez la femme jeune avec aménorrhée primaire, un endomètre atrophique témoigne d'une absence totale d'œstrogènes et exprime un trouble très sévère hypophyso-ovarien qu'il faudra préciser ; un endomètre très hypotrophique comportant quelques mitoses permet de penser que l'ovaire possède un capital folliculaire faiblement stimulé, le trouble étant alors hypothalamo-hypophysaire (**De Brux, 1982**).

2. Muqueuse proliférative : contexte d'hyperoestrogénie

✓ Aspect observé

Les biopsies sont habituellement réalisées à J22 dans le cadre d'un bilan de stérilité. L'aspect est celui d'un endomètre en J11-J12. On retrouve des mitoses on retrouve des mitoses après J14. Le stroma reste immature et cellulaire. Il n'y a pas de signe de sécrétion. L'aspect observé est discordant avec la date du cycle annoncé. Il s'agit d'un cycle anovulatoire du fait de l'absence d'activité sécrétoire (**Llorca, 2003**).

I - Synthèse bibliographique

Partie 2 : Infertilité féminine

✓ Etiologies

L'hyperoestrogénie qui découle des cycles anovulatoires induit un état prolifératif prolongé puis persistant (en péri-ménopause). Puis s'installe une hyperplasie endométriale simple qui peut être focale (polype hyperplasique). Cet état correspond à une stimulation oestrogénique de l'endomètre non contrebalancée par une sécrétion progestéronique. Ces aspects peuvent se voir lors de bilan de stérilité mais aussi dans le cadre du bilan d'hémorragies fonctionnelles. Ces aspects sont identiques quelles que soit la cause de l'hyperoestrogénie (**Llorca, 2003**).

Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine de ces images :

-des cycles anovulatoires répétés, un follicule persistant, une hyperplasie des cellules thécales internes secondaire à une atrophie folliculaire, une insuffisance lutéale nette, une origine iatrogène (traitement hormonal substitutif de la ménopause oestrogénique pur), l'existence d'une tumeur ovarienne sécrétant des œstrogènes (tumeur de la granulosa), une hyperplasie des cellules hilaires ou du stroma ovarien ou un syndrome des ovaires polykystiques. Il s'agit surtout des aspects d'hyperplasie endométriale (**Llorca, 2003**).

3. Endomètre de type sécrétoire (insuffisance de la phase lutéale)

L'insuffisance lutéale se définit comme un trouble de l'activité fonctionnelle du corps jaune, qui se traduit par une sécrétion de progestérone défailante en quantité ou en durée. Le rôle de la progestérone étant, entre autres, d'induire une différenciation de l'endomètre afin de rendre propre la nidation, son déficit expose potentiellement à une absence d'implantation de l'embryon, d'où infertilité, ou encore à une fausse couche précoce (**Bory, 2000**).

3.1. Endomètre sécrétoire hors phase ou en retard sécrétoire

L'aspect de l'endomètre est celui d'un endomètre sécrétoire normal mais dont l'aspect est décalé d'au moins 48 heures (voire 72 heures) par rapports à la date du cycle .Ceci est en général du à une anomalie de maturation du corps jaune (**Llorca, 2003**).

3.2. Endomètre asynchrone

Le décalage existe sous forme de glandes qui sont en retard sur le chorion .En générale les glandes sont peu réceptives à la progestérone et les artérioles spiralées ne parviennent pas à leurs développement complet. Cet aspect peut également se voir en cas de

stimulation ovarienne (induction d'ovulation).L'aspect sécrétoire témoigne d'une ovulation .Mais, il est hétérogène et n'est pas celui attendu à la date de la biopsie (**Llorca, 2003**).

3.3. Endomètre en maturation irrégulière

Les glandes sont asynchrones entre elles et avec le stroma .Des glandes sécrétoires s'accompagnent de glandes de petite taille d'aspect inactif (**Llorca, 2003**).

3.4. Pathogénie de l'insuffisance lutéale

L'insuffisance lutéale se constitue au début du cycle menstruel, c'est à- dire pendant le développement du follicule qui donnera plus tard naissance au corps jaune. Trois conditions au minimum doivent être remplies pour que le follicule se transforme en un corps jaune normal :

- Il doit exister un nombre suffisant de cellules de la granulosa dans le follicule avant l'ovulation, car les cellules de la granulosa lutéinisées ne se multiplient pas ;
- Le follicule doit contenir des cellules de la granulosa ayant la capacité de sécréter suffisamment de progestérone après l'ovulation ;
- Les cellules de la granulosa, comme celles de la thèque, doivent être capables de répondre à une stimulation par LH-FSH (**Nisolle et Jadoul ,1998**).

En fait, de très nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'une insuffisance lutéale, sans qu'il soit toujours possible d'en déterminer avec précision la pathogénie. Certaines insuffisances lutéales semblent manifestement d'origine haute. Elles résultent d'un déficit ou d'un déséquilibre des sécrétions des gonadostimulines:

- Sécrétions insuffisantes de FSH pendant la phase folliculaire, voire dès la fin du cycle menstruel précédent, provoquant une maturation folliculaire inadéquate qui sera suivie d'un corps jaune insuffisant ;
- Pic préovulatoire de LH insuffisant, provoquant une lutéinisation insuffisante du follicule de De Graaf ;
- Sécrétion résiduelle tonique de LH insuffisante en phase lutéale (**Nisolle et Jadoul ,1998**).

Ces perturbations hypothalamo-hypophysaires peuvent être primitives: tel est le cas de l'insuffisance lutéale de la période post-pubertaire couramment attribuée à une immaturité des centres hypothalamiques. Elles peuvent également être secondaires, d'origine nerveuse, en particulier psychogène(l'anorexie mentale en représente la forme la plus caricaturale) , iatrogène(neuroleptiques, contraceptifs oraux) (**Nisolle et Jadoul ,1998**) .

Il pourrait également s'agir d'une déficience du nombre ou de la qualité fonctionnelle des récepteurs à la progestérone au niveau de l'endomètre (**Llorca, 2003**).

4. Les cycles biphasiques déséquilibrés

Les déséquilibres expriment essentiellement une fonction ovarienne anormale avec une production inadéquate d'œstrogènes, mais plus souvent de progestérone (**De Brux, 1982**).

4.1. Insuffisance lutéale associée à une insuffisance oestrogénique

Elle se traduit que par des signes mineurs .Le peu d'épaisseur de la muqueuse est facile à reconnaître car la partie basilaire de l'endomètre ,voir même quelques fragments de myomètre sont retrouvés .Les tubes sont peu nombreux ,faiblement ondulants ,les épines conjonctives rares ,la sécrétion de glycogénique faible .Les cellules du stroma sont étroites et leurs noyaux clairs .Les artérioles spiralées sont rares et mal différenciées .Un tel aspect correspond dans tous les cas à des taux de stéroïdes plasmatiques bien au dessous de la normale .Ces endomètres acceptent parfois la nidation mais ne la conservent pas (**De Brux, 1982**).

4.2. Les déficits et retards sans prédominance oestrogénique

Le cycle est normal ,parfois cependant un peu allongé et a première vue l'endomètre est sécrétoire . l'étude plus précise montre au 22-23^e jour un stroma plus œdémateux que normalement .Les tubes sont dilatés et ondulants ,mais la charge sécrétoire est faible .Si la biopsie est faite au 25-27^e jour du cycle ,l'aspect rappelle alors celui d'un 21-22^e jour .On pourrait alors penser que cet endomètre est hormonalement capable de nider ,mais la période de survie de l'œuf est alors déjà terminée .Les taux de progestérone plasmatiques sont faibles mais souvent à peine au –dessous de la normale (**De Brux, 1982**).

4.3. Les insuffisances lutéales avec prédominance oestrogénique

Elles sont aisées à déceler et sont fréquentes .Elles constituent ce qu'il est convenu d'appeler (dysmaturation endométriale). La sécrétion glycogénique se situe à la partie basale

et ou apicale des cellules .Enfin les artérioles spiralées sont déjà bien différenciées et groupées.

Si la biopsie a été pratiquée au 25-26^e jour du cycle, l'aspect peut correspondre parfois à celui d'un endomètre grossièrement normal au 21^e jour .Mais la richesse nucléaire, la densité des cellules du stroma, la pauvreté en glycogène permettent de juger du déséquilibre hormonal . Ces endomètres sont fréquemment rencontrés chez des femmes infertiles (**De Brux, 1982**).

III.3.1.2. Les hyperplasies de l'endomètre

III.3.1.2.1. Définition

L'hyperplasie endométriale paraît secondaire à une production excessive ou inappropriée d'œstrogènes (**Stevens et al., 2004**). La stimulation peut être endogène (cycles anovulatoires ou tumeurs oestrogéno-sécrétrices) ou exogène (traitements par œstrogènes) (**Stevens et al., 1997**).

III.3.1.2.2. Histopathologie

L'hyperplasie endométriale correspond à une prolifération architecturale et cytologique des glandes et du stroma de l'endomètre .Elles se définissent aussi par l'augmentation en nombre et en densité des éléments normaux de l'endomètre .Les tubes sont plus nombreux, le stroma cytogène plus riche (**Pathologie bénigne de l'endomètre ,2012**).

III.3.1.2.3. Classification des hyperplasies

La classification de la Société Internationale de Gynécopathologie, adoptée, par l'OMS divise les hyperplasies en deux groupes : sans atypie cellulaire ce qui correspond à une véritable hyperplasie, et avec atypies cellulaires, authentique lésion précancéreuse devant être considérée comme une néoplasie intraépithéliale (Scully *et al.*, 1994 ; Bergeron *et al.*, 1999) .

✓ **Les hyperplasies endométriales sans atypie**

Sont composées d'hyperplasie simple et d'hyperplasie complexe. L'hyperplasie simple regroupe les formes anciennement appelées endomètre prolifératif persistant et hyperplasie glandulo-kystique. Elle se traduit par le développement hétérogène et irrégulier de la muqueuse augmentant ainsi l'épaisseur de l'endomètre. La prolifération lente et continue des cellules épithéliales provoque une dilatation kystique de certaines glandes alors que d'autres

restent atrophiques dans un contexte d'hypertrophie stromale. L'hyperplasie complexe désigne l'ex-forme adénomateuse. La prolifération cellulaire est augmentée, les glandes sont ramifiées et contournées et le chorion cytogène est peu abondant. Les cellules épithéliales restent polarisées et ne présentent pas d'atypie.

✓ **Les hyperplasies endométriales atypiques**

Peuvent être simples ou complexes, mais elles comportent un nombre variable de glandes aux atypies cellulaires évidentes : désordres architecturaux (pluristratification cellulaire, perte de polarité cellulaire), anomalies cellulaires (augmentation du volume cellulaire, hétérogénéité en taille et en forme des cellules), atypies cyto-nucléaires (hyperchromatisme nucléaire, nucléole proéminent et à membrane épaisse, perte de la polarité nucléaire).

Cette classification repose sur le lien prouvé entre l'atypie et le risque de développer un adénocarcinome endométrial. En effet, les différentes études montrent que les hyperplasies simples ou complexes sans atypie ne sont pas précancéreuses, tandis que les hyperplasies avec atypies le sont significativement. De plus, les hyperplasies sans atypie guérissent spontanément dans 82 % des cas, alors que les hyperplasies complexes avec atypies cellulaires persistent à 6 mois dans 80 % des cas (Brun *et al.*, 2006).

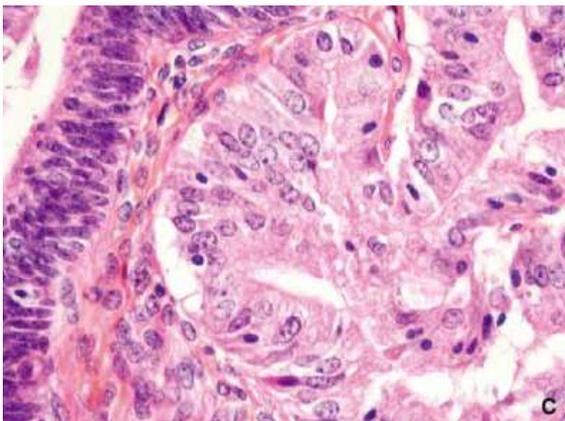


Figure 14 : Hyperplasie atypique (HES \times 400)
(Brun *et al.*, 2010)

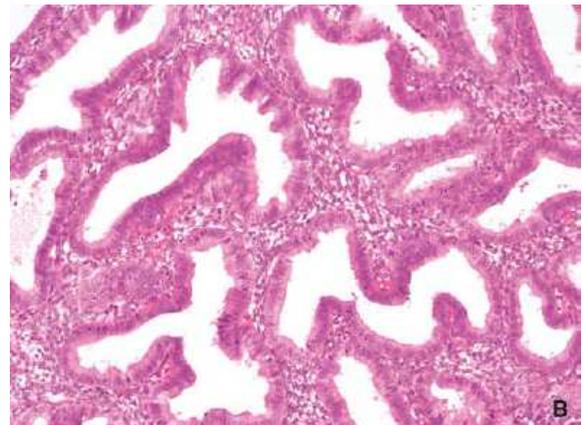


Figure 15 : Hyperplasie complexe (HES \times 100)
(Brun *et al.*, 2010)

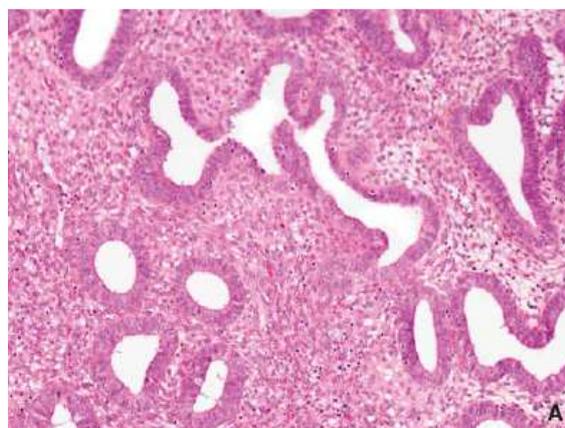


Figure 16 : Hyperplasie simple (HES \times 100)
(Brun *et al.*, 2010)

Tableau 02 : Classification des hyperplasies (**Brun *et al.*, 2010**)

| | |
|------------------------------------|--|
| Classification OMS 1994 | <p>la Société internationale de gynéco-pathologie et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) redéfinissent le terme d'hyperplasie endométriale : prolifération de glandes endométriales de taille et de forme variées avec augmentation du rapport glandes/chorion par rapport à l'endomètre prolifératif normal</p> <p>. Quatre classes d'hyperplasies sont individualisées :</p> <p>l'hyperplasie (non atypique), simple ou complexe selon le degré de prolifération et d'anomalies architecturales des glandes et</p> <p>l'hyperplasie atypique, simple ou complexe, présentant des atypies cytologiques de l'épithélium des glandes hyperplasiques.</p> <p>Les termes d'hyperplasie adénomateuse et de carcinome in situ sont abandonnés.</p> |
|------------------------------------|--|

| | |
|--|---|
| <p>Classification européenne 1999</p> | <p>des experts européens proposent une classification simplifiée en deux classes, à partir d'une étude multicentrique de reproductibilité inter- et intraobservateurs sur 56 prélèvements endométriaux examinés en histologie standard .</p> <p>L'hyperplasie simple et l'hyperplasie complexe, sans atypie, sont associées sous le terme d'hyperplasie et l'hyperplasie atypique et l'adénocarcinome invasif bien différencié sont regroupés sous le terme de néoplasie endométrioïde. La reproductibilité de cette classification, basée uniquement sur des critères morphologiques comme l'OMS 1994, reste à confirmer. Par ailleurs, le fait de ne pas distinguer l'hyperplasie atypique de l'adénocarcinome invasif peut être gênant chez la femme jeune lorsqu'un traitement médical est discuté</p> |
| <p>Classification OMS 2003</p> | <p>L'hyperplasie est définie comme des modifications morphologiques allant du bénin (prolifération estrogénodépendante) au prénéoplasique (altérations génétiques monoclonales). Elle est classée en deux catégories principales : l'hyperplasie (non atypique) et l'hyper-plasie atypique. Chaque catégorie est subdivisée en simple ou complexe selon le degré de complexité glandulaire. Cette classification, applicable dans tous les laboratoires, reste à ce jour la plus utilisée.</p> |

III.3.1.2.4. Examens complémentaires

Diverses méthodes d'imagerie suggèrent la présence d'une hyperplasie de l'endomètre devant des anomalies du cycle menstruel et des règles, mais l'hystérocopie est un examen essentiel dans la prise en charge des hyperplasies. Elle

oriente le diagnostic, guide les prélèvements histologiques et traite l'hyperplasie par la résection ou la destruction de l'endomètre. Seul l'examen anatomopathologique des fragments d'endomètre permet le diagnostic de l'hyperplasie. L'examen histologique permet seul le diagnostic d'hyperplasie endométriale et de son type, selon des critères architecturaux et cytologiques (**Brun *et al.*, 2010**).

III.3.1.3. Les polypes endométriaux

III.3.1.3.1. Définition

Le polype de l'endomètre est fait de tissu endometrial, sa taille est variable, pouvant remplir toute la cavité utérine. Son pédicule est plus ou moins long, permettant la sortie du polype par l'orifice cervical. Ils peuvent être soit uniques ou multiples. On les distingue facilement des fibromes qui contiennent du muscle lisse (**Ait Benkaddour *et al.*, 2010**).

Les polypes endométriaux sont constitués de glandes endométriales, stroma et vaisseaux sanguins. Les facteurs de risque pour le développement des polypes de l'endomètre comprennent l'âge, l'hypertension, l'obésité, et l'utilisation du tamoxifène. Les polypes de l'endomètre peuvent être asymptomatique, et lorsque les symptômes se produisent le plus comprennent généralement les saignements utérins anormaux (y compris après la ménopause) et moins souvent l'infertilité. La malignité est rare et se produit dans 0 % à 12,9 % (**AAGL Practice Report, 2012**).

Il est important d'évaluer le contexte (âge et présence de saignements) ainsi que leurs taille, étant donné que ces éléments sont corrélés au risque de découvrir une hyperplasie atypique ou un cancer de l'endomètre. Il est parfois difficile, dans certaines situations, de différencier une muqueuse polyploïde avec quelques éléments plus volumineux de vrais polypes (**Ohannessian *et al.*, 2015**).

III.3.1.3.2. Histopathologie

Cette lésion correspond à une prolifération focale de tissu endometrial, comprenant une muqueuse peut fonctionnelle, subissant de faibles variations au cours du cycle. Il peut subir une transformation fibreuse (polype fibro-glandulaire) (**Lemercier *et al.*, 2000**).

Les polypes endométriaux sont une cause fréquente mais anodine de métrorragies autour de la ménopause ; souvent multiples ,pédiculés ,la plupart d'entre eux sont constitués de dilatations kystiques glandulaires **G** (Figure.17) au sein d'un stroma lâche endometrial fibreux **S** et recouverts par une couche de cellules superficielles endométriales aplaties .Les glandes et le stroma de certains polypes sont sensibles aux hormones ovariennes et expriment ainsi des signes d'activité proliférative ,sécrétoire ou hyperplasique (**Stevens et al., 2004**).

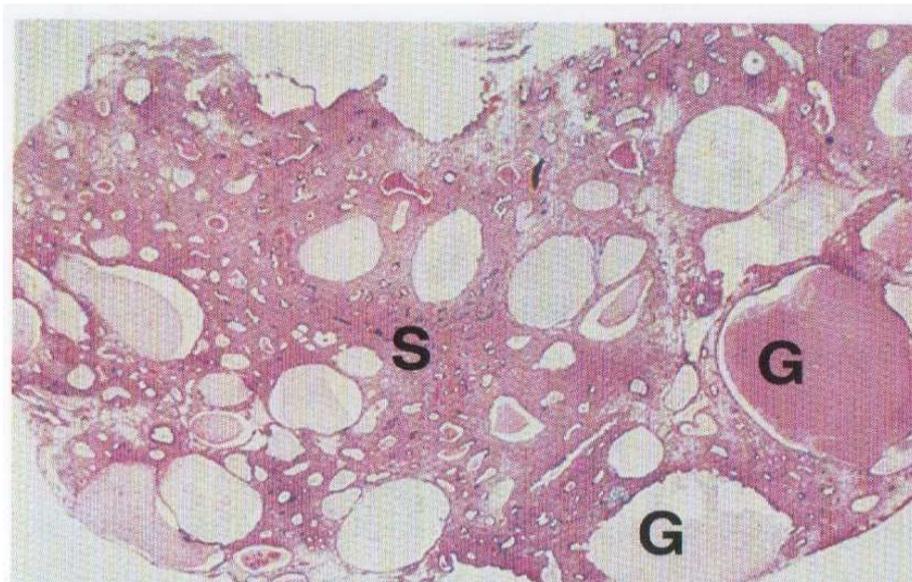


Figure 17 : Polype endométriale (**Stevens et al., 2004**).

Les polypes diagnostiqués sont rarement retrouvés à l'examen histologique ; il peut s'agir de simples replis muqueux, susceptibles, d'ailleurs, de s'éliminer au cours des règles suivantes. Seuls les polypes ayant une taille importante ou situés près des ostiums tubaires, jouant alors le rôle de clapet , peuvent légitimement être mis en cause (**Audebert ,2001**) .

III.3.1.3.3. Polypes et infertilité

Les anomalies de la muqueuse endométriale représentent un étiologie souvent méconnue de l'infertilité .Les polypes peuvent être à l'origine d'une infertilité primaire ou secondaire (**Lemercier et al., 2000**). Il existe encore moins de certitudes concernant l'impact des polypes sur la fertilité. Il n'existe que peu de travaux étudiant l'association entre polypes endométriaux et infertilité (**Ait Benkaddour et al., 2010**).

III.3.1.4. L'endométrite

III.3.1.4.1. Définition

Une endométrite est rarement isolée et ne se voit donc que sporadiquement comme diagnostic principal. Dans la majorité des cas, l'endométrite est secondaire à une infection transmise par voie sexuelle ascendante commençant par une inflammation du col. Si la musculature est atteinte, il s'agit d'une endomyométrite. (**Frischknecht *et al.*, 2008**).

Il s'agit habituellement d'une infection non spécifique, survenant après un accouchement ou un avortement, en particulier si des fragments de membranes sont en rétention dans l'utérus. L'endométrite peut aussi être provoquée par des dispositifs de contraception intra-utérins. L'infection peut s'étendre aux structures pelviennes environnantes, par exemple les trompes utérines, ou les couches profondes de l'utérus (**Ross et Wilson ,2011**).

III.3.1.4.1.1. Endométrite aiguë

L'endométrite aiguë se caractérise par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles des glandes endométriales .Elles est causée par une infection bactérienne survenant pendant la grossesse, ou au cours d'un avortement. Les germes responsables sont les streptocoques, les staphylocoques et clostridia, ils sont souvent associés à des organismes anaérobiques lorsque du tissu placentaire persiste après l'accouchement, dans la cavité utérine (**Stevens *et al.*,2001**)

III.3.1.4.1.2. Endométrite chronique

L'endométrite chronique est habituellement une découverte fortuite suspectée lors d'une hystéroscopie ou affirmée sur une biopsie d'endomètre. Elle est peu ou pas symptomatique, des saignements génitaux anormaux, des douleurs pelviennes chroniques, des dyspareunies et des leucorrhées persistantes ont été décrits, mais le plus souvent elle est totalement asymptomatique. Sa prévalence exacte dans la population générale est inconnue, elle est estimée entre 0,8 et 19 % (**Belaich –Allart *et al.*,2007**).

III.3.1.4.1.3. Endométrite spécifique (tuberculeuse)

La tuberculose génitale féminine est caractérisée par la fréquence des formes latentes, inapparentes. Elle est toujours secondaire et succède soit: à une dissémination par voie hématogène à partir d'un foyer tuberculeux initial, avec une atteinte initiale des trompes

(100% des cas) réalisant un tableau de salpingite à partir de laquelle l'infection progresse vers les autres organes génitaux (endomètre dans 50% des cas, ovaires dans 20% des cas, col utérin dans 5%, vagin et vulve dans 8% des cas) (**Laabadi et al., 2013**).

L'endométrite tuberculeuse chez les jeunes femmes est presque toujours associée à la salpingite tuberculeuse contrairement aux femmes ménopausées où souvent l'endométrite est isolée sans atteinte tubaire (**Elbakraoui et al., 2011**).

III.3.1.4.2. Aspects histopathologiques

Les critères histologiques de l'endométrite chronique sont un œdème stromal superficiel associé à un infiltrat inflammatoire polymorphe dense du stroma endometrial avec présence de plasmocytes. L'identification de plasmocytes (au moins 1 pour 120 champs) reste le critère diagnostique histologique de référence, d'autres critères non spécifiques peuvent être observés : présence de polynucléaires neutrophiles pré-dominant dans la moitié la plus superficielle de la muqueuse glandulaire, œdème muqueux, augmentation de densité cellulaire du stroma, hémorragies artériolaires sous-épithéliales, infiltration vasculaire intraluminaire par des polynucléaires neutrophiles (**Belaich –Allart et al., 2007**).

L'histologie d'un curetage dans une endométrite aiguë dévoile la présence de neutrophiles dans les glandes et des microabcès (**Frischknecht et al., 2008**). Dans ce cas la muqueuse est le plus souvent inflammatoire, oedémateuse, saignant au contact, avec une vascularisation turgescence et pétéchiale (**Copin et al., 2011**) les glandes endométriales étant dilatées envahies par de nombreux polynucléaires (**Belaich –Allart et al., 2007**).

III.3.1.4.3. Aspects hystéroscopiques

L'endométrite doit être recherchée par une hystérocopie ambulatoire devant toute suspicion d'infection pelvienne. On pratiquera cet examen face à une sérologie féminine à chlamydia trachomatis > 1/64ème (**Copin et al., 2011**).

Les critères hystéroscopiques retenus dans la littérature lors des hystéroscopies au CO2 sont les suivants : – œdème stromal endométrial; – aspect « en fraise » de la muqueuse avec des plaques d'endomètre rouge sombre, congestif, centrées par un piqueté blanc, localisées ou disséminées à toute la cavité, aspect dû à la ponctuation des orifices glandulaires dilatés au sein d'un œdème de l'endomètre ; – présence de micropolypes endométriaux (inférieurs à 1

mm) qui peuvent être sporadiques ou recouvrir tout l'endomètre, observés dans les hystérosopies en milieu liquide, après distension au sérum physiologique (**Cicinelli et al .,2005**)

III.3.1.4.4. Endométrite et infertilité

L'endométrite chronique altère la fertilité, qu'elle soit spontanée ou en assistance médicale à la procréation, et a été évoquée comme cause de fausses couches à répétition, de mises en travail et d'accouchement prématurés (**Belaich –Allart et al.,2007**).

En cas d'endométrite tuberculeuse, les séquelles gynécologiques sont graves, altérant le plus souvent le potentiel de fertilité des patientes (**Ravelosoa et al., 2006**). En effet, la stérilité primaire est le motif de consultation le plus fréquent dans les principales publications (60%). C'est pourquoi la recherche de l'étiologie tuberculeuse doit être systématique chez les femmes stériles (**Hammami et al.,2005**)

III.3.1.5. Les synéchies (Syndrome d'Asherman)

III.3.1.5.1. Définition

Elles surviennent à la suite d'infections, de traumatismes, de gestes opératoires endo-utérines, généralement dilatations et curetage en post-partum .Les synéchies sont des adhérences entre les parois opposées de la cavité utérine (**Maubon et al., 2008**) . Il s'agit ici d'un accolement du myomètre des faces de l'utérus à la suite de l'arrachage de l'endomètre par un curetage abrasif (**Pathologie bénigne de l'endomètre ,2012**).

Le syndrome d'Asherman correspond à une cicatrice avec oblitération de la cavité endo-utérine par les synéchies provoquant une hypo ou une aménorrhée (**Maubon et al., 2008**) .Il est caractérisée par une adhérence et / ou une fibrose au sein de la cavité de l'utérus due à des polypes. Il a été retrouvé dans 25 % des cas de dilatations et curettages réalisées à moins de 1-4 semaines du post- partum, jusqu'à 30,9% des cas pour les fausses couches manquées et 6,4 % de cas pour avortements incomplet (**Moghadama et al ., 2013**).

Les synéchies utérines représentent une pathologie rare. L'origine traumatique est actuellement la plus fréquente des étiologies (**Chanoufi, 2006**) .Il est important de noter leur localisation (latérale ,centrale),leur étendue dans la cavité ainsi que leur densité (membraneuse ,fibreuse) .Ces éléments déterminent le pronostic de la fertilité .Il existe

plusieurs classifications , mais la plus connue est celle de l'American Fertility Society (AFS) qui prend en compte l'étendue , la densité des synéchies et les troubles du cycle associés (**Ohannessian et al.,2015**).

III.3.1.5.2. Synéchies et infertilité

La responsabilité des synéchies sur la fertilité passe par un défaut d'implantation de l'embryon, une absence de migration des spermatozoïdes, une altération vasculaire endométriale et une réduction de la taille et de l'expansion de la cavité utérine. D'abord muqueuse pendant les 3 premiers mois, la synéchie sera ensuite fibreuse (6 mois) puis musculuse au-delà (**Copin et al., 2011**).

Les synéchies utérines sont une cause d'infertilité le plus souvent secondaire .Les deux principaux signes cliniques des synéchies sont l'infertilité (43%) et l'aménorrhée (37%). Le pronostic de fertilité dépend essentiellement de la sévérité de la synéchie et de l'âge des patientes (**Ait Benkaddour et al., 2010**)

III.3.1.5.3. Apport de l'hystéroscopie

L'hystéroscopie fournit une vue en temps réel de la cavité utérine, permettant une définition minutieuse du site, de l'étendue et la nature de toute adhérences, c'est un outil optimal de d'évaluation de l'endomètre. À l'heure actuelle, L'hystéroscopie permet également un traitement immédiat possible dans certains cas favorables (**Conforti et al., 2013**)

III.3.1.6. L'endométriose

Il existe deux grandes catégories :

- ✓ Interne ou adénomyose (invasion bénigne du muscle utérin par l'endomètre hypertrophique avec hyperplasie du muscle lisse) ;
- ✓ Externe ou endométriose proprement dite, sus-(ovaires, péritoine) sous –péritonéale (antérieure ou postérieure dans le cul-de-sac de Douglas).

Classiquement l'endométriose externe atteint une femme jeune alors que l'adénomyose est présente après 40ans chez une multipare ou avec antécédents de gestes endo –utérins (**Roy et al., 2014**).

III.3.1.6.1. L'endométriose externe

Il s'agit de la présence de tissu endometrial en dehors de l'utérus, habituellement dans l'ovaire, la trompe utérine ou d'autres structures pelviennes .Le tissu ectopique, tout comme l'endomètre utérin, répond aux taux fluctuants des hormones sexuelles pendant le cycle menstruel, entraînant un saignement de type menstruel dans la partie basse de l'abdomen et, dans les ovaires ,la formation de kystes colorés ,de kystes chocolat .Il existe des douleurs intermittentes dues au gonflement du tissu ectopique ,et les hémorragies répétées entraînent la formation de tissu fibreux (**Ross et Wilson ,2011**).

L'endométriose est une maladie énigmatique affectant jusqu'à 10% des femmes en âge de procréer qui causent la douleur et l'infertilité (**Holoch et al.,2010**). Jusqu'à 50% des femmes atteintes d'endométriose sont infertiles. Il s'agit d'une maladie gynécologique fréquente avec une incidence de 5 à 15 % chez les femmes en période d'activité génitale. Les facteurs étiologiques évoqués sont la diffusion péritonéale par transport rétrograde de cellules endométriales à travers les trompes, la diffusion à la suite de geste chirurgical, et la métaplasie de l'épithélium péritonéal (**Maubon et al., 2008**).

III.3.1.6.1.1. Endométriose externe et infertilité

L'endométriose a été impliquée respectivement dans 12,5% et 11,1% d'infertilité primaire et secondaire (**Moghadam et al., 2013**). L'endométriose a été estimé à affecter jusqu'à 10-15% des femmes en âge de procréer. L'association entre l'endométriose et l'infertilité est bien établi dans la littérature, mais une relation de cause à effet défini est encore controversée. La prévalence de l'endométriose augmente de façon spectaculaire et atteint 25% à 50% chez les femmes avec l'infertilité et 30-50% des femmes atteintes d'endométriose ont une infertilité. Le taux de fécondité chez les couples en âge de procréer normales sans l'infertilité est estimée à environ 15% à 20%, tandis que le taux de fécondité chez les femmes atteintes d'endométriose non traitée est estimée à entre 2% à 10% (3, 4). Les femmes atteintes d'endométriose légère ont été démontré qu'ils ont une probabilité significativement plus faible de la grossesse sur 3 ans que les femmes avec la fertilité inexplicquée (36% contre 55%, respectivement). Des études de FIV ont suggéré que les femmes atteintes d'endométriose plus avancé ont une faible réserve ovarienne, faible qualité d'ovocytes et d'embryons, et une mauvaise implantation (**Macer et al .,2012**).

L'endométriose est un facteur net d'infertilité .Le risque d'infertilité est multiplié par 10à20, la fécondabilité mensuelle est seulement de 2 à10%. Elle est retrouvée chez 20 à50% des patientes infertiles et 20 à50% des patientes présentant de l'endométriose ont un problème de fertilité .L'hypofertilité est marquée chez des patientes non traitées, le taux de grossesse avoisinant les 20% au bout de 12 mois comme de 36mois (**Ohannessian et al., 2014**).

III.3.1.6.2. Endométriose interne (Adénomyose)

L'adénomyose, appelée par le passé endométriose interne , est une pathologie bénigne définie par la présence de tissu endometrial (glandes endométriales et chorion cytogène) dans le myomètre .Elle touche essentiellement les femmes dans les quatrièmes et cinquièmes décennies .elle se traduit classiquement par des hémorragies et des douleurs pelviennes ,mais peut aussi être asymptomatiques et découverte sur une pièce d'hystérectomie(**Brun et al ., 2014**).

Elle correspond à l'invagination, au sein du myomètre, d'ilots de muqueuse endométriale associés à une hyperplasie des fibres musculaires lisses .Ces ilots subissent des modifications à chaque cycle . La forme diffuse la plus fréquente correspond à de multiples cryptes de glandes endométriales de 2 à 6 mm, invaginées dans le myomètre situées au contact de l'endomètre (**Roy et al., 2014**).

Son incidence est plus fréquente chez les multipares .Elles est associée dans 20 à40 % des cas à une endométriose, dans environ 25% des cas à des léiomyomes (**Maubon et al., 2008**).

III.3.1.6.2.1. Histopathologie

Le diagnostic histologique est le plus souvent aisé en identifiant les ilots de tissu endometrial dissociant les faisceaux musculaires lisses du myomètre (Figure 18) .Cependant à l'état normal , la jonction entre l'endomètre et le myomètre n'est pas définie de manière nette (absence de membrane basale) et des glandes endométriales (avec stroma) sont souvent retrouvées à la partie toute superficielle du myomètre ;le terme adénomyose superficielle est alors volontiers utilisé .

Différents critères ont été proposés pour définir la profondeur dans le myomètre à partir de laquelle on peut parler d'adénomyose .L'un de ces critères est la distance jusqu'à laquelle on tolère la présence d'endomètre dans le myomètre ,et au-delà de laquelle on peut parler

d'adénomyose .Cette profondeur de pénétration peut être exprimée en pourcentage d'épaisseur du myomètre et le seuil arbitraire de 25% a été suggéré .De manière plus courante ,on mesure cette profondeur de manière absolue à partir de la jonction endomètre – myomètre(**Brun et al.,2014**) .

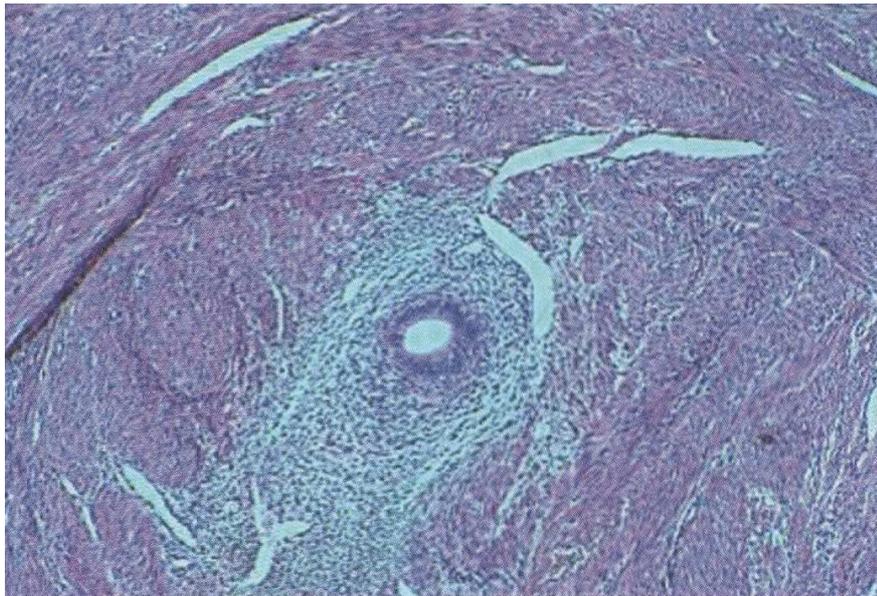


Figure 18 : Coupe histologie d'un ilot d'adénomyose (**Cravello, 2006**)

III.3.1.6.2. Adénomyose et infertilité

Le rôle de l'adénomyose dans l'infertilité n'est pas parfaitement élucidé .Il a été évoqué pour la première fois par De Souza qui a observé une hyperplasie de la zone jonctionnelle en imagerie par résonance magnétique chez 54% de femmes subfertiles et symptomatiques. L'augmentation du risque d'échec de fécondation in vitro lorsque la zone jonctionnelle est supérieur à 10mm vient conforter cette théorie .L'implantation de l'œuf pourrait être altérée par les modifications anatomiques de la cavité utérine (adénomyomes) ou par la production excessive de radicaux libres toxiques induite par l'hyperestrogénie (**Brun et al .,2014**).

III.3.1.7. Atrophie de l'endomètre

L'atrophie endométriale est définie par l'absence de tissu endométrial. Les deux situations les plus fréquents correspondent à deux situations cliniques particulières .L'atrophie par carence oestrogénique est retrouvée chez les patientes ménopausées .Il existe une surface lisse de l'ensemble de la cavité parfois parcourue par des vaisseaux myométriaux mais d'aspect blanc .Il existe aussi une atrophie induite par les traitements progestatifs ,avec une surface hyperhémiee lisse diffuse (**Ohannessian et al .,2015**).

III.3.1.8. Métaplasie osseuse

La métaplasie ostéoïde de l'endomètre (MOE), a été décrite la première fois en 1901, cependant cette pathologie semble méconnue, insuffisamment cherchée, sous- diagnostiquée (**Jayi et al ,2013**).Elle correspond a un fragment osseux dans la paroi de la cavité utérine souvent découvert après une grossesse interrompue (**Lasnac et al., 2004**).

III.3.2. Les Facteurs utérins

La cavité est le lieu de passage des spermatozoïdes pour atteindre la trompe lieu de rencontre des gamètes et de fécondation. Elle est aussi le siège de l'implantation et du développement de l'œuf fécondé. Plusieurs processus pathologiques peuvent interférer avec ces phénomènes physiologiques et entraîner une infertilité, soit par obstacle au passage des spermatozoïdes ou en empêchant la nidation. (**Ait Benkaddour, 2010**).

Les infertilités d'origine exclusivement utérine représentent 2 à 3 % des infertilités, cependant, les lésions intra-utérines sont beaucoup plus fréquentes chez les femmes infertiles (40–50 %). Ces lésions peuvent interférer avec la fertilité spontanée ou retentir sur les résultats de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Leur diagnostic et leur traitement sont l'un des objectifs principaux du bilan d'infertilité (**Ait Benkaddour, 2010**). Parmi les facteurs utérins : Les malformation utérine telles que la forme de l'utérus anormal et septum intra-utérine ; polypes , fibrome , et le syndrome d'Asherman (**Wasiu Eniola et al .,2012**) .

Les anomalies utérines sont estimées à jouer un rôle causal chez un nombre important de couples qui cherchent un traitement pour l'infertilité et les femmes ayant des fausses couches récurrentes au cours du premier ou du deuxième trimestre. Leur mécanisme

est physiopathologique et entravent l'implantation de l'embryon et sa croissance due à une mauvaise vascularisation (**Elbareg ,2015**).

La possibilité de diagnostiquer des anomalies spécifiques de la cavité endométriale dépend directement de la phase du cycle menstruel au moment de l'examen. Les polypes endométriaux sont mieux vus en phase proliférative. Les léiomyomes sous muqueux, les anomalies utérines et les synéchies sont mieux mis en évidence en phase sécrétoire (**Maubon et al., 2008**).

III.3.2.1. Les fibromes utérins (myome ou léiomyome)

III.3.2.1. 1. Définition

Le myome utérin ou léiomyome est une tumeur bénigne du tissu musculaire lisse de l'utérus. Il est aussi désigné sous le terme de fibromyome ou fibrome (lésion conjonctive bénigne) (**Kinda et al., 2015**). Les fibromes utérins sont les plus courantes tumeurs bénignes (non cancéreuses) retrouvées chez les femmes (**Mai et Demmouche, 2015**). Ils touchent 20 à 25% des femmes en âge de procréer et sont 3 à 9 fois plus fréquents chez les femmes noires que chez les femmes blanches. Plus fréquents chez les femmes afro-américaines, ils font leur apparition généralement après l'âge de 30 ans (**Chalal et Demmouche, 2013**). Ils sont classés en fonction de leur topographie, sous muqueuse, intra-murale ou sous séreuse (**Maubon et al., 2008**).

Ils sont présents chez 20 à 50 p100 des femmes. Il en existe trois types microscopiques.

- ✓ **Les myomes interstitiels** ou intramuraux sont situés dans la paroi utérine, entourés en totalité de myomètre normal ;
- ✓ **Les myomes sou-muqueux** sont situés au contact de l'endomètre (souvent atrophique en regard) qu'il refoule ;
- ✓ **Les myomes sous séreux** sont à développement exo-utérin déformant les contours de l'utérus à base d'implantation large ou au contraire pédiculés.

Ils sont souvent multiples avec plusieurs types associés. Leur taille est variable, allant de quelques millimètres à un volumineux utérus polynuomateux (**Roy et al., 2014**).

III.3.2.1.2. Aspects Histopathologiques

Cette tumeur bénigne du muscle lisse utérin est l'une des toutes premières causes de ménorragies et de douleurs pelviennes. Essentiellement constituée de faisceaux de cellules musculaires lisses, la tumeur **T** (figure 19), lorsqu'elle est plus volumineuse, renferme également des dépôts de collagène en foyers, de localisation centrale habituellement. L'hypertrophie progressive de la tumeur comprime le myomètre **M** périphériques provoquant l'atrophie de cellules musculaires lisses myométriales normales (**Stevens et al ., 2004**).

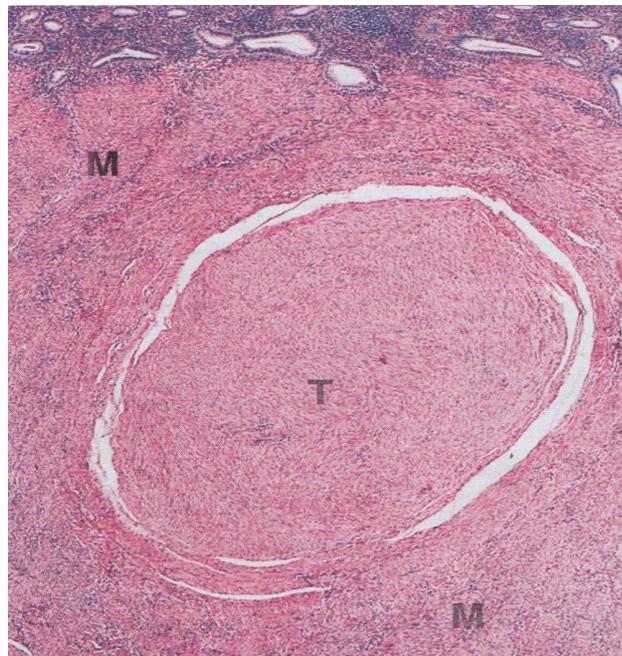


Figure 19 : Léiomyome utérin (**Stevens et al ., 2004**)

III.3.2.1.3. Fibromes utérins et infertilité

Les fibromes bénins dans l'utérus sont extrêmement communs chez les femmes dans leur 30s. Les grands fibromes peuvent causer l'infertilité en altérant la muqueuse utérine, (**Wasiu Eniola et al., 2012**). Leur participation au processus de l'infertilité est liée à leur (**Kouamé et al., 2012**).

Les myomes utérins sont présents dans environ un tiers des femmes en âge de procréer. Bien que 5 % à 10 % des cas d'infertilité sont associés à des myomes, ils sont estimés à être le seul facteur pour l'infertilité chez seulement 1% à 3 % des cas. Les mécanismes par lesquels les

myomes peuvent avoir une incidence sur les résultats en matière de reproduction sont les suivants :

- ✓ La déformation anatomique du col de l'utérus ;
- ✓ L'agrandissement ou la déformation de la cavité utérine ;
- ✓ La modification de la contractilité utérine ;
- ✓ L'obstruant ostio- tubaires.
- ✓ Empêcher la décharge de sang ou de caillots intra-utérine ;
- ✓ modification de développement de l'endomètre normal (**Kolankaya, 2006**).

III.3.2.2. Les malformations utérines

III.3.2.2.1. Définition

En dehors de la grossesse, la malformation utérine peut être découverte dans le cadre d'un bilan d'aménorrhée primaire; de dysménorrhée primaire invalidante; de stérilité d'infécondité; d'accouchements prématurés à répétition, de dyspareunie. Les malformations utérines sont relativement fréquentes puisqu'elles concernent 3 à 4% de la population féminine. Parmi elles, nous retrouvons les malformations utérines en particulier les utérus cloisonnés (**Ali et al .,2015**).

Elle est définie comme une anomalie génitale féminine causée par un développement anormal du canal Müllerian au cours de l'embryogenèse (**Moghadam et al ., 2013**). Selon l'âge gestationnel de survenue de cet arrêt de développement, on différencie plusieurs types de malformations. L'organogenèse de l'appareil reproducteur féminin se déroule de la 3^{ème} à la 17^{ème} semaine de la vie embryonnaire. La MU résulte soit d'une anomalie de la différenciation, soit d'une anomalie de la migration (aplasie uni- ou bilatérale), soit d'une anomalie de la fusion (utérus bicorne uni- ou bicervical), soit d'une anomalie de la résorption des canaux de Muller utérus cloisonné). Un élément relativement constant est l'association d'anomalies de l'appareil génital et du système urinaire; leur embryogenèse étant intimement liée (**Bendifallah et al ., 2015**). L'utérus cloisonné est la malformation utérine la plus fréquente, comptant pour 30 à 50% des cas, suivie par les malformations utérines de type utérus bicorne et utérus unicorne (**Ali et al., 2015**).

Tableau03 : Fréquence des malformations utérines dans la population et répartition des différentes anomalies (d'après Nahum) (**Porcu *et al.*, 2005**).

| Fréquence des malformations utérines | Fréquence |
|--|-----------|
| Population générale | 0,5% |
| Population fertile | 0,17% |
| Population infertile | 3,5% |
| Pertes fœtales à répétitions | 5% |
| Réparation des malformations utérines | |
| Utérus bicorne unicervicaux | 39% |
| Utérus cloisonnés | 34% |
| Utérus bicorne bicervicaux | 11% |
| Utérus arqués | 7% |
| Utérus unicornes | 5% |
| Aplasia utérine | 4% |

III.3.2.2.2. Malformations utérines et infertilité

Les malformations utérines semblent être diagnostiquées plus fréquemment dans certains groupes de patientes, par exemple lors d'un suivi pour infertilité ou pour fausses couches à répétition (**Ali *et al.* , 2015**).

La prévalence de la malformation utérine est estimée à 6,7% dans la population générale , 7,3% chez les femmes infertiles , et 16 % chez les femmes ayant des antécédents de fausses couches à répétition (**Moghadam *et al.* ,2013**).

Les malformations les plus fréquentes sont les cloisons utérines qui sont accessibles à un traitement hystéroscopiques par résection de cloison, indiquée en cas d'infertilité et avant aide médicale à la procréation. La résection de cloison semble favorisée la survenue de grossesses, en diminuant les risques de grossesses arrêtées au premier trimestre (**Bendifallah *et al.* , 2013**). Le retentissement des cloisons utérines sur la reproduction est toujours sujet de controverses .Leurs incidences chez les femmes en age procréation est estimée entre 0,5 et 6% (**Ait Benkaddour *et al.* ,2010**).

Au contraire, les autres malformations utérines telles que l'utérus bicorne, unicorne ou bicorne avec corne rudimentaire ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical efficace. En revanche, leur pronostic obstétrical est meilleur que celui des cloisons; cela permettra ainsi une prise en charge obstétricale adaptée en raison du plus grand risque d'accouchements prématurés. Dans le cadre des Utérus Distilbene , une plastie d'agrandissement peut être proposée (Garbin *et al* .,1998) .

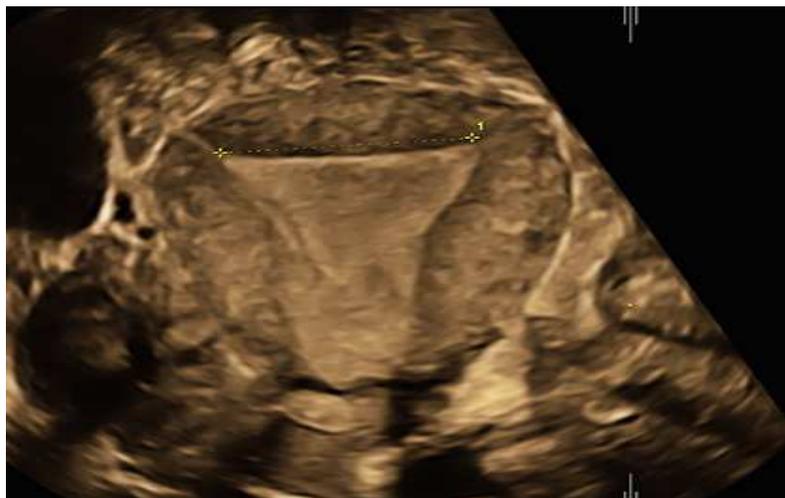


Figure 20 : utérus normal : (Bendifallah *et al*.,2015).



Figure 22: utérus cloisonné partiel1. La hauteur de la cloison ici est de 14 mm (Bendifallah *et al* ., 2015).

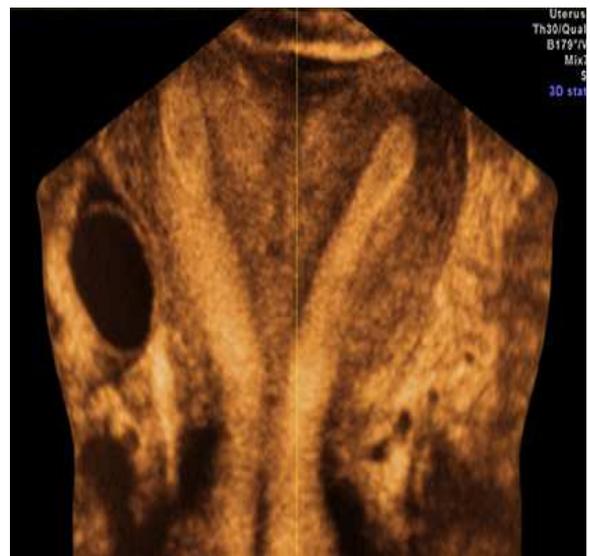


Figure 21 : utérus cloisonné total (Bendifallah *et al*.,2015).

III.3.3 .Les Facteurs tubaires

La pathologie tubaire représente l'un des facteurs les plus importants de l'infertilité féminine. La cause la plus fréquente de stérilité tubaire est la maladie inflammatoire pelvienne et la salpingite aiguë (**Dun et al., 2012**). L'obstruction des trompes de Fallope a été rapporté comme une cause majeure de près d'un cinquième de la infertilité féminine .Ces femmes sont incapables de laissez l'ovule et le sperme convergent, ce qui rend fertilisation impossible (**Moghadam et al ., 2013**).

L'infection pelvienne est un problème fréquent en Gynécologie. L'ensemble des pathologies infectieuses hautes (salpingites, endométrites ,hydrosalpinx, pyosalpinx et abcès tubo-ovarien) ont été regroupées sous le nom de maladie inflammatoire du pelvis. De nombreux germes sont à l'origine de cette pathologie. Les principaux sont par ordre de fréquence : *Chlamydia Trachomatis*, bactéries gram négatif, mycoplasme et *Neisseiria gonorrhoeae*. Dans plus de 50 % des cas, il s'agit d'une infection polymicrobienne. Les voies de dissémination sont multiples. Le plus souvent, il s'agit d'une infection ascendante à partir d'une infection génitale basse par diffusion dans le péritoine de liquide de desquamation endométriale par l'intermédiaire des trompes. Elle survient pendant la période post-menstruelle et concerne les germes comme le gonocoque. La dissémination peut se faire par voie lymphatique (infection sur DIU) ou par voie hématogène (tuberculose) (**Thomassin-Naggara et al ., 2008**)

III.3.3.1. L'hydrosalpinx

Obstruction complète du pavillon avec disparition des franges et distension liquidienne de la partie distale de la trompe, l'hydrosalpinx est habituellement la conséquence d'une infection pelvienne (*Chlamydia trachomatis*, gonocoque) ou plus rarement non gynécologique (appendicite compliquée). Sa fréquence, d'environ 30 % des femmes avec pathologie tubaire , est en fait très dépendante du contexte de stimulation ovarienne, facteur d'accumulation de liquide intratubaire (**Antoine ,2007**).

III.3.3.2. La salpingite aigue

La salpingite est l'inflammation des trompes utérines .elles est habituellement due a une infection venant de l'utérus, et seulement parfois à une infection venue de la cavité péritonéale. Des lésions permanentes par fibrose de tissu cicatriciel peuvent toucher les

trompes utérines, ce qui peut entraîner une obstruction et la stérilité. L'infection peut s'étendre au péritoine et atteindre les ovaires (**Ross et Wilson ,2011**).

La séméiologie coelioscopique des salpingites permet de distinguer trois stades de gravité :

- ✓ Salpingite légère ou catarrhale (œdème tubaire et inflammation pelvienne);
- ✓ Salpingite moyenne ou pachysalpinx (inflammation marquée, paroi tubaire épaissie, accolements entre organes pelviens et péritoine, adhérences);
- ✓ Salpingite sévère avec collections abcédées : pyosalpinx, abcès tubaires, abcès ovariens, abcès annexiels complexes (collections suppurées adhérentes).

L'inspection de l'ensemble de la cavité abdominopelvienne s'attachera également à statuer sur l'existence d'un syndrome de Fitz-HughCurtis (adhérences inter-hépatodiaphragmatiques). Le pronostic en termes de fertilité dépendra du stade de gravité initial (**Graesslin et al ., 2007**).

III.3.3.3. Les facteurs tubaires et infertilité

Les trompes sont un facteur contributif dans 25 à 40 % des cas d'infertilité, et en sont la seule cause chez environ 10 % des patientes .Pour que l'œuf parvienne à la cavité utérine ,la trompe doit être perméable et comporter une muqueuse normale. L'inflammation pelvienne, secondaire à une infection par les germes sexuellement transmissibles tels que les gonocoques ou les *chlamydiae*, est considérée comme la cause majeure d'infertilité tubaire. Des études, réalisées chez des femmes ayant une maladie inflammatoire pelvienne prouvée par coelioscopie, ont montré un risque d'infertilité tubaire au moins égal à 10 % pour chaque épisode infectieux, quel que soit le micro-organisme en cause. De plus, le risque d'infertilité tubaire double après un deuxième épisode, en faveur d'un effet additif.

Les autres facteurs prédisposant à l'infertilité tubaire sont les avortements septiques, l'infection du post-partum, les appendicites suppurées, les péritonites quelles qu'en soit leur cause et l'endométriose (**Maubon et al .,2008**).

III.3.3.4. Explorations tubaire (La coelioscopie)

L'intérêt de la coelioscopie est multiple, en particulier si la patiente est jeune et désireuse de grossesses ultérieures. Elle a un rôle diagnostique et thérapeutique. Il s'agit de l'examen le plus performant pour confirmer ou infirmer (permet d'exclure 30 à 40 % de faux

positifs cliniques) (**Graesslin et al., 2007**). Elle évalue l'état du pelvis (inflammation chronique, adhérences) et de la trompe (souplesse de la paroi, distension ou non lors du test au bleu de méthylène, état de la muqueuse ampullaire par salpingoscopie). Différents scores tubaires visent à quantifier la sévérité des lésions et à définir les indications thérapeutiques (**Antoine, 2007**).

Lors de la coelioscopie, une salpingoscopie (la tuboscopie) consiste à introduire un endoscope à l'intérieur de la trompe à travers le pavillon pour explorer la lumière tubaire et la muqueuse qui tapisse la trompe de l'intérieur jusqu'à la jonction isthmo-ampullaire, ce qui correspond à peu près aux deux tiers distaux de la trompe. Elle peut être réalisée pour évaluer l'état de la muqueuse tubaire et de révéler un nombre significatif de lésions tubaires non détectées par l'hystérosalpingographie (**Dimassi et al., 2014**)

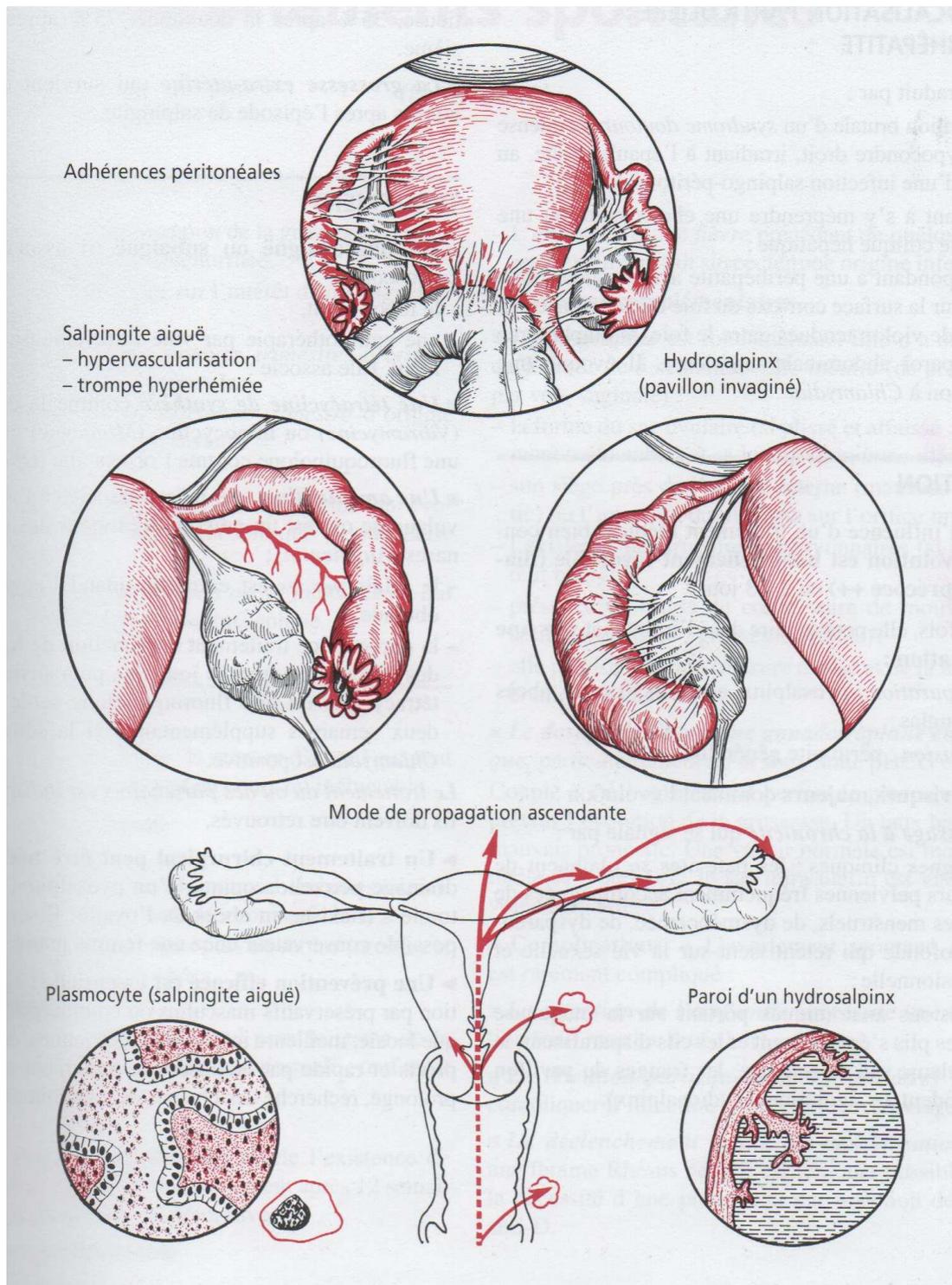


Figure 23 : Infections génitales : importance de la coelioscopie (DE Tourris, 2000).

III.3.4. Les Facteurs Ovariens

Durant la période d'activité génitale, la fonction hormonale de l'ovaire est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Celle-ci induit la stimulation et la maturation folliculaire. Deux types de troubles fonctionnels principaux peuvent être observés : le kyste uniloculaire lié à l'ovulation et les ovaires polykystiques. (Bazot *et al.*., 2000) .

III.3.4.1. Troubles monofolliculaires

Lié à l'ovulation .C est un kyste folliculaire, lié à l'absence de pic de LH ou un kyste lutéal, qui peut être anéchogène ou hétérogène (pseudo-cloisons, masse avasculaire pseudo-solide). Se présentant en particulier sous la forme d'une formation liquidienne pure (FLP) est difficile à établir. En réalité, aucune valeur ne peut être vraiment définie puisque la plupart des kystes fonctionnels disparaissent spontanément, la plupart ne nécessitant aucune thérapeutique médicale (Bazot *et al.*., 2000).

III.3.4.2. Troubles polyfolliculaires (Le Syndrome des ovaires polykystiques)

Le syndrome des ovaires polykystiques est une pathologie endocrinienne hétérogène qui affecte environ de 5% à 10% des femmes en âge de procréer. Toutefois, selon la population étudiée, des taux de prévalence aussi élevés que 26% ont été signalés. Bien que la nature du SOPK continue de faire l'objet d'un débat, le Rotterdam Consensus on Diagnostic Criteria for PCOS publié en 2003 en constitue la définition la plus actuelle. Selon ce consensus, un diagnostic de SOPK est fondé sur au moins deux des trois critères suivants : oligo- ovulation ou anovulation, signe clinique ou biochimique d'hyperandrogénie et présence d'ovaires polykystiques révélée par évaluation échographique (> 12 petits follicules antraux dans un ovaire) (Tannys *et al.*.,2010).

Inclut le syndrome des ovaires polymicrokystiques caractérisé par une augmentation de la surface (supérieur à 6 cm²), du stroma et du nombre de follicules, les ovaires multifolliculaires, qui sont en rapport avec une anovulation hypothalamique fonctionnelle et qui sont caractérisés par une augmentation du nombre de follicules au sein d'un ovaire de taille normale, et les ovaires polymacrokystiques, qui sont observés dans les suites de complications infectieuses ou de chirurgie pelvienne (Bazot *et al.*.,2000) .

Elle est à l'origine de dystrophies ovariennes macropolykystiques ou micropolykystiques, associées à des perturbations métaboliques ou endocriniennes (**Bazot et al ., 2014**).

Dans SOPK les ovaires produisent des quantités élevées d'androgènes, en particulier la testostérone et donc aménorrhée ou oligoménorrhée est assez fréquente (**Wasiu Eniola et al., 2012**).

III.3.4.3. L'Insuffisance ovarienne

Tout comme il existe une pathologie fonctionnelle « par excès », il peut exister au niveau ovarien une pathologie « par défaut ». La survenue d'une ménopause précoce (avant 40 ans) est un phénomène relativement fréquent (2 % de la population) qui se traduit par une aménorrhée avec une augmentation des gonadotrophines et un taux d'oestradiol diminué. Les causes de cette insuffisance ovarienne sont les toxiques (produits chimiothérapeutiques induisant une apoptose ovocytaire, radiothérapie lésant les follicules primordiaux) ou liés à un dysfonctionnement immunitaire dans le cadre de poly-endocrinopathies auto-immunes ou du développement d'anticorps dirigés contre les cellules stéroïdiennes. Dans ces cas, les ovaires sont volontiers de petite taille avec peu ou plus évocateur pas de follicules visibles avec un utérus qui diminue de taille avec une diminution de sa vascularisation et une élévation des index de résistance en raison de l'hypo-oestrogénie (**Bazot et al ., 2000**) .

III.3.4.4. L'insuffisance lutéale

Se définit comme un trouble de l'activité fonctionnelle du corps jaune, qui se traduit par une sécrétion de progestérone défailante en quantité ou en **duré** (**Bory et al ., 2000**) . Cette insuffisance de phase lutéale est la conséquence d'une régression trop rapide du corps jaune (**Llorca, 2003**).

Tableau 04 : Syndrome des ovaires polymicrokystiques versus syndrome des ovaires polymacrokystiques (**Bazot et al ., 2000**)

| | SOPmk | SOPMK |
|-------------|--|--|
| Antécédents | Troubles des règles évoluant depuis l'adolescence | Chirurgicaux ou infectieux |
| Clinique | Oligo-spanioménorrhée, aménorrhée, signes d'hyperandrogénie, surcharge pondérale | Douleurs ±troubles des règles |
| Biologie | Augmentation de la LH, hyperandrogénie | Pas de modification |
| Echographie | Ovaires augmentés de taille avec des images liquidiennes de petite taille (<1cm) | Ovaires augmentés de taille avec des images liquidiennes de petite taille (>1cm) |

SOPmk : Syndrome des ovaires polymicrokystiques ; **SOPMK** : syndrome des ovaires polymacrokystiques

Tableau 05 : Causes d'insuffisance ovarienne (Bazot *et al.* ,2000)**Insuffisance ovarienne primitive**

| | |
|-----------------------|--|
| Aménorrhée primaire | Syndrome de Turner et ses variantes Dysgénésies gonadiques Anomalie de la synthèse des stéroïdes Déficit en 17hydroxylase |
| Aménorrhée secondaire | Après radiothérapie et /ou chimiothérapie Involution ovarienne (ménopause précoce) |

Insuffisance gonadique d'origine hypothalamo-hypophysaire

| | |
|--|---|
| | <p>Causes hypophysaires</p> <p>Adénomes, nécrose hypophysaire(syndrome de Sheehan)</p> <p>Causes hypothalamiques</p> <p>Malformation de Kallmann de Morsier Tumeur (pinéalome, astrocytome...)ou infiltration (sarcoïdose, histiocytose, lymphome) du plancher du troisième ventricule.</p> |
|--|---|

III.3.4.5. Troubles ovulatoires et infertilité

La pathologie ovarienne est souvent décrite dans la littérature comme la pathologie la plus fréquente au cours des infertilités chez la femme. Son origine hypophysaire avec désordre hormonal est le plus souvent évoquée (**Kouamé *et al.*, 2012**).

L'infertilité résultant d'un dysfonctionnement ovarien peut être due à l'absence d'œufs dans les ovaires ou en raison d'un complet blocage des ovaires. La dystrophie ovarienne (les dommages physiques des ovaires, ou des ovaires avec de multiples kystes) et le syndrome du follicule lutéinisé non rompu, auquel l'œuf peut avoir mûri correctement, mais le follicule na

pas éclater ou même a éclater sans relâcher l'œuf ce qui peut se produire et provoquer un cycle anovulatoire (**Wasiu Eniola et al ., 2012**).

L'insuffisance lutéale se traduit par une sécrétion de progestérone défailante en quantité ou en durée .Le rôle de la progestérone étant, entre autres, d'induire une différenciation de l'endomètre afin de rendre propre la nidation, son déficit expose potentiellement à une absence d'implantation de l'embryon, d'où infertilité, ou encore à une fausse couche précoce (**Bory ,2000**).

Le syndrome des ovaires polykystiques cause l'infertilité chez les femmes jeunes et fournit 70% d'infertilité anovulatoire , et 15,6% des infertilités primaires. Bien que les ovaires polykystiques ont été présent dans tous les cas de stérilité secondaire. Cette proportion a été estimée à 39,2% dans un autre études (**Moghadam et al .,2010**).

Partie 3 : Les méthodes d'explorations de l'infertilité féminine, Biopsie de l'endomètre et hystéroscopie

L'exploration d'un couple infertile est un processus complexe comportant plusieurs volets: anatomique, fonctionnel et psychologique. L'exploration du versant féminin nécessite des examens complémentaires morphologiques et biologiques (**Kehila et al., 2014**).

L'hystéroscopie est devenue un outil diagnostique et thérapeutique indispensable dans le bilan et la prise en charge des pathologies utérines endocavitaires (**Davitian et al., 2006**). Si l'hystéroscopie fournit une description macroscopique de l'endomètre, l'idéal est de coupler l'examen à un prélèvement endometrial bien toléré et représentatif, permettant de corréler l'aspect endoscopique aux données histologiques (**Agostini et al., 1999**).

I. Biopsie de l'endomètre

I.1. Histologie et physiologie de l'endomètre

L'endomètre est un tissu d'origine mésenchymateuse très complexe, doté d'une grande plasticité en raison de son hormonodépendance, de son adaptabilité aux fonctions physiologiques du cycle menstruel et de la reproduction, de son évolution postménopausique (**Pasquier et al., 2010**). Il se modifie au cours du cycle sous l'effet des hormones stéroïdes (estrogènes et progestérone en phase lutéale).

L'épithélium est le siège de modifications profondes, mais le stroma et les vaisseaux seront aussi touchés par ces modifications (**Bougrain, 2004**).

I.1.1. Structure de l'endomètre

Le tissu conjonctif stromal ou chorion cytogène de l'endomètre contient principalement des fibres de collagène de type III, de nombreux fibroblastes et une abondante substance fondamentale. Il est recouvert d'un épithélium cylindrique simple, constitué de cellules cillées et de cellules sécrétoires, ces dernières formant le revêtement des nombreuses glandes utérines tubulaires qui s'enfoncent dans toute l'épaisseur de l'endomètre (**Mescher, 2012**).

L'endomètre comprend une couche basale et une couche fonctionnelle de hauteur variable. La couche fonctionnelle subit des modifications cycliques ; elle se desquame lors de la

menstruation et régénère à partir de la couche basale .Les deux couches s'imbriquent plus ou moins .La couche basale repose directement sur le myomètre .Elle contient les extrémités ramifiées d glandes utérines (**Ulfig, 2006**).

I.1.2. Vascularisation de l'endomètre

Les vaisseaux sanguins irriguant l'endomètre sont d'une importance particulière dans l'élimination périodique de la couche fonctionnelle au moment des règles .Les artères arquées des couches moyennes du myomètre envoient deux séries d'artères plus fines dans l'endomètre : des artères droites qui ne vascularisent que la couche basale ,et de longues artère spiralées ,sensibles à la progestérone ,qui apportent le sang à la couche fonctionnelle . Les artères spiralées se ramifient en de nombreuse artérioles donnant naissance à un riche lit capillaire, incluant de nombreux vaisseaux dilatés à paroi fine appelés lacunes vasculaires.

Les artères spiralées sont longues, contournées et a paroi épaisse (figure 23) ; elles se dirigent vers la surface de l'endomètre en se divisant en de nombreuses branches qui donnent naissance à un plexus capillaire entourant les glandes et s'étendant dans la couche compacte. Contrairement aux artères droites, Les artères spiralées sont sensibles aux modifications hormonales du cycle menstruel. L'arrêt de la secretion de progesterone à la fin du cycle provoque la vasoconstriction des artères spiralées induisant une phase ischémique qui précède immédiatement la menstruation (**Yong et al., 2008**).

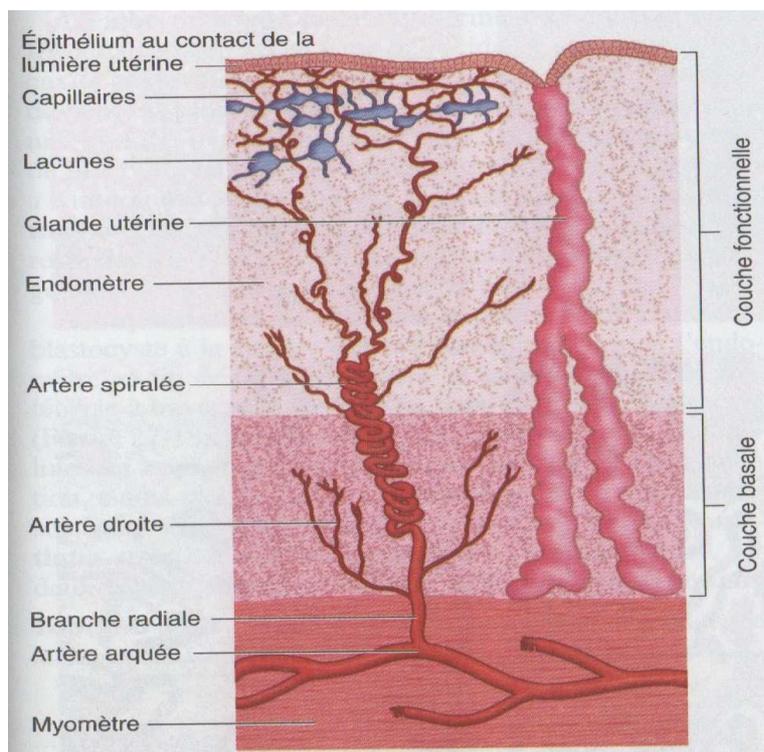


Figure 24 : Vascularisation artérielle de l'endomètre (Mescher, 2012).

I.2. Cytologie de l'endomètre

I.2.1. Cytophysiologie de l'endomètre

I.2.1.1. Endomètre prépubertaire

Avant la puberté, l'endomètre est simple, composé d'un épithélium cubique bas, reposant sur un chorion cellulaire peu abondant. L'épithélium donne naissance en profondeur à un petit nombre de glandes tubulaires rudimentaires (Stevens et Lowe, 2006). Les tubes glandulaires rares, étroits, tapissés d'un épithélium inactif, s'entourent d'un stroma cytogène mésenchymateux, peuplé de cellules indifférenciées (Dupré, 1974). Avant la puberté, l'endomètre est quiescent, alors que chez le nouveau né il peut être transitoirement prolifératif sous l'effet des hormones maternelles (Llorca, 2003).

I.2.1.2. Endomètre à la puberté

En période pubertaire, les cycles sont le plus souvent anovulatoires et irréguliers. L'endomètre prolifère mais de façon désordonnée : soit prolifératif irréguliers, soit

insuffisamment prolifératif. Ceci traduit le début de l'imprégnation **ostrogénique** (Llorca, 2003).

I.2.1.3. Endomètre en période d'activité génitale

Durant la première partie de chaque cycle jusqu'au 14^e jour, les œstrogènes font croître la muqueuse dont le nombre et la taille des tubes augmentent, parallèlement à l'extension du stroma cytogène. Aussitôt après l'ovulation, la progestérone modifie, en vue de la nidation, cet endomètre convenablement préparé par une imprégnation ostrogénique suffisante. Elle agit sur l'ensemble des cellules dont elle stimule la fonction sécrétoire, sur le développement des vaisseaux, tout en maintenant avec les œstrogènes l'eutrophie de la muqueuse (Dupré, 1974).

I.2.1.4. Endomètre gravidique

✓ Endomètre au début d'une grossesse normale

L'endomètre subit des modifications dans la semaine suivant la nidation, sous forme d'une régression progressive du compartiment épithélial et modifications du chorion cytogène en grandes cellules à limites nettes, polygonales, à noyau central. Les artérioles spiralées se transforment progressivement en artères utéro-placentaires pour remaniements de la paroi, remplacée par des dépôts fibrineux, infiltrée par des cellules trophoblastiques issues de l'œuf. Depuis de plusieurs années, on insiste sur le rôle des lymphocytes endométriaux dans la tolérance de l'implantation ovulaire.

En cas de grossesse ectopique ; lorsqu'il n'y a pas de contact entre l'œuf et la muqueuse endométriale les artérioles spiralées ont tendance à régresser ; à se rétracter. Dans ce cas, la couche compacte superficielle de la muqueuse endométriale prend un aspect découpé, crénelé, et conserve un aspect « propre » sans dépôt fibrinoïde. Dans la couche spongieuse, on observe des atypies d'Arias-Stella plus fréquentes (Trévoux *et al.*, 2009).

✓ Evolution du postabortum et du postpartum

L'évolution du postabortum et du postpartum dépend de la date de l'avortement. Les cellules de la caduque ont tendance à se nécroser par groupes, de façon isolée, mettant à nu un endomètre de type régénératif. Avant son plein développement persistent des images d'Arias-Stella, des images de contraction à la fois du chorion et du compartiment glandulaire, des

images de desquamation irrégulière ou de régénération prolongée. Parfois, la caduque est expulsée en un bloc ou par fragments, donnant un mole utérin. Après une grossesse menée à terme et un accouchement normal, l'involution utérine et la régénération sont plus ou moins retardées en fonction de l'allaitement (**Trévoux *et al* ., 2009**).

I.2.1.5. Période ménopausique

À la période ménopausique, la muqueuse est de type prolifératif persistant plus ou moins actif, à tendance microkystique, hypotrophique, ou encore de type sécrétoire irrégulier, pouvant simuler une hyperplasie glandulaire simple ou atypique (**Pasquier *et al* ., 2010**).

I.2.1.6. Période Postménopausique

En postménopause, l'hétérogénéité est la règle, l'endomètre pouvant apparaître hypotrophique, d'aspect endocervical par métaplasie mucineuse, en atrophie glandulokystique et plus ou moins polypeux ou hypertrophique et pseudoprolifératif. Il est à noter qu'une reprise proliférative par stimulation hormonale exogène ou endogène est toujours possible. Habituellement, l'endomètre ménopausique inactif est fin, mesurant moins de 0,5 mm d'épaisseur, atrophique ou en atrophie glandulokystique, les glandes sont petites, rares et plus souvent orientées parallèlement à la surface que perpendiculairement ; l'épithélium de revêtement est cubocylindrique ou cubique bas, unistratifié, à petits noyaux réguliers dépourvus de mitoses ; le stroma est uniformément fibreux sans démarcation et plus ou moins collagénéisé (**Pasquier *et al* ., 2010**).

I.2.2. Cytologie endométriale au cours du cycle menstruel

I.2.2.1. Phase proliférative (4^e – 14^e jour du cycle)

Après la phase menstruelle, la muqueuse utérine est relativement fine (environ 0,5mm).Le début de la phase proliférative ,encore appelée phase folliculaire ou oestrogénique ,coïncide avec la croissance rapide d' un petit groupe de follicules ovariens passant du stade pré-antral au stade antral .Avec le développement de leurs thèques internes ,ces follicules sécrètent activement des œstrogènes ,augmentant leur concentration plasmatique .Les œstrogènes agissent sur l'endomètre ,induisant la reconstitution de la couche fonctionnelle éliminée lors des règles .Les cellules de l'extrémité basale de glandes prolifèrent ,migrent vers

le haut et forment le nouvel épithélium recouvrant la surface de l'endomètre exposée lors des règles précédentes (Mescher, 2012).

La phase proliférative correspond aux 14 premiers jours du cycle. Le stroma, les glandes et les vaisseaux prolifèrent pendant toute la phase proliférative avec un pic autour du 10e jour du cycle, aboutissant à une augmentation du volume de la muqueuse endométriale. Ces modifications sont plus prononcées au niveau de la partie fonctionnelle du fond et du corps de l'utérus qu'au niveau de la partie basale, de l'isthme et des cornes utérines. Les glandes sont droites et perpendiculaires à la surface au début de la phase proliférative puis deviennent volumineuses et tortueuses durant la phase proliférative intermédiaire et tardive. Elles sont bordées par un épithélium pseudostratifié, fait de cellules cylindriques aux noyaux en forme de cigare avec de nombreuses figures de mitoses et un petit cytoplasme éosinophile (Bergeron, 2006).

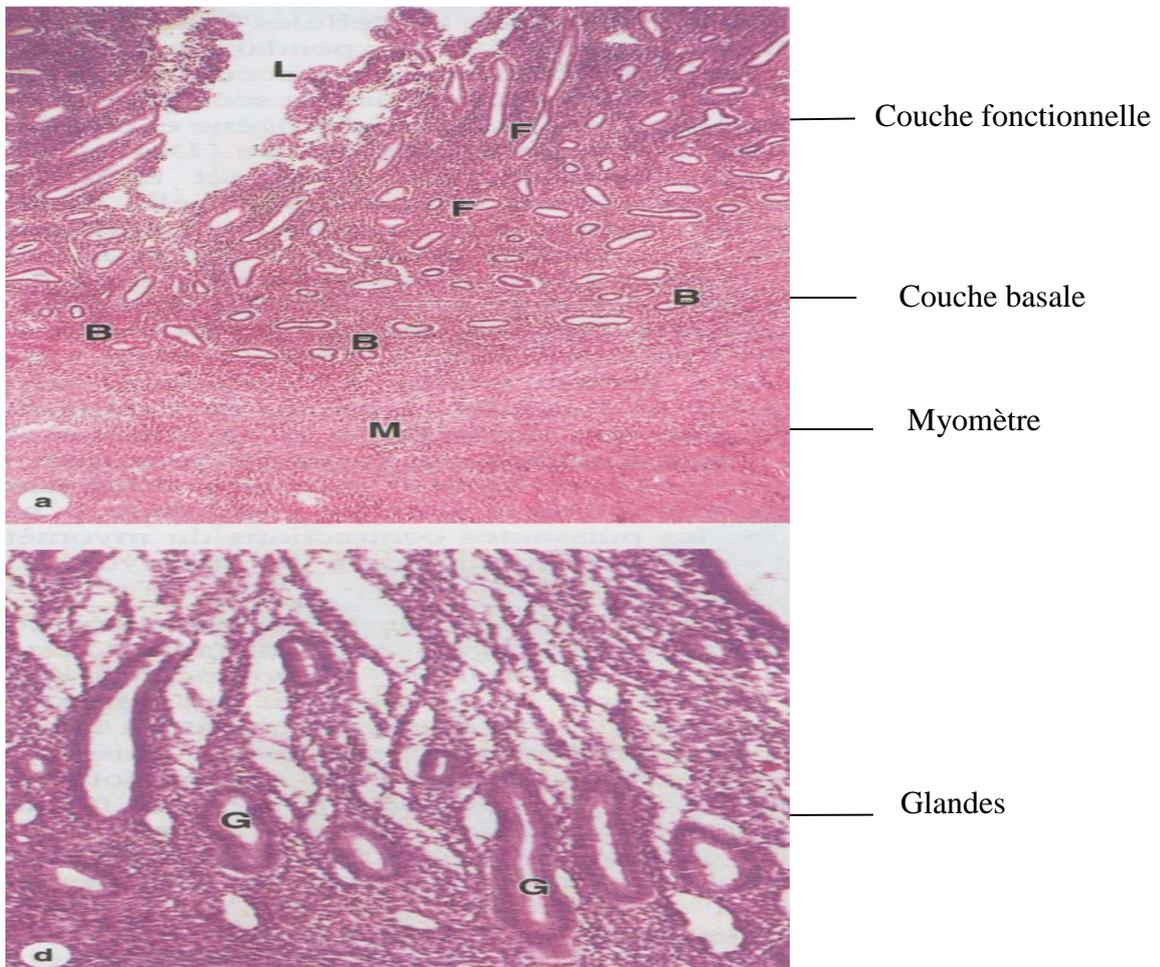
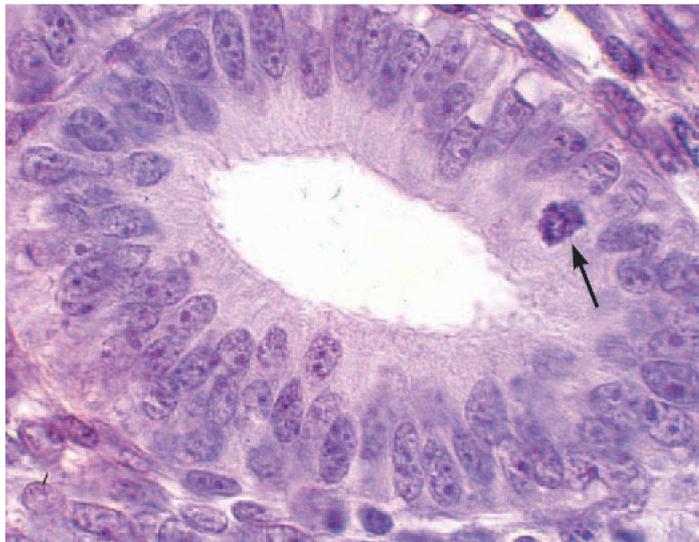


Figure 25 : Endomètre en phase proliférative (Mescher, 2012).

Durant la phase proliférative (a et d) (figure 25) , la couche fonctionnelle est encore relativement fine ,le stroma plus cellulaire et les glandes relativement droites ,avec une lumière étroite est vide . Les glandes sont bordées par un épithélium pseudostratifié et contiennent des figures de mitoses (figure 26).

Biopsie de l'endomètre aux cours de la phase proliférative



Mitose

Figure 26: les glandes en phase proliférative HE× 40 (Bergeron ,2006).

I.2.2.2. Phase sécrétoire (15^e -28^e jour du cycle)

Après l'ovulation, la phase sécrétoire ou lutéale démarre, sous l'influence de la progestérone sécrétée par le corps jaune .la progestérone stimule les cellules épithéliales des glandes utérines qui se sont formées pendant la phase proliférative, et ces cellules commencent à accumuler du glycogène avant d'entrer dans une phase de sécrétion apocrine (Mescher, 2012).

La lumière des glandes s'élargit, l'épithélium glandulaire est pseudostratifié ; sur une coupe longitudinale il présente des saillies ; de ce fait, les parois des glandes utérines sont en forme de dents de scie .Les glandes, à large lumière, s'enfoncent dans l'épaisse portion profonde de la couche fonctionnelle, ce qui fait une structure lâche, qualifiée de trame spongieuse (Ulfig, 2006).

La progestérone inhibe l'action des estrogènes. L'action antiestrogénique de la progestérone se fait de deux manières :

- en inhibant la synthèse des récepteurs des estrogènes. Les récepteurs de la progestérone ne sont plus par voie de conséquence synthétisés. Les récepteurs des estrogènes et de la progestérone diminuent donc nettement après l'ovulation au niveau de l'épithélium ;
- en synthétisant la 17 β -hydroxydéshydrogénase au niveau des glandes qui convertit l'estradiol en estrone . L'estrone a une faible affinité pour les récepteurs des estrogènes **(Bergeron ,2006)**.

Biopsie de l'endomètre aux cours de la phase sécrétoire

-J15- 16 (intervalle) : Sous l'influence de la progestérone ,l'épithélium glandulaire stimulé sécrète du glycogène. Au début le glycogène s'accumule sous forme de vacuoles V (Figure 27) dans la partie basale des cellules ,déplaçant le noyau vers le centre de la cellule qui a pris une forme cylindrique haute .Cette vacuolisation basale apparaît au 16^e jour du cycle et caractérise l'endometre en début de phase sécrétoire **(Yong et al., 2008)**. On note l'apparition de vacuoles infranucléaires coexistant avec des mitoses .Le stroma est identique à celui de la phase proliférative **(Llorca, 2003)**.

Vacuoles intranucléaires

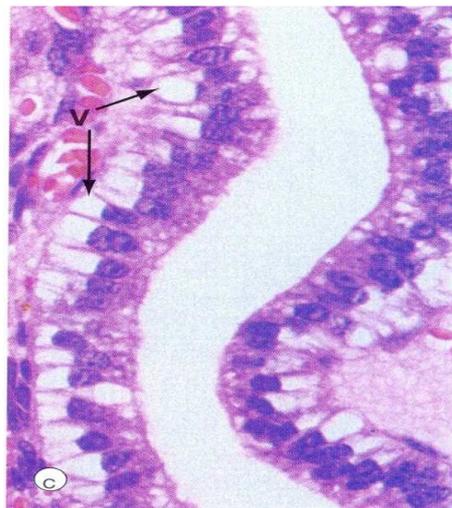


Figure 27: Endomètre en début de phase sécrétoire (16^e jour du cycle)

HE×200 **(Yong et al., 2008)**.

-J 17- 18 (sécrétoire précoce) : Cette phase correspond à l'apparition de vacuoles supranucléaires .Le stroma est lâche .Les mitoses diminuent puis disparaissent (**Llorca, 2003**). Au cours de la phase sécrétoire précoce, les cellules des glandes utérines présentent, à leurs pole basal, des vacuoles renfermant du glycogène et des glycoprotéines ; ces vacuoles refoulent les noyaux en position apicale .Cette transformation caractéristique est un effet précoce de l'action de la progestérone (**Kuhnel,1995**).

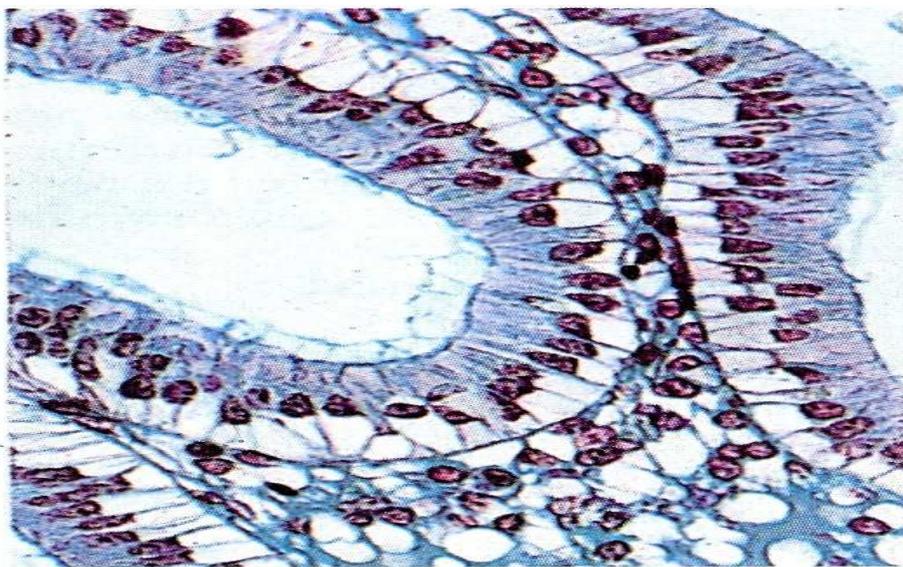


Figure 28 : Biopsie du 17^e jour du cycle (HOPA ×160)

(**Kuhnel, 1995**).

J 19 -25 (sécrétoire intermédiaire) : Il s'agit de la phase œdème du stroma qui est maximal à J22, avec progressivement apparition d'une décidualisation (Figure 28) d'abord focale autour des artérioles spiralées, puis partout. Les glandes sont dilatées, irrégulières voire en dents de scie à J25 (Figure 28) avec des sécrétions de la lumière (**Llorca, 2003**).

-J26- 27 (sécrétoire avancé) : Au cours de la phase sécrétoire tardive ,les glandes utérines s'élargissent et deviennent sinueuses (Figure 29).Les cellules conjonctives du stroma chorionique ,chargées en glycogène et lipoprotéines ,s'accroissent ,s'arrondissent et se transforment en cellules déciduales de menstruations .Cette réaction déciduale est considérée

comme un effet tardif de l'action progestéronique (**Kuhnel,1995**). Les glandes ont un aspect en dents de scie (**Llorca, 2003**).

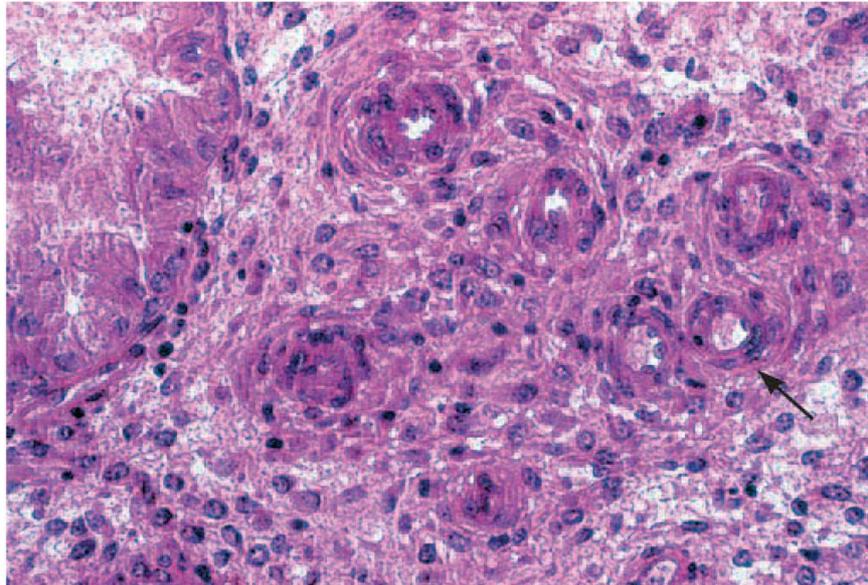


Figure 29: Le stroma contient des artères spiralées bien développées (→) qui s'entourent d'une prédécidualisation des cellules du stroma (du 23^e jour du cycle). (HE × 25) (**Bergeron ,2006**).

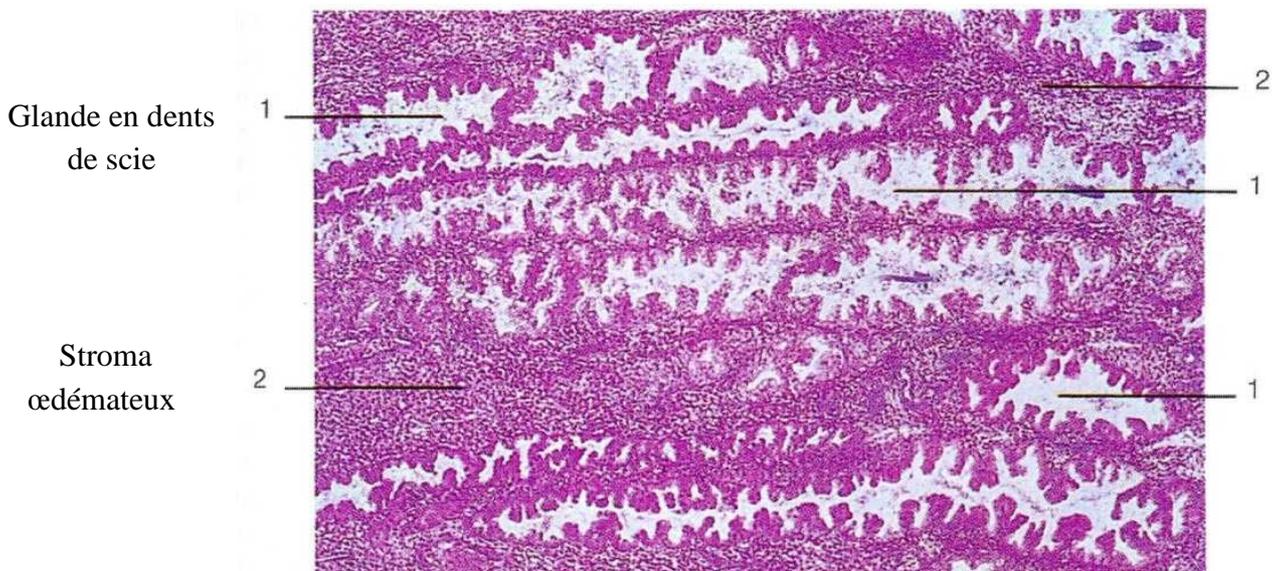


Figure 30: Biopsie du 25^e jour du cycle (HE× 40) (**Kuhnel,1995**).

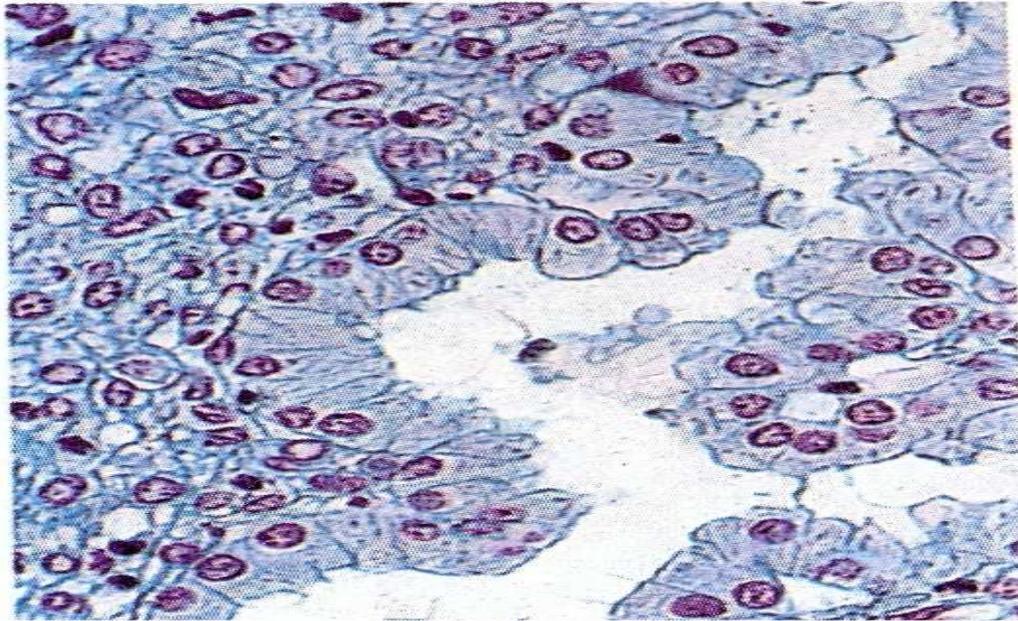
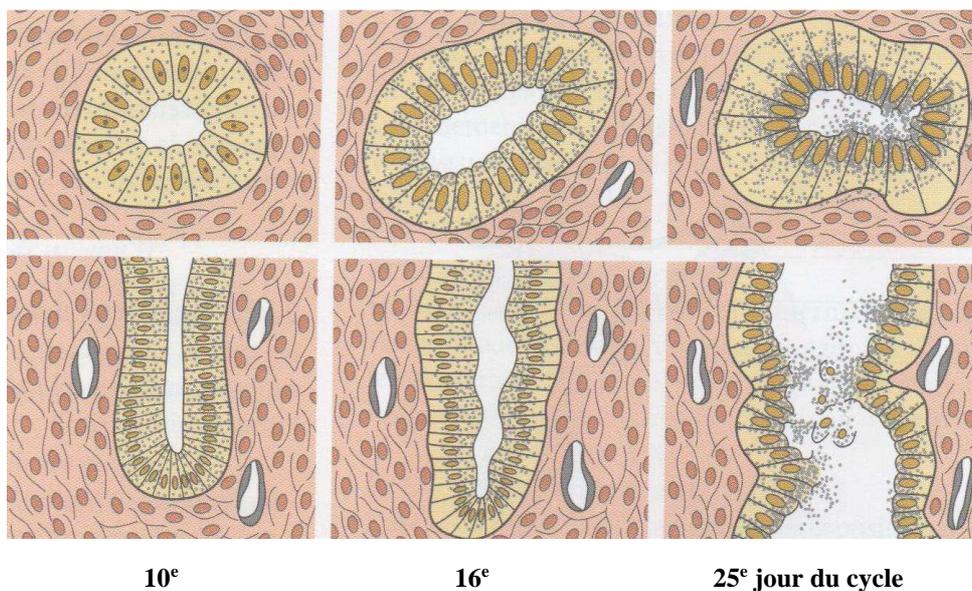


Figure 31 : Biopsie du 27^e jour du cycle (HOPA $\times 160$) (Kuhnel,1995).

Au cours de la phase sécrétoire, la couche folliculaire est moins cellulaire et environ quatre fois plus épaisse que la couche basale. Les glandes tubulaires ont des lumières larges contenant leur produit de sécrétion et formant des méandres à travers le stroma, ce qui donne à leur trajet un aspect en zig-zag ou plissé histologiquement. Dans la partie superficielle de la couche fonctionnelle des lacunes de remplissent de sang (Mescher,2012).



10^e

16^e

25^e jour du cycle

Figure 32 : Evolution des glandes utérines au cours du cycle menstruel

(Ross et Wilson ,2011)

La sécrétion est maximale au 21^e jour du cycle et coïncide avec la date de l'implantation du blastocyste s'il y a eu fertilisation . Cette période a été dénommée fenêtre d'implantation car elle correspond à la courte période pendant laquelle l'implantation est possible. Après cette période, l'endomètre devient réfractaire (**Bergeron, 2006**).

I.2.2.3. La fenêtre d'implantation

L'implantation embryonnaire est un processus complexe au cours duquel le blastocyste s'appose à l'endomètre maternel, y adhère puis l'envahit. Elle nécessite la synchronisation parfaite entre le développement de l'embryon et la différenciation de l'endomètre. L'endomètre acquiert la capacité d'implanter un blastocyste seulement au cours d'une période précise du cycle menstruel appelée « la phase réceptive » ou « la fenêtre d'implantation », Au cours de cette période, l'endomètre se prépare à une éventuelle nidation en subissant des transformations morphologiques et fonctionnelles(**Zhioua et al .,2011**).

L'endomètre n'est pas réceptif à l'implantation pendant tout le cycle : il est même réfractaire à l'implantation la plupart du temps. La fenêtre d'implantation est courte, d'environ 3 jours (**Bougrain ,2004**).

I.2.2.3.1. L'endomètre en microscopie optique pendant la fenêtre d'implantation

Quatre catégories de cellules endométriales sont retrouvées : les cellules à pinopodes, les cellules ciliées, les cellules à microvillosités et les cellules sans différenciation apicale. Ces différents aspects cellulaires se retrouvent à des proportions différentes au niveau de l'épithélium de surface et des glandes de l'endomètre entre j19 et j22 du cycle menstruel naturel.

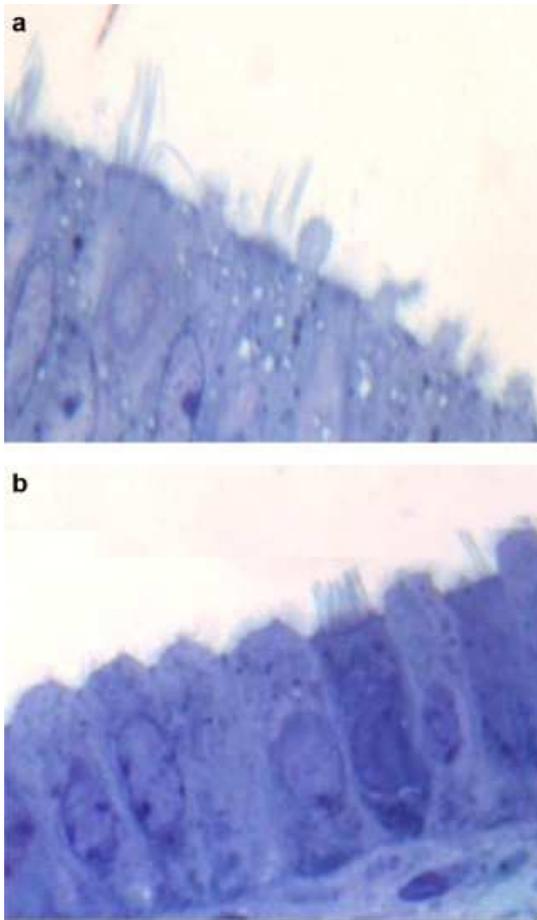


Figure 34: biopsie de l'endomètre durant la fenêtre d'implantation (G×100) coloration au bleu de toluidine (Zhioua *et al.* , 2011)

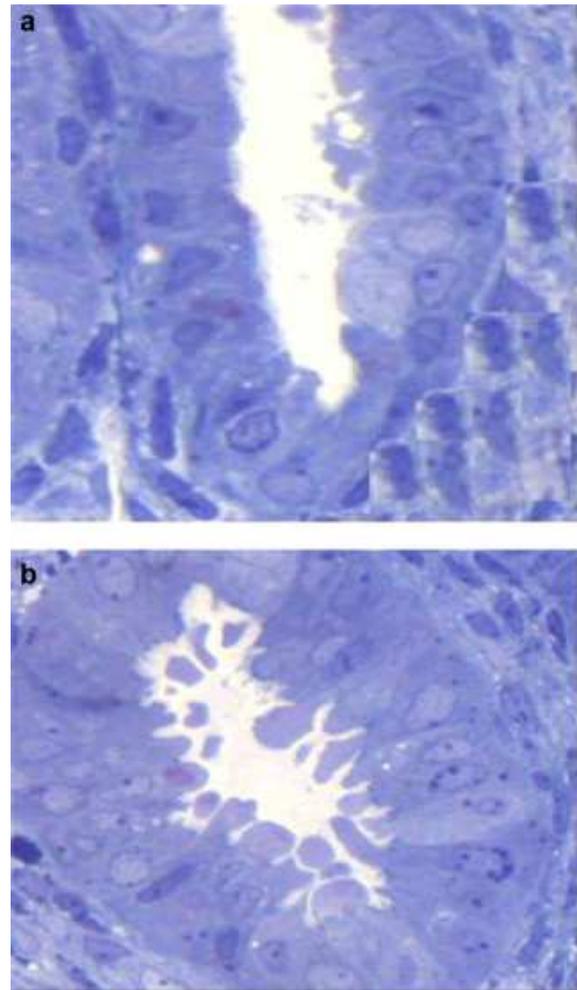


Figure 33 : biopsie de l'endomètre durant la fenêtre d'implantation (G×100) coloration au bleu de toluidine (Zhioua *et al.* , 2011)

Figure 33 a : à j20). L'épithélium de surface comporte des cellules ciliées et des cellules à pinopodes pleinement développés ;

b : à j 21 L'épithélium de surface comporte des cellules à pinopodes en cours de développement et des cellules ciliées.

Figure 34 a : à j 21, épithélium glandulaire totalement dépourvu de cellules à pinopodes ;
b : à j 22, épithélium glandulaire constitué essentiellement de cellules à pinopodes pleinement développés.

I.2.2.3.2. Les marqueurs de l'implantation

De nombreux marqueurs ont été proposés, participant au processus implantatoire de façon positive (permissifs) ou négative (inhibiteurs) . En effet, différentes cytokines, facteurs de croissance et molécules d'adhésion sont impliqués dans la préparation de l'endomètre à l'implantation . Ils forment un réseau de signalisation complexe impliquant des molécules pro-inflammatoires comme la famille des IL-6 et des molécules anti-inflammatoires comme l'IL-11. Plusieurs autres facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été identifiés au niveau de l'endomètre (IL-1, IL-18, Leptin, Glycodelin, IGF-2, IGFBP, TNF- α ...). On peut imaginer deux possibilités d'action de ces facteurs, soit qu'ils agissent de manière synchrone en maintenant un équilibre entre les molécules pro- et anti-inflammatoires, ou bien il y a une action séquentielle des facteurs pro-inflammatoires au cours du phénomène d'adhésion qui sera suivie par un environnement anti-inflammatoire au cours du phénomène d'invasion (**Mourik *et al.*, 2009 ; Boomsma *et al.*.,2009**).

Les cytokines

Les cytokines constituent une famille des petits peptides ou de glycoprotéines qui assurent une communication locale entre cellules après liaison à leurs récepteurs spécifiques.

Parmi les cytokines exprimés dans l'endomètre humain ,se trouvent les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) ,Fibroblastiques(FGF) ,transformant (TGF) ,de granulocytes /macrophages (GM-CSF) le facteur inhibiteur de leucémie(LIF) ,les interleukines(IL) et e facteur de nécrose tumorale α (TNT α).

Dans le système reproducteur féminin les cytokines sont essentiellement impliquées dans la prolifération et la différenciation embryonnaire, mais aussi dans le déclenchement de la menstruation et des saignements anormaux.

Les interleukines

Des cytokines issues de monocytes /macrophages (IL-1) et des lymphocytes (IL-2).La famille de interleukines se subdivise :

- ✓ Interleukines T1 (IL-2, IL-12, IL-15) et T2 (IL-4, IL-5) qui participent à l'immunité acquise, originellement identifiées comme produit de cellule T helper de type 1 et de type 2 ;
- ✓ Interleukines régulatrices (IL-10) qui inhibent les réactions inflammatoires ;
- ✓ Cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 , IL-8 et IL-18) .

Certains interleukines sont présents dans l'endomètre .On y retrouve aussi IL-1, IL-6, IL-8 et IL-11 et IL-15). Leur rôle touche les différentes fonctions endométriales ainsi que les cellules stromales en milieu de phase sécrétoire, sont toute deux impliquées dans le processus de decidualization stromale et l'implantation embryonnaire (**Trévoux ,2009**).

I.2.2.3.3. Expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone au moment de la fenêtre d'implantation

Les récepteurs aux œstrogènes et un mélange de récepteurs à la progestérone sont exprimés de façon maximale au jour LH+2 d'un cycle spontané, tandis qu'au jour LH+9 (au moment de la fenêtre d'implantation ,il n'y a quasiment pas d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone au niveau des glandes (**Bougrain,2004**).

I.2.2.4. Phase menstruelle

La survenue d'une phase menstruelle confirme que l'ovulation a eu lieu. La durée de la phase lutéale étant constante, elle permet de prédire la date de l'ovulation (**Bergeron, 2006**).

C'est la perte de la majeure partie de la paroi endométriale fonctionnelle chez la femme, accompagnée de sang .Ceci est annoncé par la chute brutale des hormones stéroïdes, qui soutiennent la phase lutéale, à la fin de chaque cycle menstruel. Cette chute brutale de progestérone va provoquer la production de cytokines et autres facteurs venant de l'épithélium endometrial ,stromal et des cellules stromales décidualisées . Les leucocytes sont alors attirés dans les tissus superficiels et deviennent actifs sous l'action des métalloprotéinases .Ce sont des enzymes zinc dépendantes, capables de dégrader la matrice extracellulaire, la membrane basale et la matrice fibrineuse.

Les contractions utérines antérogrades vont aider au clivage et à l'expulsion de l'endomètre infarci et de l'hémorragie concomitante. Des médiateurs vasoactifs comme les prostaglandines, les endothélines et le monoxyde d'azote ont un rôle régulateur majeur dans la perte sanguine (Rihaoui ,2007) .

I.2.2.5. Phase régénérative

La phase régénérative débute au moment de la menstruation et correspond aux premiers jours de la phase proliférative. La synthèse de l'ADN ne survient que 2 ou 3 jours après la dénudation de la partie fonctionnelle. Les cellules du stroma de la partie basale de la muqueuse prolifèrent pour remplacer l'endomètre qui a desquamé et ensuite participent à l'intégrité de la muqueuse (Bergeron, 2006)

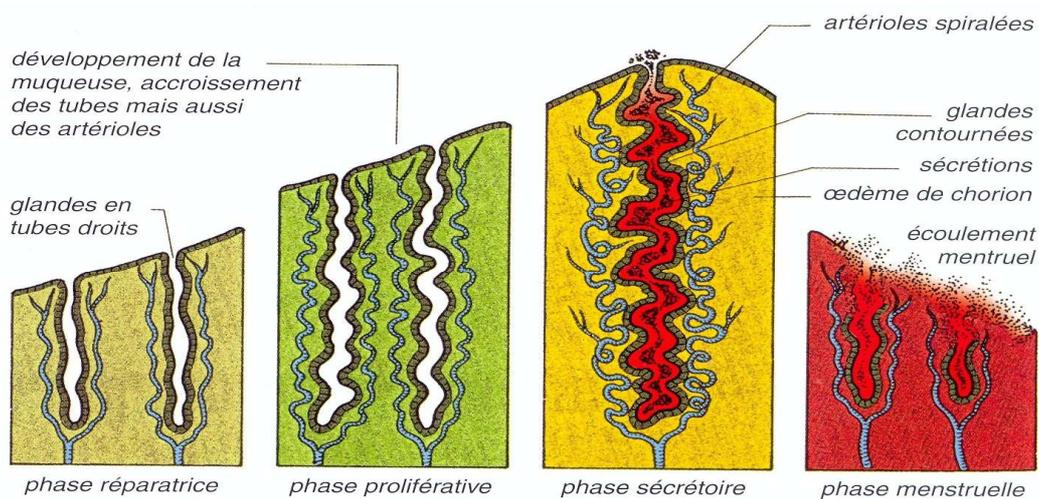


Figure 35 : Schéma des modifications de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel (Marchal ,2004).

Tableau 06 : Résumé des différents évènements du cycle menstruel ((Mescher, 2012).

| | Phase du cycle | | | |
|---|--|--|-------------------------------------|--|
| | Proliférative | Sécrétoire ou lutéale | | Menstruelle |
| Principales fonctions des hormones hypophysaires | L'hormone stimulant le follicule induit la croissance rapide des follicules ovariens | Le pic d'hormone lutéinisante au début de la période sécrétoire, provoqué par l'augmentation du taux des œstrogènes, induit l'ovulation et le développement du corps jaune | | |
| Principaux évènements dans l'ovaire | Croissance des follicules ovariens ; le follicule dominant atteint le stade préovulatoire | Ovulation | Développement du corps jaune | Dégénérescence du corps jaune |
| Hormone ovarienne diminuante | Les œstrogènes, produits par les follicules en développement, agissent sur le vagin, les trompes et l'utérus | La progestérone, produite par le corps jaune, agit principalement sur l'utérus | La production de progestérone cesse | |
| Principaux évènements dans l'endomètre | Croissance de la muqueuse après les règles | Croissance ultérieure de la muqueuse, pelotonnement des glandes, sécrétion | | Élimination d'une partie de la muqueuse environ 14 jours après l'ovulation |

I.3. Explorations histocytologique de l'endomètre

La biopsie associées ou non à la cytologie permet une excellente approche des troubles hormonaux qui peut soutenir la comparaison avec les résultats des dosages plasmatiques qui ne sont que l'expression hormonale d'un instant, tandis que l'endomètre représente la somme des actions de ces hormones sur les cellules (De Brux ,1982).

La biopsie de l'endomètre est un type d'évaluation endométriale recommandée par le College American des obstétriciens et gynécologues pour évaluer les différents tissus de l'utérus. Il ya de nombreuses indications d'une biopsie de l'endomètre. Il s'agit notamment des saignements utérins anormaux, des saignements post-ménopausée, et l'évaluation de patientes avec 1 an d'aménorrhée. Des indications supplémentaires comprennent la datation de l'endomètre pour définir la phase du cycle menstruel, l'évaluation de l'infertilité, et à l'évaluation de la réponse de l'utérus à l'hormonothérapie (**Gordon ,2009**).

La biopsie de l'endomètre reste l'examen de choix dans le diagnostic des lésions de l'endomètre. Si quelquefois l'analyse anatomopathologique des spécimens obtenus résulte en une surestimation ou en une sous estimation des lésions, l'examen histologique reste important dans la prise en charge de la pathologie endométriale. L'avènement de la biopsie hystéroscopique a nettement amélioré la sensibilité et la simplicité de la procédure vis-à-vis de la classique dilatation et curetage de la cavité utérine .Les alternatives à la biopsie de l'endomètre étant peu accessibles dans les pays en voie de développement, cet examen y est encore largement réalisé en pratique gynécologique courante (**Sando et al .,2013**).

Si l'hysteroscopie fournit une description macroscopique de l'endomètre, l'idéal est de coupler l'examen à un prélèvement endometrial bien toléré et représentatif, permettant de corréler l'aspect endoscopique aux données histologiques (**Agostini et al., 1999**).

I.3.1. Le prélèvement cytologique

De nombreux auteurs ont étudié la possibilité d'évaluer l'endomètre par cytologie .L'étude cytologique de l'endomètre permet d'évaluer la réponse hormonale de la muqueuse pendant le cycle menstruel ou au cours d'un traitement substitutif .On peut classer la muqueuse en atrophique ,proliférative et sécrétoire .L'étude cytologique permet également de diagnostiquer les cancers de l'endomètre avec une sensibilité variant de 75 à 100% .En revanche ,la sensibilité est beaucoup plus faible pour le diagnostic des hyperplasies, qui ne dépasse pas les 50% le plus souvent .La spécificité n'est pas très bonne non plus car il n'est pas possible de différencier avec fiabilité les hyperplasies sans atypie cytologique et les endomètres prolifératifs ,ni de différencier les hyperplasies avec atypie cytologique et les cancers bien différenciés (**Bergeron ,2006**).

I.3.2. Le prélèvement histologique

La datation histologique de la muqueuse sécrétoire en fonction des critères de Noyes a longtemps été considéré comme un moyen utile pour explorer la muqueuse endométriale et donner un reflet de réceptivité endométriale .Un retard de maturation de plus deux jours est considéré comme le reflet d'une insuffisance lutéale incompatible avec une bonne implantation (**Bergeron ,2006**).

La qualité d'un prélèvement est l'élément initial que tout pathologiste doit évaluer avant d'envisager une étude histologique. La quantité de matériel tissulaire peut être suffisante ou insuffisante, résultant soit d'une atrophie vraie (ménopause, contrôle postopératoire), soit d'un défaut de prélèvement. Les fragments d'endomètre trop petits et superficiels ne sont pas représentatifs. Ils n'intéressent pas la couche fonctionnelle et/ou comportent trop peu de glandes pour permettre une évaluation hormonale ou la détection d'une hyperplasie. La topographie du prélèvement représente également un critère de qualité. Les fragments isthmiques et a fortiori cervicaux ne sont pas représentatifs. La biopsie d'un polype endometrial présente par ailleurs des limites en ce qui concerne l'interprétation hormonale. Enfin, la rentabilité peut être diminuée par des artefacts liés au mode de prélèvement (écrasement et dilacération des fragments tissulaires) (**Agostini et al., 1999**).

Les avantages de cette méthode sont très attirants car on observe l'architecture de l'endomètre que l'on perd dans toute technique d'homogénéisation (**Bourgain, 2004**).

Les défauts méthodologiques pour donner une évaluation correcte ont été a juste titre ,évoqués et sont : des critères morphologique considérés comme caractéristiques d'un jour spécifique sur des biopsie faites chez des femmes stériles ;des dates chronologiques de la phase lutéale estimées de manière rétrospective à partir de la date des prochaines règles ;une subjectivité intra-et inter-observateur dans l'évaluation morphologique ;enfin ,une biopsie effectuée soit juste avant les règles soit pendant la fenêtre d'implantation .Pour pallier ces critiques il a été conseillé de faire la biopsie dans la première partie de la phase lutéale ,ou les critères diagnostiques utilisées sont plus nombreux car ils intéressent à la fois la partie glandulaire et stromale .Il a été conseillé d'évaluer la date chronologique de la phase lutéale sur le pic de LH urinaire ou l'échographie (**Bergeron ,2006**). .

I.4. Technique de prélèvement de l'endomètre

Cette technique simple effectuée en ambulatoire permet d'obtenir de manière simple et rapide des informations sur la nature histologique des tissus endocavitaires. Différents matériels sont disponibles sur le marché permettant d'aspirer un fragment d'endomètre (Canule de Novak et pipelle de Cornier sont les plus utilisés).

Le principe consiste à introduire un cathéter dans la cavité utérine, ce qui peut nécessiter l'utilisation d'une pince pour redresser l'utérus afin d'autoriser le franchissement de l'isthme. Une fois en place le vide est alors créé et une rotation est effectuée pour faciliter l'entrée du fragment d'endomètre dans la canule. La quantité du prélèvement et les mécanismes mis en jeu pour aspirer expliquent les performances variables d'un système à un autre, certains obtenant un volume plus important de tissu (canule de Novak). Néanmoins, il existe un risque de faux négatif, en particulier pour le cancer, car il est aisé de comprendre que le prélèvement peut être effectué en zone saine dans les lésions localisées et/ou que le prélèvement est petit. Le rôle complémentaire de l'échographie est alors évident, celui-ci permettant de s'assurer de l'adéquation des résultats histologiques et des constatations échographiques. En cas de discordance et/ou de persistance des signes cliniques, une hystérocopie peut être proposée.

Le curetage biopsie est une méthode ancienne, bien qu'elle permet de prélever une grande partie de l'endomètre, n'assure pas un diagnostic absolu. Elle nécessite une anesthésie et une journée d'hospitalisation. De plus, des complications sont possibles : risque de perforation (6-13 pour 1 000), d'hémorragie (4 pour 1 000), d'infection (3-5 pour 1 000), et de synéchie (**Robert *et al.*, 2008**).

II. Hystérocopie

L'infertilité constitue actuellement un phénomène de société en raison de sa fréquence (10% des femmes en âge de procréer), des répercussions psychologiques, sociales et économiques qu'elle engendre, de la durée importante du bilan qu'elle impose et de la difficulté de son traitement. L'endoscopie, depuis son avènement, a permis de résoudre plusieurs problèmes de stérilité, notamment dans les pathologies tubaires distales, utérines malformatives ou acquises, l'endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques et les adhérences pelviennes. L'hystérocopie est d'un apport indéniable dans le traitement de l'infertilité aussi bien primaire que secondaire. En effet, en diagnostiquant et traitant les

lésions du tractus utéro-tubaire et les pathologies ovariennes, l'hystéroscopie va permettre de résoudre les problèmes de stérilité dans plus d'un tiers des cas (**Boudhraa et al ., 2008**).

II.1. Hystérocopie diagnostique

L'hystérocopie est un examen diagnostique réalisable en consultation .Cet examen permet d'explorer la cavité utérine et de préciser l'existence d'une anomalie intracavitaire ou déformant la cavité, ainsi que l'aspect de l'endomètre .Les principales indications sont les troubles du cycle ,l'infertilité ainsi que les fausses couches à répétition .Les complications sont rares et de faible gravité .Cet examen peut être couplé à un prélèvement endometrial (**Ohannessian et al .,2015**).

L'hystérocopie diagnostique est un examen important dans le bilan d'une infertilité .Il est préférable d'effectuer systématiquement une hystérocopie avant de débiter un programme de fécondation in vitro. (**Agostini et al ., 2005**).

II.1.1. L'indication de l'hystérocopie diagnostique (HSCD) dans le bilan d'infertilité

L'hystérocopie est un examen qui doit faire partie du bilan d'une infertilité de manière systématique ,quel que soit le résultat des autres examens .Chez une patiente qui présente une anomalie de la cavité utérine à l'hystérocopie ,on pratiquera systématiquement une hystérocopie diagnostique avant toute thérapeutique .Chez une patiente qui présente une suspicion de lésion endo –utérine ,endométrieux , ect) avec une hystérocopie normale ,on confirmera par une hystérocopie diagnostique .Enfin ,en cas de FIV , une hystérocopie sera faite afin d'évaluer correctement la cavité utérine et le canal cervical (**Agostini et al.,2005**) .

Dans le cadre de l'infertilité, il existe trois situations qui doivent être distinguées : bilan d'infertilité, bilan avant fécondation in vitro (FIV) et bilan d'implantation (**Ohannessian et al ., 2015**).

II.1.1.1. Bilan d'infertilité

L'hystérocopie n'est pas indiquée dans le bilan initial du couple infertile (**Torre *et al* ., 2010**). En effet, les examens réalisés en première intention permettent à la fois d'évaluer la cavité utérine et d'autres éléments, que ce soit l'ensemble de l'appareil génital (échographie) ou la fonction tubaire (hystérosalpingographie). Ces deux examens sont probablement aussi sensible que l'hystérocopie pour les lésions importantes intracavitaires ayant un retentissement sur la fertilité. Ainsi, l'hystérocopie est prescrite en deuxième intention en fonction du premier bilan (**Ait Benkaddour *et al* ., 2010**).

II.1.1.2. Bilan avant fécondation in vitro (FIV)

La médecine de la reproduction qui s'occupe essentiellement des problèmes d'infertilité du couple constitue actuellement une discipline à part entière. La demande de prise en charge dans ce domaine a connu une véritable escalade depuis 1981 et ne cesse d'augmenter. L'avènement de techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) constitue un vrai tournant dans le développement de ce champ de la médecine et les avancées réalisées dans les 30 dernières années sont immenses et offrent aux couples des chances conséquentes d'obtenir leur grossesse désirée (**Ait Benkaddour *et al* ., 2009**).

Il n'existe aucun argument indiquant une hystérocopie systématique avant FIV. Cependant, l'un des principaux facteurs de réussite d'un programme de FIV est l'intégrité de la cavité utérine. L'hystérocopie reste l'examen de référence pour les lésions de petite taille ou anomalies minimales. Ainsi, le taux d'anomalies détectées lorsqu'on effectue une HSCD avant FIV est compris entre 40 et 50%. Cependant, la valeur pronostique de ces anomalies minimales est discutable et leur découverte n'indique pas un traitement systématique avant FIV (**Ohannessian *et al* ., 2015**).

Pendant de nombreuses années, l'hystérocopie était effectuée en l'absence de grossesse évolutive après deux tentatives de FIV. Aujourd'hui, il semble logique de proposer systématiquement une hystérocopie avant toute tentative de FIV (**Agostini *et al* ., 2005**).

II.1.1.3. Bilan d'échec d'implantation

La vérification de l'intégrité de la cavité après des échecs d'implantation répétés a aussi fait l'objet de plusieurs études cliniques et semble être l'élément le plus évaluable et susceptible d'être corrigé. Les données de la littérature permettent de dire qu'il est

absolument légitime de proposer systématiquement une hystérocopie diagnostique chez des patientes avec échec d'implantation répétées (**Ait Benkaddour et al ., 2009**).

La mise en évidence d'une anomalie du défilé endocervical n'est importante. Elle permet d'expliquer les échecs de transfert .Elle renseigne la personne qui effectuera le transfert sur l'aspect et le trajet du canal .Ainsi ,l'hystérocopie est un examen rapide ,non invasif et peu onéreux alors qu'une tentative de FIV est une procédure lourde ,invasive et onéreuse .Alors ,est-il logique et éthique d'attendre un à deux échecs de FIV avant d'effectuer une hystérocopie ? (**Agostini et al .,2005**).

II.1.2. Les pathologies rencontrées en cas d'infertilité au cours de l'hystérocopie

L'implantation de l'œuf est un phénomène complexe et la majorité de ses mécanismes et de ses étapes restent inconnus .Cependant, les facteurs intervenant dans l'implantation sont la qualité embryonnaire, la réceptivité de l'endomètre, et l'intégrité de la cavité utérine .Il semble donc nécessaire d'explorer la cavité utérine lors d'un bilan d'infertilité.

L'exploration de la cavité utérine fait partie intégrante du bilan d'infertilité .L'hystérocopie diagnostique simplifiée actuellement par la miniaturation des hystérocopes et l'amélioration de la qualité des images, est un geste de consultation et constitue le gold standard dans le diagnostic des lésions intra utérines (**Ait Benkaddour et al ., 2009**).

L'hystérocopie constitue un outil diagnostique et thérapeutique incontournable pour la prise en charge des pathologies utérines bénignes endocavitaires (**Davitian et al ., 2006**).Cet examen permet de mettre en évidence des lésions pouvant entraîner des échecs de transfert ou d'implantation. Il permet d'évaluer le défilé cervico –isthmique, l'endomètre, la cavité utérine et les orifices tubaires .Il s'agit d'un examen rapide, peu invasif, effectué en ambulatoire .Le risque de complication est extrêmement faible, notamment de complication pouvant aggraver l'infertilité .

Les pathologies rencontrées concernent le défilé cervico-isthmique ,la cavité utérine ,l'endomètre ,les orifices tubaires (Tableau 7) .

- ✓ Les malformations utérine (hypoplasie utérine , cloison utérine) sont plus fréquemment rencontrées en cas d'infertilité primaire ;

- ✓ Les synéchies et endométrite sont souvent secondaires à des complications infectieuses en cas d'infertilité secondaire ;
- ✓ Les fibromes sous muqueux et les polypes sont plutôt corrélés à l'âge de la patiente et se rencontrent plus fréquemment après 35 ans (**Agostini et al ., 2005**).

Tableau 07 : Anomalies diagnostiquées par l'hystérocopie dans un bilan d'infertilité (**Agostini et al ., 2005**).

| Localisation | Pathologies |
|-----------------------------|--|
| Endomètre | Adénomyose, endométrite Métaplasie osseuse, polype, synéchie |
| Myomètre | Fibromes sous muqueux |
| Volume de la cavité utérine | Fibrome interstitiel refoulant la cavité Syndrome d'exposition in utéro au Distilbène Hypoplasie utérine, cloison utérine. |
| Canal cervical | Trajet anormal, polype cervical Sténose, béance cervicale (en association avec l'hystérocopie), anomalie de la glaire. |
| Orifice tubaire | Membranes polypes de l'orifice |

II.2. L'hystérocopie opératoire en chirurgie de la fertilité

Grace aux progrès en matière d'instrumentation les techniques hystérocopiques permettent par une chirurgie mini-invasive de traitement des petits fibromes sous muqueux, les polypes, les malformations utérines, les synéchies chez les femmes jeunes désirant des enfants. Les principales indications sont les myomectomies, les polypectomies, les endométréctomies, les résections de cloisons utérines, les cures de synéchies, l'ablation du stérilet (**Lasnac et al ,2004**). L'hystérocopie opératoire permet de traiter efficacement la majorité des lésions intra-utérines avec un faible taux de complications opératoires et un retentissement obstétrical mineur. Ces avantages de l'hystérocopie lui donnent une place privilégiée dans l'arsenal de la chirurgie de l'infertilité (**Ait Benkaddour et al ., 2009**).

II.2.1. Les fibromes utérins

La relation entre fibromes utérins et infertilité demeure un sujet de débat .Plusieurs études ont démontré que les fibromes sous-muqueux et interstitiels entraînant une déformation de la cavité utérine sont associées à une réduction des taux d'implantation et de grossesses cliniques (**Oliveira et al .,2004**).

La myomectomie par voie hystéroscopique semble une alternative de choix au traitement chirurgical classique .Elle concerne les fibromes sous-muqueux symptomatiques responsables de ménorragies ou de stérilité, situés entièrement dans la cavité ou ayant un plus grand diamètre intra-utérin (**Lasnac et al ., 2004**).

II.2.2. Les polypes endométriaux

Malgré le nombre réduit des études prouvant le bénéfice de la polypectomie dans le pronostic de l'infertilité, la simplicité du geste et la rareté des complications laissent suggérer un bénéfice de l'ablation systématique des polypes retrouvés à l'hystéroscopie diagnostique dans le cadre de l'infertilité (**Ait Benkaddour et al .,2009**).Le polype doit être retiré dans son intégralité pour éviter toute récurrence .Lorsqu'il existe un désir de grossesse ,il est important de respecter l'endomètre pour limiter le risque de synéchies post –opératoires .

II.2.3. Hyperplasie de l'endomètre

L'hyperplasie de l'endomètre est due à la prolifération de l'endomètre avec augmentation du stroma et des tubes glandulaires .La résection endométriale peut être une alternative à l'hystérectomie après échec du traitement médical, si l'utérus n'est pas trop gros.

II.2.4. Adénomyose

C'est une affection fréquente constituant près de la moitié des localisations de l'endométriose. Le principe de la résection endométriale est le même que pour l'hyperplasie de l'endomètre .La résection doit être plus profonde et atteindre le myomètre pour réséquer la jonction endomètre – myomètre ou se localise préférentiellement l'adénomyose.

II.2.5. Synéchies

Les synéchies sont levées assez facilement soit par la passage simple de l'hystéroscope, soit en utilisant des ciseaux ou l'électrode à pointe à 90° (**Lasnac *et al.*, 2004**).

La cure hystéroscopique semble être le traitement de référence des synéchies utérines. Les taux de grossesses après cure sont très intéressants en cas de synéchies mineures ou modérées (**Ait Benkaddour *et al.*, 2009**).

II.2 6. Les malformations utérines

Il agit de l'utérus cloisonné dont on connaît la responsabilité dans les avortements répétés, la prématurité, et la mort fœtale in utero (**Lasnac *et al.*, 2004**).

Dans l'état actuel de nos connaissances, la correction hystéroscopique des cloisons utérines ne peut pas prétendre améliorer la fertilité spontanée des patientes mais peut constituer l'un des moyens pour améliorer les résultats en termes de naissances vivantes (**Ait Benkaddour *et al.*, 2009**).

III. La cœlioscopie (Laparoscopie) dans l'exploration des pathologies tubo-pelviennes

La cœlioscopie a un intérêt diagnostique et éventuellement thérapeutique. Elle est considérée par la plupart des auteurs comme le « gold standard » dans l'exploration du pelvis en cas d'infertilité. Cependant, il s'agit d'un examen invasif non dénué de complications et qui nécessite une anesthésie générale. Les obstructions tubaires distales sont accessibles à des gestes thérapeutiques chirurgicaux. Ce diagnostic justifie la pratique d'une cœlioscopie à visée thérapeutique permettant une amélioration de la fertilité spontanée et évite le passage en FIV pour certaines patientes (**Kehila *et al.*, 2014**).

30 à 55 % des cœlioscopies diagnostiques sont indiquées pour bilan d'infertilité. Elles permettent de visualiser l'état macroscopique des trompes, leur situation intrapelvienne, leur mobilité et leur perméabilité. C'est la technique qui permet l'observation directe de la cavité abdominale et donc directe des trompes et de leur environnement, et ceci grâce à un endoscope rigide introduit à travers la paroi abdominale. C'est une méthode qui permet le mieux d'établir un pronostic de la chirurgie tubaire, de choisir le traitement le plus approprié et qui permet aussi souvent certains actes chirurgicaux. La laparoscopie est généralement

considérée comme le test définitif pour le bilan de la pathologie tubaire. La laparoscopie offre une vue aussi bien panoramique qu'amplifiée des surfaces de l'utérus, de l'ovaire, des trompes et péritonéale. Par conséquent, elle peut identifier les degrés les plus faibles des occlusions tubaires distales (agglutination des franges, phimosis), des adhérences pelviennes ou annexielles, et l'endométriose qui peuvent affecter la fertilité (**Kalume Mushabaa ,2014**).

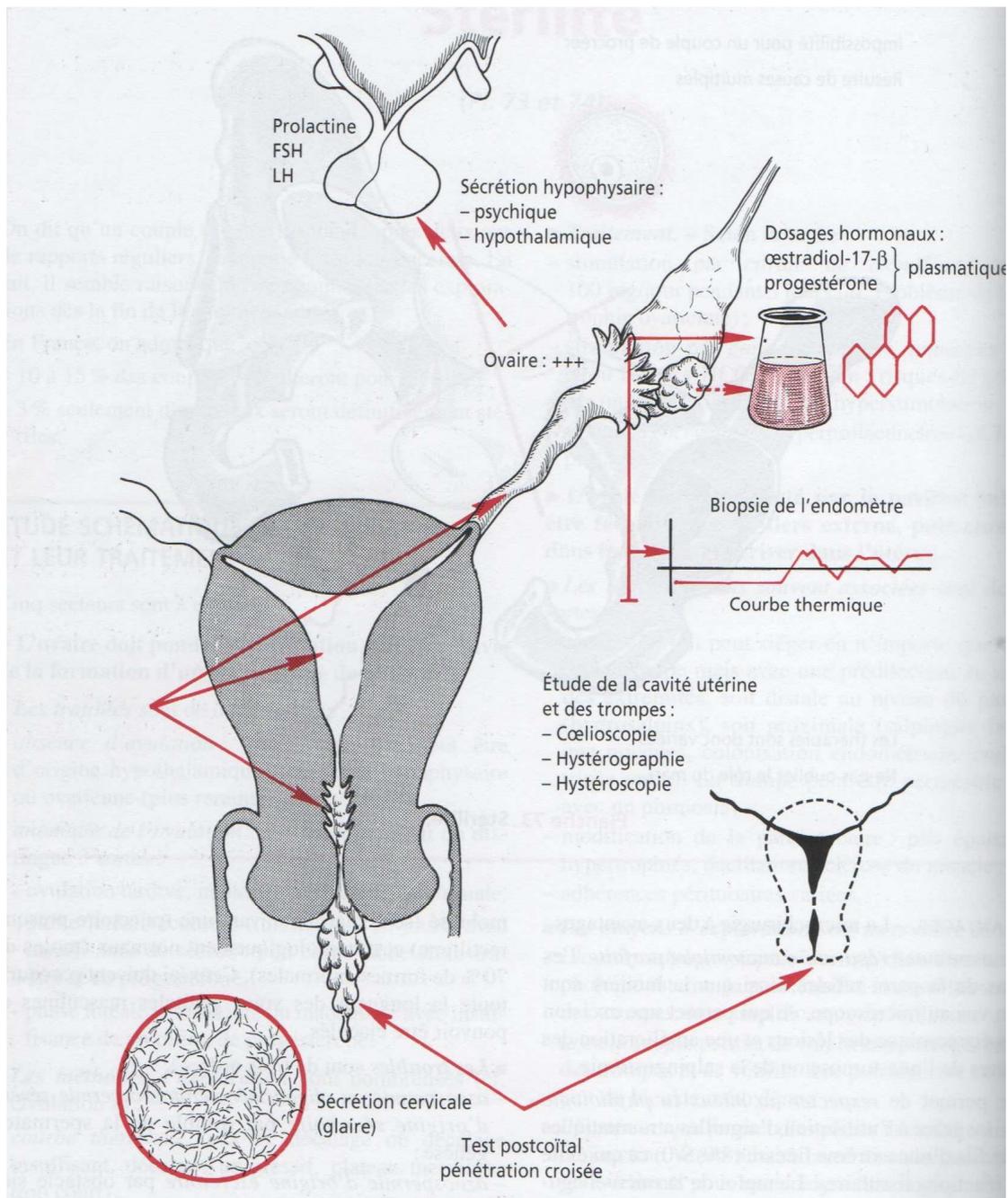


Figure 36 : Explorations de l'infertilité féminine (**Tourris et al ., 2000**)

1. Patientes et échantillons

Au cours de notre travail de recherche, nous avons réalisé une étude prospective menée sur une période de 04 ans, allant de Décembre 2012 à Juin 2015. Au sein du service d'Anatomie Pathologique ainsi que le service de Gynécologie-Obstétrique du centre hospitalo-universitaire de la wilaya de Sidi Bel Abbés. Nous avons collecté 64 échantillons issues de patientes suivies pour infertilité primaire ou secondaire, âgées de 20 à 43 ans, ayant toutes essayé de concevoir pendant au moins un an auparavant. Sur celles-ci, il a été pratiqué une hystérocoelioscopie suivie d'une d'un curetage biopsique. La perméabilité tubaire a été vérifiée dans tous les cas par l'épreuve au bleu de méthylène.

1.1. Première partie de l'étude

1.1.1. Elaboration du questionnaire

Afin d'élaborer notre questionnaire nous nous sommes servis des éléments tirés de la littérature, le questionnaire comportait 08 questions. Ce questionnaire a été présenté pour chaque patiente admise pour une hystérocoelioscopie, lors de l'hospitalisation qui précède chaque intervention dans le but de recueillir des renseignements épidémiologiques et cliniques nécessaires nous permettant de comprendre et d'interpréter leurs examens :

- ✓ L'âge
- ✓ Jour du cycle
- ✓ Type d'infertilité
- ✓ Durée de l'infertilité
- ✓ Antécédents gynécologiques
- ✓ Les signes fonctionnels

II – Matériels et méthodes

La difficulté rencontrée lors de l'interrogatoire a été l'incapacité d'accéder à certains renseignements de la part des patientes (ignorance, perte de documents, oublis...ect), notamment :

- ✓ Résultats du bilan hormonal : les taux plasmatiques de la FSH, LH, Œstradiol Progestérone, et prolactine ;
- ✓ Traitements hormonaux éventuels (inducteurs d'ovulations).

1.1.2. L'examen endoscopique de la cavité utérine

L'hystéroscopie a été réalisée afin d'évaluer la cavité utérine et la fonction tubaire. Le compte rendu de l'hystéroscopie devait comprendre :

- ✓ L'aspect de l'endomètre
- ✓ La présence d'un élément intra-cavitaire ou déformant la cavité
- ✓ L'aspect des ovaires
- ✓ L'aspect et la perméabilité des trompes

La perméabilité tubaire a été vérifiée chez toutes les patientes par une épreuve au bleu de méthylène. La procédure consistait à injecter du bleu de méthylène dans l'utérus. Celui-ci doit diffuser dans les trompes et s'évacuer par leur extrémité dans la cavité abdominale. .

1.2. Deuxième partie de l'étude

1.2.1. Le prélèvement endométrial

Dans un deuxième temps, un curetage biopsique de l'endomètre a été réalisé pour chaque patiente pendant l'intervention même pour celles ne présentant aucun signe particulier à l'examen endoscopique pour le diagnostic des pathologies fonctionnelles de l'endomètre. Ces biopsies ont été adressées au niveau du service d'anatomie pathologique pour une étude histopathologique.

1.2.2. L'étude des biopsies de l'endomètre

Nous avons conduit tous les prélèvements biopsiques (64) au laboratoire d'anatomie pathologique dans l'heure qui suit le prélèvement, sous forme de petits fragments fixés dans du formol tamponné à 10% afin de prévenir l'autolyse et la perturbation des fragments et

cependant préserver leur antigénécité. Les fragments tissulaires ont été enrobés de paraffine, coupés à l'aide d'un microtome (épaisseur de 3à5 μ) puis étalés sur des lames. Les lames ont été colorées (Hématoxyline -Eosine), séchées puis adressées aux pathologistes où plusieurs paramètres ont été évalués :

- ✓ Aspect des glandes (G/S)
- ✓ Aspect du stroma
- ✓ Rapport glandes /stroma
- ✓ Aspect des vaisseaux
- ✓ Uniformités des aspects
- ✓ Autres anomalies retrouvées

La valeur des biopsies s'est reposée sur la représentativité de l'échantillon (abondance de l'échantillon) et la bonne préservation des fragments. Les diagnostics ont été confirmés par des rapports de pathologies.

2. Analyse statistique

Le traitement et l'analyse statistique des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 20, nous avons utilisé une analyse de variance (ANOVA) (**analysis of variance**) comme technique statistique permettant de comparer les moyennes de plus de deux populations. Son but est en fait de procéder à une sorte de généralisation de la comparaison

des moyennes ou de la comparaison des pourcentages lorsqu'il y a plus de deux valeurs à comparer . Cette technique nous a été utile dans l'analyse de nos variables explicatives (aspects histopathologiques et aspects hystéoscopiques) qui ont de l'influence sur la distribution de nos résultats. Il s'agit dans notre cas d'une analyse de la variance à un seul facteur. L'analyse statistique de la variance (ANOVA) et l'écart type ont été utilisés pour renforcer le degré d'homogénéité de chaque méthode individuellement. Par contre la statistique Kappa (K) a été utilisée pour évaluer la concordance entre les données histopathologiques et les données de l'hystérocopie. Les résultats étaient considérés comme significatifs à $P < 0,05$, plus le coefficient Kappa (K) est proche de 1, plus la concordance est bonne

1. Contexte de l'étude

L'infertilité est l'incapacité d'obtenir une grossesse chez une femme n'étant pas sous contraceptifs et ayant une activité sexuelle normale durant une période d'un an. C'est un véritable problème de santé publique à cause de sa prévalence élevée tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. L'infertilité est d'origine féminine dans 30% des cas, ces principales étiologies sont d'origine utérine, tubaire, ovulatoire et péritonéale. D'après la Division de la population des Nations unies, l'Algérie figure aujourd'hui, aux côtés de la Tunisie, de la Chine et de l'Iran, parmi les 12 pays du monde où la baisse de la fécondité a été la plus rapide entre 1970-1975 et 2005-2010. On estime qu'entre 10 et 15% des couples algériens, légalement mariés, souffrent du problème de la stérilité. Le ministère de la Santé quantifie ce taux à 300 000 couples stériles. L'imprécision des statistiques dénote l'absence d'enquêtes sérieuses sur la prévalence et l'incidence de la stérilité en Algérie et son impact sur la société. Pourtant, il convient de prendre en charge réellement ce problème tant le désir d'enfanter est fort chez tous les couples. Il est primordial que l'exploration de l'infertilité de la femme soit complète et parfaitement menée afin de trouver rapidement la solution ou le traitement adapté.

Ces dernières années, de nombreux travaux scientifiques se sont intéressés à étudier différentes méthodes d'explorations de l'infertilité féminine sur le plan anatomique (causes organiques), tel que l'hystéroscopie. Or, sur le plan physiologique peu d'études ont été menées. La pathologie de l'endomètre est une pathologie fréquente qui peut être à l'origine d'une infertilité. Sachant qu'un endomètre non apte à l'implantation d'un embryon ne conduira ni à une possibilité de grossesse ni à une grossesse menée à terme, nous avons émis l'hypothèse forte de systématiquement coupler l'examen histologique à l'examen endoscopique lors de l'exploration de la cavité utérine dans certains troubles de la reproduction. En parallèle, nous avons constaté que de nombreuses études s'intéressent à étudier l'endomètre sur le plan histopathologique dans le cadre des métrorragies ou ménométrorragies survenant en pré-ménopause mais très peu d'études s'intéressent à l'étudier spécifiquement dans le cadre de la fertilité seule. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à mener une étude descriptive des aspects histopathologiques de l'endomètre au cours de l'infertilité, et à les corrélés aux données endoscopiques.

2. Les résultats de l'étude

Notre étude prospective a duré 04 ans. Elle a concerné 64 patientes présentant une infertilité primaire ou secondaire et chez qui il a été pratiqué simultanément une hystérocoelioscopie et une biopsie de l'endomètre. Le mode de prélèvement était le curetage biopsique.

2.1. Les caractéristiques épidémiologiques des patientes

L'âge moyen de nos patientes était de 33 ans avec des extrêmes de 23 ans et 43 ans. Les femmes âgées de moins de 35 ans étaient les plus concernées par l'infertilité (59,4%). L'infertilité primaire prédominait, elle était présente dans 71.9% des cas (Tableau1).

Tableau1. Répartition des patientes selon l'âge et le type de l'infertilité

| <i>Nombre et effectif des patientes</i> | 64 | 100% |
|---|-----------|-------------|
| Age | | |
| < 35 years | 38 | 59,4% |
| ≥ 35 years | 26 | 40,6% |
| Type de l'infertilité | | |
| Infertilité primaire | 46 | 71,9% |
| Infertility secondaire | 18 | 28,1% |

2.2. Aspects histopathologiques

Des anomalies ont été retrouvées à la biopsie chez 68,7 % des patientes. Les types histopathologiques les plus rencontrés étaient l'endomètre dysfonctionnel (50%). Au premier rang se trouvait l'endomètre avec une insuffisance oestrogénique (21.9%). Les résultats des aspects histopathologiques enregistrés au cours de l'étude se sont révélés significatifs à $P < 0,05$ (Tableau2).

Tableau2. Répartition des biopsies selon les aspects histopathologiques

| <i>Aspects histopathologiques</i> | <i>Effectif</i> | <i>Pourcentage (%)</i> | \bar{x} | <i>V</i> | σ |
|---|-----------------|------------------------|--------------|---------------|--------------|
| Endomètre dysfonctionnel | 32 | 50% | 16,02 | 0,0059 | 0,077 |
| Endomètre en insuffisance oestrogénique | 14 | 21,9% | | | |
| Endomètre en déficit progestéronique | 8 | 12,5% | | | |
| Endomètre dys hormonal avec des signes d'impregnation progesteronique | 8 | 12,5% | | | |
| Endomètre en déficit oestroprogestatif | 2 | 3,1% | | | |
| Hyperplasie endométriale | 7 | 10,9% | 8,29 | 0,0030 | 0,055 |
| Hyperplasie endométriale simple non atypique | 6 | 9,4% | | | |
| Hyperplasie endométriale complexe atypique | 1 | 1,6% | | | |
| Polype p | 3 | 4,7% | 4,70 | 0,5685 | 0,754 |
| Autres pathologies retrouvées | 2 | 3,1% | 1,60 | 0,4998 | 0,707 |
| Endomètre de type post-avortum | 1 | 1,6% | | | |
| Endomètre avec de Atypies d'Arias Stella | 1 | 1,6% | | | |
| Aspect normal | 20 | 31,3% | 31,30 | 0,0501 | 0,224 |
| Total | 64 | 100% | | | |

\bar{x} : Moyenne, *V* : Variance, σ : Ecart 'type

ANOVA Matrix

| Source | SC | dl | CM | F | <i>p</i> | A reporté |
|--------|---------|-----------|---------|-----------------|---------------|---------------------------|
| SCI | 5332,46 | 4 | 1333,11 | 28169,35 | 0,0000 | <i>p</i> < 0,05 |
| SCR | 2,79 | 59 | 0,05 | | | |
| Totale | 5335,25 | 63 | 1333,16 | | | |

2.3. Aspects hystérocoelioscopiques

Des pathologies ont été détectées à l'hystérocoelioscopie chez 57,8% des patientes. Ces pathologies étaient dominées par la pathologie utérine (18,8%). Les myomes étaient les affections prédominantes de l'utérus. Les résultats enregistrés se sont révélés significatifs à $P < 0,05$ (Tableau3).

Tableau3. Répartition des pathologies selon les aspects hystérocoelioscopiques

| <i>Aspects hystérocoelioscopiques</i> | <i>Effectif</i> | <i>Pourcentage (%)</i> | \bar{x} | <i>V</i> | σ |
|--|-----------------|------------------------|--------------|----------------|---------------|
| Pathologies utérines | 12 | 18,8% | 5,76 | 0,00097 | 0,0312 |
| Myomes | 6 | 9,4% | | | |
| Synéchies | 2 | 3,1% | | | |
| Polypes | 2 | 3,1% | | | |
| Malformations | 2 | 3,1% | | | |
| Pathologies tubaires | 7 | 10,9% | 5,80 | 0,00120 | 0,036 |
| Hydrosalpinx | 5 | 7,8% | | | |
| Salpingites | 1 | 1,6% | | | |
| Phimosi | 1 | 1,6% | | | |
| Pathologies de l'endomètre | 7 | 10,9% | 6,46 | 0,00100 | 0,0331 |
| Hyperplasie | 5 | 7,8% | | | |
| Atrophie | 2 | 3,1% | | | |
| Pathologies ovariennes | 5 | 7,8% | 7,80 | 0,19980 | 0,447 |
| Pathologies associées | 5 | 7,8% | 5,50 | 0,00005 | 0,007 |
| Hyperplasie + Polype | 2 | 3,1% | | | |
| Hyperlasie + Myome | 1 | 1,6% | | | |
| Hyperplasie + dystrophie ovarienne + Hydrosalpinx | 1 | 1,6% | | | |
| Myome + Synechie + Hydrosalpinx | 1 | 1,6% | | | |
| Autres pathologies retrouvées: Métaplasie osseuse | 1 | 1,6% | 1,60 | - | - |
| Aspect normal | 27 | 42,2% | 42,20 | 0,03680 | 0,192 |
| Total | 64 | 100% | | | |

\bar{x} : Moyenne, V : Variance, σ : Ecart 'type

ANOVA Matrix

| Source | SC | dl | CM | F | <i>p</i> | A reporté |
|--------|----------|-----------|---------|-----------------|----------|---------------------------|
| SCI | 20463,81 | 6 | 3410,63 | 76035,69 | 0,0000 | <i>p</i> < 0,05 |
| SCR | 2,56 | 57 | 0,04 | | | |
| Total | 20466,36 | 63 | 3410,68 | | | |

2.4. La Corrélation entre les aspects histopathologiques et hystérocoelioscopiques

Les pathologies les plus rencontrées au cours de l'étude étaient la pathologie utérine et endométriale. La pathologie endométriale était dominée par la biopsie, par contre la pathologie utérine, était dominée par l'hystérocoelioscopie. Les pathologies tubaires et ovariennes n'ont pu être détectées qu'à l'hystérocoelioscopie. La corrélation entre les aspects

III - Résultats

histopathologiques et hystérocoelioscopiques s'est révélée non significative à $P=0.71$ ($P>0,05$) et $K=0,01$ (plus le coefficient Kappa est proche de 1, plus la concordance est bonne). Cependant chaque méthode a montré sa sensibilité (Tableau 4).

Tableau4. Corrélation entre les pathologies retrouvées à l'hystérocoelioscopie et ceux de la biopsie de l'endomètre

| <i>Pathologies</i> | <i>La biopsie</i> | | <i>L'hystérocoelioscopie</i> | |
|---|-------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| | <i>Effectif</i> | <i>Pourcentage (%)</i> | <i>Effectif</i> | <i>Pourcentage (%)</i> |
| <i>Pathologies endométriales</i> | 44 | 68.8% | 13 | 20,3% |
| Lésions fonctionnelles | 32 | 50% | 2 | 3,1% |
| Hyperplasies | 7 | 10,9% | 8 | 12,5% |
| Polypes | 3 | 4,7% | 3 | 4,7% |
| Endomètre type post –abortum | 2 | 3,1% | - | - |
| <i>Pathologies utérines</i> | - | - | 12 | 18,8% |
| <i>Pathologies tubaires</i> | - | - | 7 | 10,9% |
| <i>Pathologies ovariennes</i> | - | - | 8 | 7,8% |
| <i>k =0,01</i> | | | | |
| <i>P=0.71</i> | | | | |

k : Coefficient Kappa

L'aspect normal de l'endomètre a été retrouvé à l'hystérocoelioscopie et confirmé à la biopsie dans seulement 13 cas. On note 15 cas où l'hystérocoelioscopie s'est révélée normale et la biopsie a enregistré des lésions endométriales de type dysfonctionnelles avec 1 cas d'hyperplasie. L'étude a également enregistré 7 cas chez qui la biopsie s'est révélée normale et où l'hystérocoelioscopie a objectivé des pathologies utérines, tubaires et un cas d'hyperplasie (Tableau 5).

Tableau 5. Comparaison entre l'aspect (normal / anormal) reporté par l' hystérocoelioscopie et les aspects enregistrés par la biopsie.

| <i>Hystérocoelioscopie</i> | <i>biopsie de l'endomètre</i> | <i>Nombre</i> |
|----------------------------|--|---------------|
| Normal | Normal | 13 |
| Normal | Endomètre en insuffisance oestrogénique | 8 |
| Normal | Endomètre dyshormonal avec des signes d'impregnation progesteronique | 3 |
| Normal | Hyperplasie simple | 2 |
| Normal | Endomètre post-avortum | 1 |
| Normal | Atypies d'Arias Stella | 1 |
| Myome | Normal | 1 |
| Polype | Normal | 1 |
| Malformation de la cavité | Normal | 1 |
| Hydrosalpinx | Normal | 2 |
| Salpingite | Normal | 1 |
| Hyperplasie simple | Normal | 1 |
| Total | | 35 |

Planches

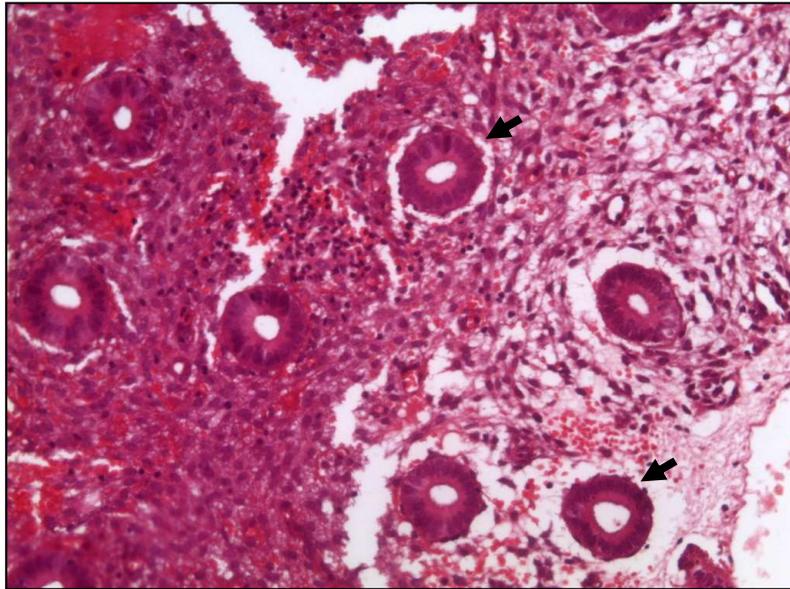


Planche 1 : Endomètre en insuffisance oestrogénique coloration (HE-Gr×20)

Aspect atrophique, glandes de petite taille et peu nombreuses, tubes réguliers et vaisseaux sanguins peu développés

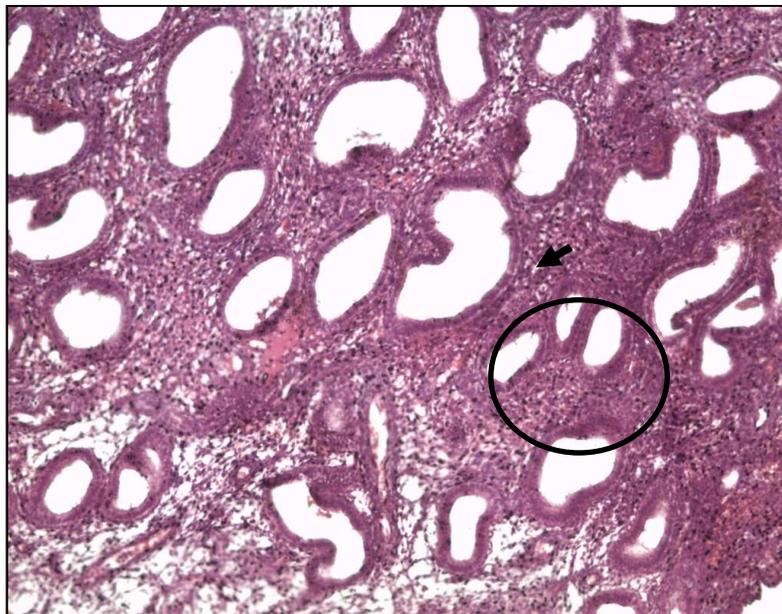


Planche 2: Endomètre en insuffisance progéstéronique (endomètre asynchrone)
coloration (HE-Gr×10)

Aspect irrégulier (glandes dilatées associées à des glandes de petite taille)

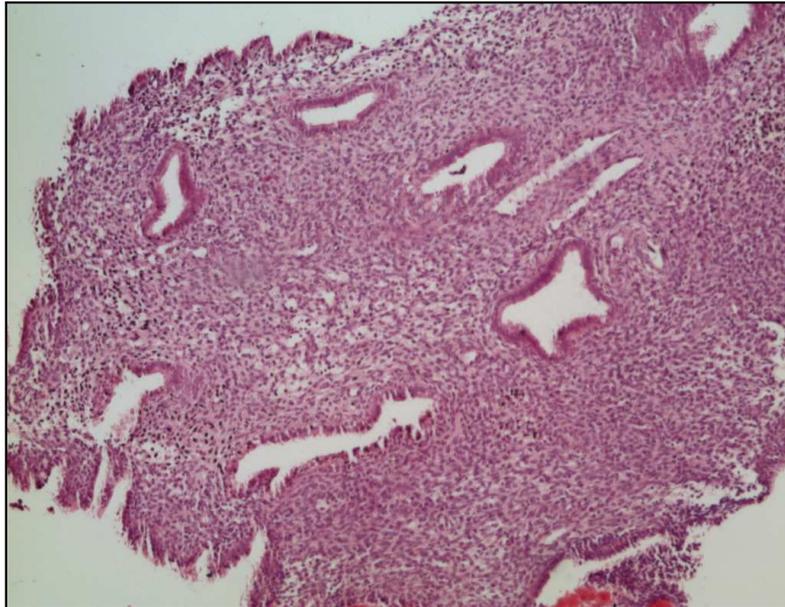


Planche 3 : Endomètre en déficit oestroprogestatif, coloration (HE-Gr×10)

Aspect atrophique, glandes peu nombreuses et faiblement dilatées ; artérioles spiralées rares et mal différenciées.

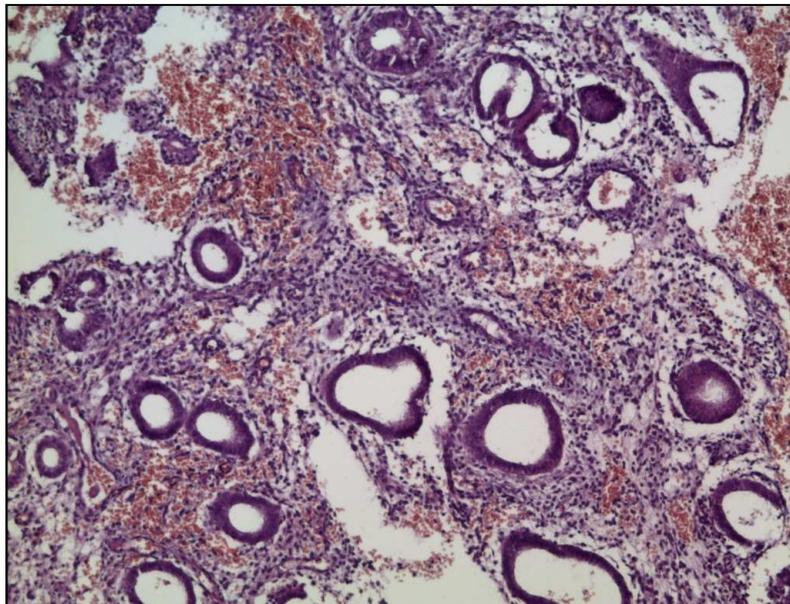


Planche 4 : Endomètre dyshormonal avec des signes d'imprégnation progesteronique coloration (HE-Gr×10)

Structures glandulaires atrophiques, présence de quelques artérioles spiralées et épithélium muco-sécrétant.

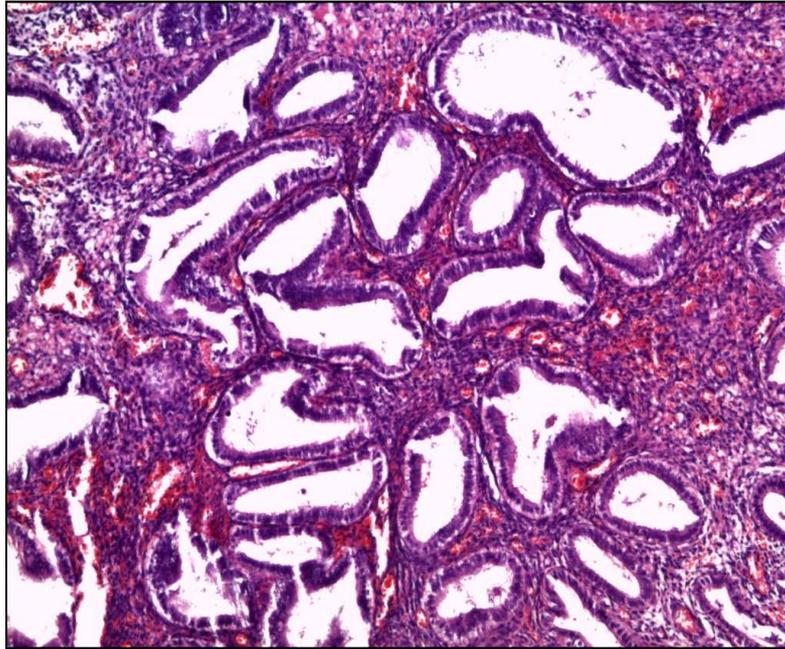


Planche 5 : Hyperplasie simple de l'endomètre ,coloration (HE-Gr×10)

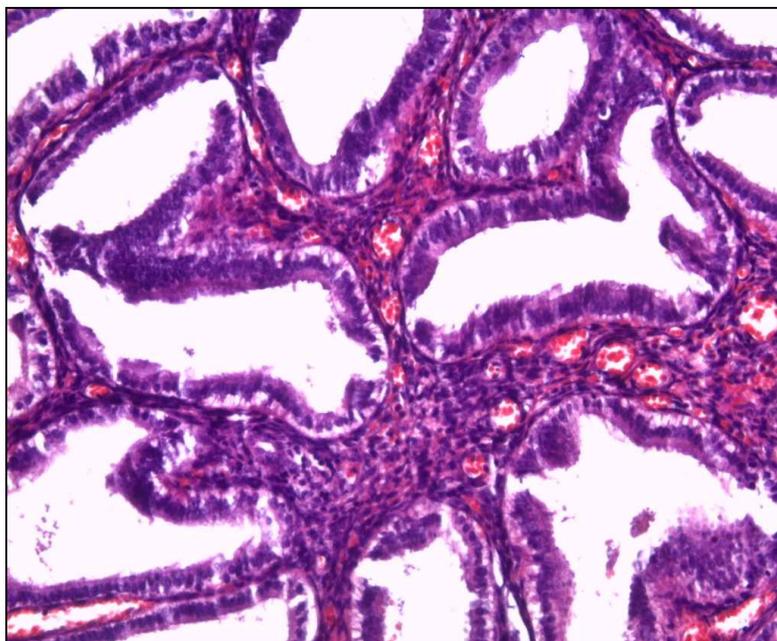


Planche 6 : Hyperplasie simple de l'endomètre, coloration (HE-Gr×20)

Muqueuse endométriale épaisse, nombreuses glandes tortueuse avec des vacuoles de sécrétion au pole basale , vaisseaux sanguins bien développés ;

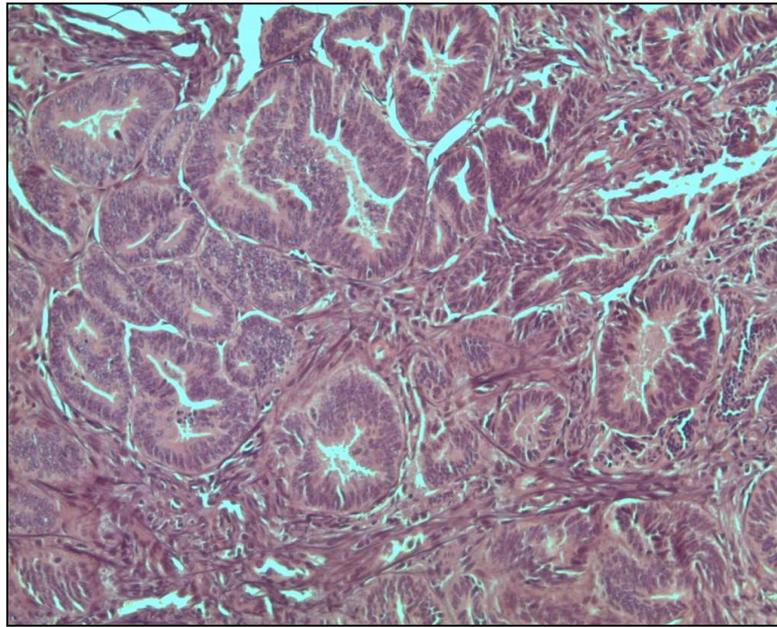


Planche 7 : Hyperplasie complexe de l'endomètre avec atypies cellulaires, coloration (HE-Gr×20)

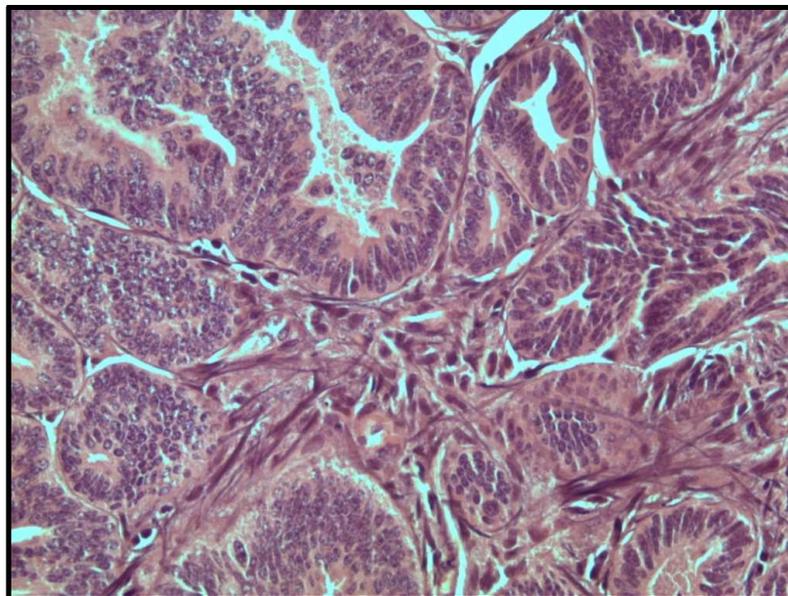


Planche 8 : Hyperplasie complexe de l'endomètre avec atypies cellulaires, coloration (HE-Gr×40)

Glandes irrégulières ,l'épithélium présente des atypies à type de perte de la polarité ,nucléole prédominant et pluristratification .

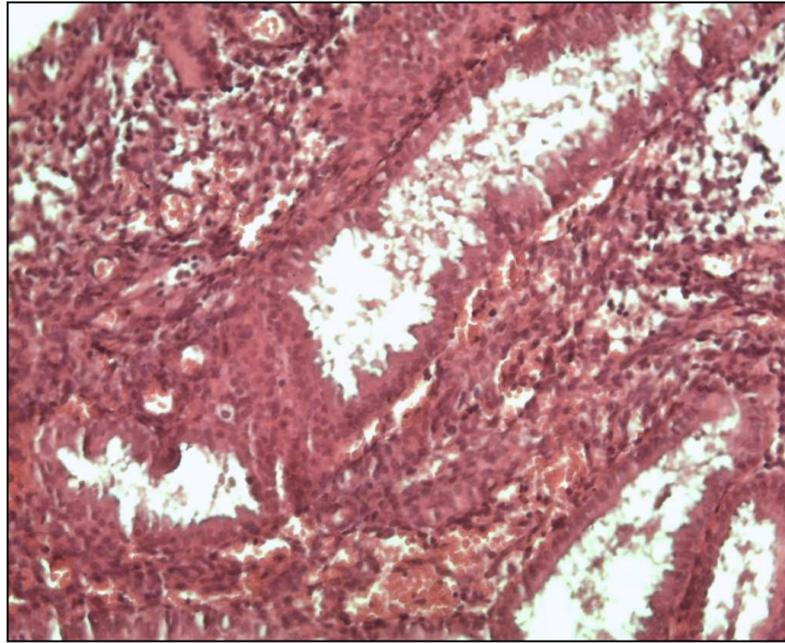


Planche 9: Atypies d'Arias Stella , coloration (HE-Gr×20)

Les glandes sont hypertrophiques et sécrétoires ; montrant un aspect découpé

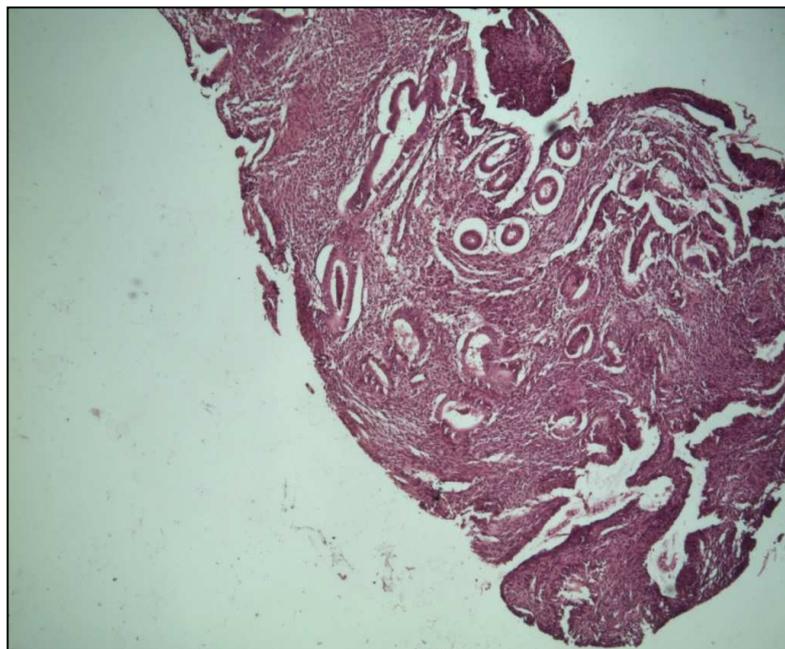


Planche 10: Polype bénin, coloration (HE-Gr×05)

:endomètre plus ou moins épais, glandes rondes ,épithélium hyperplasique et vaisseaux sanguins peu développés

1. Discussion des résultats

Si elle n'est pas vitale pour l'individu, la procréation l'est pour l'espèce et a toujours occupé une place particulière dans la société (**Ohannessian et al., 2014**). L'infertilité est, depuis plusieurs années, considérée par l'organisation médicale de la santé comme une pathologie à part entière, dans le cadre du concept de santé reproductive qui reconnaît à chaque être humain le droit à la procréation (**De Mouzon, 2011**). Sa prévalence est en augmentation depuis 30 ans, principalement en raison de l'âge de plus en plus tardif des mères au moment de la première grossesse, et de l'augmentation des maladies sexuellement transmissibles (**Maubon et al., 2008**). Les causes organiques associées à l'infertilité féminine sont utérines (malformations utérines, myomes, adénomyose, polypes, synéchies, béance cervicale), tubaires (hydrosalpinx et maladie inflammatoire du pelvis), ou mixtes pour l'endométriose pelvienne. Les causes fonctionnelles comprennent des dysfonctionnements endométriaux (hypertrophie ou atrophie endométriale), ou ovariens (syndrome des ovaires polykystiques, ovaires multifolliculaires, ovaires macropolykystiques, insuffisance ovarienne) (**Viala-Trentini et al., 2006**).

Si l'OMS définit l'infertilité au bout d'un an de rapports sexuels non protégés qui n'aboutissent pas à une grossesse et retient le délai habituel de 2ans pour entreprendre des investigations, cela est loin d'être aussi simple en pratique est de nombreux paramètres sont à prendre en compte notamment l'âge de la femme (**Brzakowski et al., 2009**). Dans les pays développés, 80-90% des couples essayant de concevoir sont couronnées de succès après 1 an et 95% après 2 années. L'incidence de l'infertilité féminine est en hausse et varie entre 10 et 20 % (**Direkvand-Moghadam, 2013**). Ainsi la société américaine de médecine de la reproduction recommande aux femmes de moins de 35 ans de consulter un médecin lorsqu'elles ne sont pas enceintes après un an de tentatives infructueuses. Ce délai est raccourci à 6mois pour les femmes qui ont plus de 35ans (**Jean et al., 2013**).

Elle touche environ entre 10 et 15% des couples algériens, légalement mariés, Le ministère de la Santé quantifie ce taux à 300 000 couples stériles. Une étude prospective du service épidémiologie du CHU de Béni Messous, réalisée en l'an 2000, réduit le chiffre à 129 000. Les gynécologues l'attribuent à la femme dans 30% des cas (**Rédaction nationale, 2010**). D'après la Division de la population des Nations unies, l'Algérie figure aujourd'hui, aux côtés de la Tunisie, de la chine et de l'Iran, parmi les 12 pays du monde où la baisse de la fécondité a été la plus rapide entre 1970-1975 et 2005-2010 (United nations,

2006). De l'Étude statistique nationale de la population (ENSP) de 1971 à l'enquête PAPFAM de 2002, la fécondité a baissé de plus de 70 % entre 1968-1971 et 1999-2002. La baisse a été particulièrement vive au cours des deux dernières décennies du XXe siècle avec une chute de 50 %, que ce soit entre les deux dernières enquêtes démographiques de 1992 (PAPCHILD) et de 2002 (PAPFAM) ou entre les deux derniers recensements de population (1987 et 1998) (**Ouadah et Vallin,2013**). La prévalence de l'infertilité est plus élevée en Afrique que dans les pays du Nord parce qu'en plus des étiologies classiques, les causes infectieuses y sont plus fréquentes. Le taux d'infertilité en Afrique subsaharienne serait même un des plus élevés au monde. 15 à 30% des couples seraient touchés par ce problème contre 5 à 10% des couples des pays développés (**Bocoum, 2013**). La prévalence de l'infertilité, définie par une attente supérieure à un an, a été estimée, dans une large revue de la littérature à des taux de 15 à 20% dans les pays développés (**de Mouzon et Belaisch-Allart, 2009**). Elle est actuellement de l'ordre de 15 à 25% en France (**Ohannessian et al.,2014**). En Italie en 1998, la prévalence variait entre 10% et 15% . En 2007 elle était estimée entre 10% et 15% aux Etats-Unis (**Belley Priso et al., 2015**).

Notre étude a consisté en l'analyse des caractéristiques épidémiologiques (âge et type d'infertilité) , les aspects hystéroscopiques dont le but de déterminer les causes organiques associées à l'infertilité (utérines ,tubaires et ovariennes) et histopathologiques étudiant l'aspect de l'endomètre uniquement dans le cadre d'un bilan d'infertilité sur une période de 04 ans au niveau du service d'anatomie pathologique et gynécologie obstétrique de la wilaya de sidi bel abbès .

1.1. Les caractéristiques épidémiologiques des patientes

La fertilité diminue avec l'âge, surtout chez la femme. De nombreuses études ont montré que la fertilité de la femme qui commence à la puberté, passe par un maximum entre 20 et 30 ans avec une fécondabilité de 25% puis décroît ensuite progressivement. La chute est sensible dès 31 ans, s'aggrave plus nettement à partir de 35 ans, dépasse 50% à la quarantaine (par rapport à la valeur maximum) tandis que le taux d'avortements spontanés est 2 à 3 fois plus élevé. Cette influence négative de l'âge se situe pour l'essentiel au niveau du capital

folliculaire et de la qualité des ovocytes (**Barillier, 2007**). L'âge de la femme est donc un indicateur qualitatif et quantitatif particulièrement pertinent, voire indispensable, dans l'étude de la fertilité féminine (**Micallef et al., 2014**).

Notre étude montre que l'infertilité survient chez les femmes assez jeunes en âge de procréer. On note un maximum de patientes ayant un âge < 35 ans (59,4%), l'âge moyen était de 33ans avec des extrêmes de 23ans et 43 ans. L'infertilité augmente avec l'âge, elle a concerné 40,6% des femmes avec un âge \geq 35ans. Nos résultats se rapprochent de ceux du Bénin (**Gandji et al., 2013**), de ceux du Sénégal (**Faye Dieme et al., 2008**) et de ceux de Dakar (**Ba et al., 1999**) et enfin de ceux de la Tunisie (**Mechhal et al., 2012 ; Boudhraa et al., 2009**) qui ont noté respectivement un âge moyen de (33,7ans, 34ans, 34ans, 33ans et 33,32 ans). En revanche ils divergent de ceux du Lomé (**Agoda-Koussema et al., 2011**) qui rapportent un maximum de patientes entre 25 et 34 ans et ceux d'Abidjan (**Kouamé et al., 2012**) ou l'âge moyen était de 26 ans. Nos résultats peuvent s'expliquer par l'âge moyen de mariage de nos patientes car dans le contexte algérien la procréation ne peut être envisageable que dans le cadre du mariage, donc l'évolution de l'infertilité est étroitement liée à l'âge moyen du premier mariage.

Selon une statistique de la direction de la population et de la planification familiale, au niveau du ministère de la Santé et de la Population et de la Réforme hospitalière, l'âge moyen du mariage est de 33 ans pour les hommes et d'environ 30 ans pour les femmes. En conséquence, l'Algérie enregistre de plus en plus de grossesses à risque, c'est-à-dire celles qui interviennent à la quarantaine et aussi une expansion de l'infertilité des couples (**Rédaction nationale, 2010**). En général, les femmes infertiles sont plus nombreuses entre 30 et 39 ans dans la plupart des études (**Belley Priso et al., 2015**).

Notre étude a enregistré un maximum de patientes (71,9%) avec une infertilité primaire contre (28,1%) d'infertilités secondaires. Cela s'explique probablement par la fréquence faible des infections post abortum ou post partum dans notre étude. L'étude de (**Mascarenhas et al., 2012**) a montré que la prévalence de l'infertilité secondaire augmentait avec l'âge. Nos résultats rejoignent ceux de l'Inde (**Girish et Manjunath, 2011 ; Sahu et al., 2012**) et du Pakistan (**Nisa, 1983**) qui ont enregistré plus d'infertilités primaires que secondaires soit respectivement à 82,2% contre 17,8% ; 71,60% contre 28,40% et 70% contre 30%.

L'étude rapportée par Mai et Demmouche (**Mai et Demmouche, 2014**) étudiant l'impact des fibromes utérins sur l'infertilité au même service de gynécologie obstétrique de Sidi Bel Abbès, a montré aussi que la fréquence des infertilités primaires prédominait (33,29% contre 15,25%). Les études faites en Tunisie ((**Mechhal et al., 2012**), au Benin (**Biaou et al., 2008**) et Abidjan (**Kouamé et al., 2012**) montrent une fréquence de l'infertilité secondaire par rapport à l'infertilité primaire soit respectivement à 58% contre 59% ; 64% contre 36% et 77,4% contre 22,6%. La fréquence de la stérilité secondaire dans l'Afrique Noire s'explique probablement par le taux élevé des infections sexuellement transmissibles (âge jeune du premier mariage, antécédents d'interruption volontaire de grossesse non médicalisées et polygamie).

Notre étude avait pour but de rechercher les différentes pathologies en cause d'infertilité en utilisant deux méthodes d'explorations, l'hysteroscopie et la biopsie de l'endomètre. En finalité notre objectif a été atteint vu que la majorité de nos patientes présentaient une pathologie à l'hysteroscopie (57, 81%) et à la biopsie (68,75%). Les deux méthodes ont été efficaces (sensibles). L'hystérosopie est considérée comme la procédure standard de choix pour l'exploration de la cavité utérine (**Siam, 2014**). Elle devrait être incluse systématiquement dans l'exploration des patientes infertiles et considérée comme un examen invasif (**Godinjak et al., 2008**). Le rôle de l'hystérosopie dans l'investigation de l'infertilité est de détecter les changements possibles qui pourraient interférer avec l'implantation ou la croissance, ou les deux, du conceptus, et d'évaluer le bénéfice des différentes modalités de traitement dans la restauration d'un environnement endometrial normal (**Sahu et al., 2012**). La valeur de l'hystérosopie est limitée pour la détection des changements de l'endomètre subtiles et / ou local qui n'a pas produit une constatation macroscopique. La biopsie de l'endomètre est utilisée pour diagnostiquer les pathologies cellulaires (**Kuçuk et Safali, 2008**).

1.2. Aspects histopathologiques

Dans cette étude nous avons essayé de chercher à détecter par une biopsie de l'endomètre certaines pathologies de la muqueuse endométriale n'ayant pas pu être détectées auparavant à l'examen endoscopique. L'endomètre est le site de fixation, et est la

source d'alimentation pour l'embryon pendant les premières semaines d'implantation, jusqu'à ce que le placenta se développe (**Richter et al ., 2007**).

La réceptivité endométriale est définie comme une séquence unique temporaire des facteurs qui rendent l'endomètre réceptif à l'implantation de l'embryon. Elle est la fenêtre du temps lorsque l'environnement de l'utérus est conducteur à l'acceptation du blastocyste et à une implantation ultérieure (**Aboubakr et Gamal ,2004**).

La pathologie de l'endomètre est une pathologie fréquente ; elle peut être asymptomatique, à l'origine d'infertilité primaire ou secondaire. Les anomalies de la muqueuse endométriale représentent une étiologie souvent méconnue de l'infertilité (**Lemercier et al., 2000**). La plupart des pathologies de l'endomètre impliquées dans l'infertilité sont la suite des déficiences structurelles et fonctionnelles (**Barati et al .,2009**). La biopsie de l'endomètre reste l'examen de choix pour le diagnostic des lésions de l'endomètre. L'histologie reste toujours importante dans le traitement de la pathologie de l'endomètre (**Sando et al ,2013**).

Dans notre groupe d'étude, La biopsie a permis de détecter un endomètre pathologique dans 60,9% des cas. La lésion histologique la plus observée était l'endomètre dysfonctionnel (50%) au premier rang desquelles se trouvait l'insuffisance oestrogénique (21.9%). Ces données peuvent s'expliquer par le fait que la plupart des biopsies ont été réalisées en première phase du cycle. Nos résultats se rapprochent de ceux de (**Sakandé et al.,1998**) ou l'endomètre dysfonctionnel a été la principale lésion retrouvée et de ceux de (**Sando et al., 2013**) ou toutes les biopsies indiquées pour infertilité ont montré des lésions dysfonctionnelles de l'endomètre. L'endomètre dysfonctionnel étant définie comme une maturation discordante entre l'endomètre et le cycle hormonal, ou une discordance focale dans les différentes phases du cycle et de l'endomètre en même temps (**Elbareg et al.,2015**), on peut prétendre que nos recherches ont aboutis a établir une corrélation entre un endomètre dysfonctionnel et infertilité et surtout a permis de dater correctement l'endomètre. L'étude de la biopsie de l'endomètre exclusivement en phase sécrétoire aurait été d'un meilleur apport pour l'évaluation de la valeur fonctionnelle de l'endomètre. L'hystérocoelioscopie a permis de détecter deux cas d'atrophie endométriale.

Notre étude a aussi permis de noter des patientes présentant une hyperplasie de l'endomètre (10,9%), nous avons enregistré 6 cas d'hyperplasies simples sans atypies et un cas d'hyperplasie complexe avec atypie. L'hystérocopie a rapporté ces hyperplasies mais sans pouvoir donner de classification. Dans leurs séries d'études les auteurs enregistrent également des cas d'hyperplasies dans le cadre de l'infertilité (**Manjunath et al., 2011 ; Niza, 1983 et Siam, 2014**) qui ont trouvé respectivement 5,5 ; 3 et 2%. Un cas d'hyperplasie complexe avec atypie a également été rapporté en Inde par Kumar et al (**Kumar et al., 2004**). les hyperplasies simples ou complexes sans atypie ne sont pas précancéreuses, tandis que les hyperplasies avec atypies le sont significativement (**Brun et al., 2006**), d'où l'intérêt de pratiquer systématiquement une biopsie de l'endomètre au cours de l'hystérocopie dans la prise en charge de l'hyperplasie. Cette étude a aussi permis de noter un endomètre du post-abortum et un cas d'atypies Arias Stella, ce qui témoigne d'une grossesse passée inaperçue. Ce résultat reflète encore plus l'importance de la biopsie de l'endomètre.

On peut déduire que la biopsie a été plus déterminante que l'hystérocopie pour diagnostiquer les pathologies fonctionnelles de l'endomètre. On ce qui concerne les hyperplasies les deux méthodes se sont révélées efficaces mais seule la biopsie a pu établir une classification de ces dernières. L'hystérocopie est un facteur essentiel dans la gestion de l'hyperplasie. Il dirige le diagnostic et guide la biopsie. Seul l'examen histologique permet le diagnostic de l'hyperplasie de l'endomètre et de son type selon les critères architecturaux et cytologiques (**Kumar et al, 2004**).

1.2. Aspects hystérocoelioscopiques

Notre étude visait à rechercher des causes d'infertilité féminines en explorant la totalité de la cavité utérine par hystérocoelioscopie. Les anomalies de la cavité utérine sont responsables de 10 à 15% des problèmes de stérilité. L'hystérocopie est un examen qui étudie directement la cavité et la muqueuse utérine posant ainsi le diagnostic des lésions intra-cavitaires (synéchie, polype, myome) et des malformations utérines. Cet examen permet également dans certain nombre de situations de réaliser un geste thérapeutique, tel que la libération des synéchies simples ou la résection de polype intra-cavitaire (**Mechhal et al., 2012**).

Notre objectif a été atteint vu que plus de la moitié (57,8%) de nos patientes infertiles ont présenté des anomalies à l'exploration utérine. Ce qui justifie l'étude systématique de la cavité utérine lors de l'exploration de l'infertilité.

Les causes féminines d'infertilité que nous avons objectivé sont utérines (18,8%), tubaires (10,9%), endométriales (10,9%) et ovariennes (7,8%). Nos résultats rejoignent ceux d'Abidjan (**Kouamé et al., 2012**) qui ont obtenu respectivement (50,3%, 25%, 17,5%). Nos résultats s'alignent aux données de la littérature. En revanche dans l'étude de (**Jose-Miller et al., 2007**) les causes étaient en premier lieu ovariennes (40%), tubaires (30%), utérines (18%) et autres (10%).

La pathologie utérine était dominée par les myomes (9,4%). Le degré auquel les fibromes contribuent à l'infertilité est controversé. Les fibromes ont été impliqués dans moins de 10% des cas comme le seul facteur d'infertilité (**Bajekal et Li, 2000**). Les mécanismes par lesquels les myomes peuvent avoir une incidence en matière de reproduction sont encore en discussions (**Kolankaya et Arici, 2006**). Leur participation dans le processus de l'infertilité serait liée à leur localisation sous muqueuse ou au niveau de la corne utérine (**Kouamé et al., 2012**). Ce résultat est différent de celui de Barati et al et de Siam qui ont retrouvé le polype comme la pathologie utérine la plus fréquente. En ce qui concerne les polypes, nous les avons détectés chez seulement 03 patientes par biopsie et 04 patientes par hystérocopie, ces données sont comparables à celles des auteurs (**Sakandé et al., Manjunath et al, Sahu et al, et Siam**) qui ont objectivé respectivement (01 cas, 01 cas, 02 cas et 07 cas de polypes). Il n'a pas été prouvé que les polypes soient plus fréquents chez les femmes infertiles par rapport aux femmes fertiles. La prévalence des polypes dans la population infertile n'a pas été étudiée en détail (**Silberstein et al., 2006**). La synéchie a été retrouvée chez seulement deux de nos patientes. Le lien de causalité entre la synéchie et l'infertilité n'est pas clairement établie (**Khrouf et al., 2012**). L'hystérocopie permet de voir la synéchie, d'en apprécier la taille, la topographie, l'épaisseur et aussi d'en faire le traitement. Nous avons également observé une proportion de pathologies (7,8%) touchant soit le même organe ou des organes différents. D'après nos résultats on peut prétendre que l'hystérocopie constitue pratiquement l'examen principal pour étudier la pathologie utérine.

La pathologie tubaire était dominée dans notre série par l'infection chronique, l'hydrosalpinx (7,8%). Cette infection est retrouvée dans tous les cas de la série sénégalaise et en proportion importante en France (**Kouamé et al .,2012**). Le dysfonctionnement tubaire est responsable dans environ 30% des cas d'infertilité. Les tests pour déterminer si les tubes sont perméables et en bon état sont une partie importante dans l'investigation de l'infertilité (**Allam et al .,2014**). Dans notre série d'étude la perméabilité tubaire a été vérifiée chez toutes nos patientes par l'épreuve du bleu de méthylène. La salpingite n'a été détectée que dans 1,6% des cas. Nos résultats pourraient s'expliquer par le faible taux d'infertilité secondaire dans notre étude. La laparoscopie permet la visualisation directe des trompes de Fallope, de l'utérus et du bassin. Elle a un intérêt diagnostique et éventuellement thérapeutique. Elle est considérée par la plupart des auteurs comme le « gold standard » dans l'exploration tubaire en cas d'infertilité (**Kehila et al.,2014**).

L'infertilité résultant d'un dysfonctionnement ovarien peut être due à l'absence d'ovules dans les ovaires ou en raison d'un blocage complet des ovaires (**Wasiu Eniola et al.,2012**). Dans notre série la pathologie ovarienne a été retrouvée dans 7,8% des cas, exclusivement représentée par les dystrophies ovariennes. Nos résultats sont loin des données de la littérature où la pathologie ovarienne est souvent décrite comme la plus fréquente au cours des infertilités chez la femme (**Kouamé et al .,2012**).

Notre étude prospective de 04 ans concernant 64 femmes infertiles nous a permis de rechercher différentes pathologies en cause d'infertilité féminine en utilisant deux méthodes de diagnostic, une hysteroscéolioscopie suivie d'une biopsie de l'endomètre. Les deux méthodes se sont révélées efficaces vu que la majorité de nos patientes présentaient une pathologie à l'hystérocopie et à la biopsie. L'hystérocopie a été plus sensible dans l'exploration de l'infertilité féminine d'origine intra-utérine, tubaire et ovarienne. Par contre la biopsie de l'endomètre s'est montrée plus déterminante dans le diagnostic de la pathologie endométriale, essentiellement d'ordre fonctionnel.

3. Les limites de la recherche

Le domaine de la recherche en reproduction humaine sur les troubles de la fertilité, bien que d'un relativement bon niveau international, souffre en Algérie d'un manque de visibilité, et de financements insuffisants.

Au cours de notre étude nous avons fait face à plusieurs difficultés qui ne nous ont pas permis de nous approfondir plus dans l'interprétation de nos résultats :

- ✓ La première limite de notre recherche concerne le nombre de notre échantillon qui peut s'expliquer par le manque de sérieux de certaines patientes programmées pour une hystérocoelioscopie ne se présentant pas le jour de l'intervention ce qui explique la taille de notre échantillon de seulement 64 patientes recrutées en 04 ans.
- ✓ la récurrence des informations incomplètes, notamment celles concernant les résultats du bilan hormonal : les taux plasmatiques de la FSH, LH, Œstradiol et Progestérone, et d'éventuels traitements hormonaux (inducteurs d'ovulations) , nous a empêché d'établir une corrélation des données histopathologiques avec les dosages plasmatiques. Plus de réponses aurait permis de mener des analyses statistiques plus complètes et dont les résultats seraient plus probants.
- ✓ Les biopsies n'ayant pas pu être obtenus essentiellement en deuxième phase (J20-J23) du cycle, a entravé notre étude, ne nous permettant pas de nous approfondir plus dans l'étude de l'endomètre dysfonctionnel et ainsi établir la réceptivité endométriale.
- ✓ Le manque de personnels et de centres publics spécialisés seulement dans le domaine de la physiopathologie de la reproduction a limité nos recherches vu que le service de gynécologie obstétrique qui prend aussi en charge les cas de stérilités, s'occupe en priorité des cas urgents (Accouchements, grossesses à risques, hystérectomies et mastectomies ...ect) ce qui nous a empêché de prendre des patientes témoins (fertiles) pour faire ressortir l'impact de chaque pathologie sur l'infertilité et de faire des prélèvements biopsiques sur des différentes phases du cycle pour chaque patiente surtout au cours de la fenêtre d'implantation afin d'étudier en

IV – Discussion et interprétation des résultats

détail l'aspect de l'endomètre et les différents facteurs intervenant au cours de l'implantation afin d'expliquer certains échecs d'implantations.

- ✓ Nos résultats ont abouti à faire une corrélation entre l'endomètre dysfonctionnel et l'infertilité, de la nous avons soulevé l'hypothèse qui est qu'un endomètre non réceptif à l'hormonothérapie peut être du à un manque ou une déficience au niveau des récepteur. L'étude de l'immunohistochimie nécessite plusieurs paramètres pour l'expression des $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$ et les $V\beta 1$ nécessitants des méthodes de dosages très couteuses et actuellement n'existant pas dans nos laboratoires de pathologie. Sur le plan international la priorité d'étude est pour les patientes consultant pour une alternative de fondation in vitro (FIV).

D'après la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on parle d'infertilité lorsqu'un couple désireux d'avoir un enfant ne parvient pas à obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés. On estime que 30 % des infertilités sont exclusivement féminines. Les principales étiologies de la stérilité féminine sont essentiellement d'origine utérine, endométriales, tubaires et ovulatoires. Les spécialistes en reproduction conseillent aux femmes de ne pas attendre pour avoir un enfant ni pour consulter si la grossesse ne vient pas car les traitements de la stérilité ne cessent de s'améliorer, mais la possibilité de les mettre en œuvre et leur efficacité diminuent aussi avec l'âge. C'est pourquoi, lorsqu'un enfant est désiré, il est conseillé de consulter un spécialiste après un an de rapports sexuels réguliers si la grossesse n'arrive pas; après 6 mois en cas d'antécédents gynécologiques (infections, fibromes...) ou de troubles de l'ovulation (règles irrégulières) ou après 6 mois chez les femmes de plus de 35 ans.

L'infertilité constitue actuellement un phénomène de société en raison de sa fréquence (entre 10 et 15% des couples algériens) et de la durée importante du bilan qu'elle impose et de la difficulté de son traitement. L'endoscopie depuis son avènement, a permis de résoudre plusieurs problèmes d'infertilité, notamment dans les pathologies utérines, tubaires et ovariennes.

L'hystérocopie est une méthode précise pour l'évaluation de la cavité utérine. Elle permet une visualisation directe de l'endomètre, révélant le motif, la nature, l'emplacement, la forme, la taille et la vascularisation de toutes les anomalies de la cavité utérine. Son principal avantage est que les biopsies peuvent être prises en même temps avec une grande sécurité, ce qui améliore la précision du diagnostic. L'hystérocopie est un examen qui doit faire partie du bilan d'une infertilité de manière systématique, quel que soit le résultat des autres examens.

Le prélèvement de l'endomètre est un geste courant en gynécologie dans l'exploration d'une infertilité. Son intérêt est double : d'une part il permet de préciser à un jour près la date exacte d'un cycle menstruel régulier ; d'autre part, d'apprécier les troubles des fonctions hormonales de l'ovaire (non-ovulation ou ovulation retardée, corps jaune fonctionnellement retardé, déficit oestrogénique ou /et progéstéronique), plus spécialement celui de

l'insuffisance lutéale, qui se traduit par un trouble de l'activité fonctionnelle du corps jaune, ou d'une déficience du nombre ou de la qualité fonctionnelle des récepteurs à la progestérone au niveau de l'endomètre. La biopsie endométriale associée à l'hystérocopie permet une meilleure appréciation de l'évaluation de l'infertilité féminine.

Pour répondre à notre question de recherche intitulée : *quelle est la place qu'occupe actuellement la biopsie de l'endomètre devant l'hystérocopie dans l'évaluation de l'infertilité féminine ?* nous nous sommes fixé trois objectifs : le premier a été d'identifier les principaux aspects pathologiques retrouvés au cours de l'exploration de nos patientes infertiles par hystérocoelioscopie et ce dans le but de faire ressortir les principales compétences de cette méthode individuellement. Le deuxième objectif a été de relever les principales lésions histopathologiques retrouvées chez ces mêmes patientes au cours des biopsies de l'endomètre afin de démontrer la spécificité de cette méthode en matière de pathologie endométriale. Le troisième objectif visait à comparer les données histopathologiques aux aspects endoscopiques afin de faire ressortir l'efficacité de chaque méthode par rapport à l'autre et de souligner l'importance d'associer les deux méthodes qu'une seule méthode prise individuellement. Nous avons alors supposé qu'il est préférable de coupler systématiquement la biopsie de l'endomètre à l'hystérocopie pour une exploration plus complète de l'infertilité féminine.

A la lumière des résultats obtenus, nous pouvons conclure que la première proposition de recherche a été largement confirmée dans le cadre de cette étude et que nos objectifs ont été atteints vu que nos résultats vont largement dans le sens de notre première proposition. En effet durant toutes les étapes de la recherche, nous pouvons constater que les compétences des deux méthodes se sont avérées importantes pour la gestion efficace de l'infertilité. L'hystérocoelioscopie s'est montrée plus sensible dans le diagnostic des pathologies Intrauterines, tubaires et ovariennes, par contre la biopsie de l'endomètre s'est révélée plus déterminante dans l'exploration des pathologies de l'endomètre.

La biopsie de l'endomètre reste à ce jour l'examen de choix dans l'exploration fonctionnelle de la muqueuse utérine, elle précise à un jour près la date exacte d'un cycle menstruel régulier ce qui lui permet de mettre le diagnostic sur un endomètre sécrétoire atypique s'exprimant soit par un taux de progestérone inadéquat : tardif, insuffisant ou précocement arrêté, soit par un taux d'œstrogènes insuffisant pour préparer l'endomètre et

pour agir de façon synchrone avec la progestérone ou bien un taux d'œstrogène excessif pour un taux de progestérone normal. L'association des deux méthodes permet de retrouver plus de causes et de gagner plus de temps dans la prise en charge de l'infertilité féminine qu'une seule méthode prise individuellement.

En guise de conclusion, nous pouvons prétendre que l'hystéroscopie devrait rester la méthode de première intention dans l'exploration de l'infertilité féminine. Elle permet de visualiser les anomalies Intrautérines. Son diagnostic est primordial afin d'améliorer le pronostic de l'infertilité. Même si elle est considérée actuellement comme « Gold Standard » procédure, nous pensons qu'elle ne devrait pas remplacer la biopsie de l'endomètre. Les deux méthodes sont complémentaires et doivent être systématiquement couplées.

L'infertilité féminine est un domaine qui justifie la plus grande attention, ne serait-ce que du fait de sa forte prévalence dans la population. Ce domaine de recherche est par nature multidisciplinaire. Les questions qu'il soulève sont en évolution constante. Notre travail de recherche nous a permis de mettre de la lumière sur de nombreux critères, cependant des connaissances nouvelles doivent être apportées ultérieurement et qui feront l'objet de nouvelles recherches concernant les aspects histopathologiques de l'endomètre : Datation de l'endomètre à différentes phases du cycle, essentiellement en phase sécrétoire ; corrélation de l'endomètre dysfonctionnel avec les dosages hormonaux plasmatiques. Mise en évidence des récepteurs de la progestérone et des œstrogènes par immunohistochimie au cours des biopsies de l'endomètre à différentes phases du cycle et l'étude des facteurs intervenant au cours de l'implantation au moment de la fenêtre implantatoire.

Enfin, l'administration nouvelle de notre méthodologie de recherche auprès d'un échantillon plus étendu permettrait de mener des analyses statistiques (analyses de corrélations) plus concluantes. Un nombre plus élevé de réponses au questionnaire permettrait de mener des analyses plus précises et supporterait la possibilité de généraliser les résultats ainsi trouvés.

| <i>Recherche Bibliographique</i> | |
|--|---|
| <i>Thèse : La biopsie de l'endomètre couplée à l'hystéro-laparoscopie dans le l'évaluation de l'infertilité féminine : étude prospective.</i> | |
| Articles | 130 articles : de 1983 à 2015 (70% datent des 10 dernières années et 35% des 05 dernières années) |
| Mémoires et Thèses | 03 mémoires et thèses : de 2003 à 2013 |
| Livres | 25 livres : de 1974 à 2014 (55% datent des 10 dernières années) |

Références bibliographiques

- Aboubakr M.E , Gamal I A E. Endometrial Receptivity. Middle East Fertility Society,2004; 9: 10-24.
- Agostini A,Franchi F, Bretelle F et al .Place de l'hystérocopie diagnostique dans le bilan de l'infertilité .Encyclopédie Médico-Chirurgicale ,2005 ;739-A-22.
- Agostini A , Cravello L, Rojat-Habib MC et al . Évaluation de deux méthodes de prélèvement endométriale au cours de l'hystérocopie diagnostique. Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction,1999 ; 28 :433-437.
- Agoda-Koussema LK, Adjenou K, Sonhaye Let al. Apport de l'hystérosalpingographie (HSG) et de l'échographie pelvienne sus-pubienne dans le bilan d'infertilité chez la femme à Lomé, Journal Africain d'Imagerie Médicale, 2011 ; 3 : 61-68.
- Ait Benkaddour Y, Gervaise A. et Fernandez H. Exploration de la cavité utérine dans le bilan d'infertilité: Quel examen choisir? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2010 ;39 :606-613.
- Allam IS, Rashed AM, Sweedan KH et al . Role of Hysteroscopy in the Evaluation of Tubal Patency in Infertile Women. Middle East Fertility Society Journal, 2014; 19: 215-220.
- Ali O, Hakimi I, Chanana A et al . Grossesse sur utérus cloisonné menée à terme : A propos d'un cas avec revue de littérature . Pan Afr Med J, 2015; 22: 219.
- Antoine JM , Hydrosalpinx et AMP. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale,2007.
- Audebert A. Faut-il explorer l'endomètre dans le cadre d'une infécondité? Comment? Revue JTA, 2001 ; 1-11.
- ArdaensY, Guérin B, Coquel PH . Echographie en pratique gynécologique .Edition :Masson ,2007 ; 91P
- Ba SD, Badiane M, Ba A et al. La salpingographie sélective dans le traitement des infertilités par obstacle tubaire proximal : à propos de 122 cas traités à Dakar. Cahiers Santé, 1999 ; 9 : 81-83.
- Baird DT, Collins J et al . Fertility and ageing .H um Reprod Update ,2005 ; 11: 261-76.
- Bajekal N, Li TC. Fibroids, Infertility and Pregnancy Wastage. Human Reproduction Update, 2000; 6: 614-620.

Références bibliographiques

- Barillier H. La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France. Pharmaceutical Sciences. Université de Caen, 2007.
- Barati M, Zargar M, Masihi S et al . Office Hysteroscopy in Infertility. International Journal of Fertility and Sterility,2009; 3: 17-20.
- Bazot M, Robert Y et al . Pathologie fonctionnelle de l’ovaire. J Radiol ,2000 ; 81 :1801-1818 .
- Bazot M , Dechoux-Vodovar S, Morel A et al .Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. EMC – Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire 2014;9(4): Article 34-600-A-10.
- Bekaisch-Allart J, Zilberman S, Castaing N et al. Endomètre et implantation: l’endométrite existe-t-elle en infertilité? Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale ,2007 ; 98P -99P .
- Belley Priso E, Tchente Nguetack C, et al . L’infertilité féminine a l’Hôpital Général de Douala : aspects épidémiologiques et radiologiques (à propos de 658 cas). J Afr Imag Méd ,2015; 2 : 16-23.
- Bendifallah M, Even Silberstein JM, Fernandez H. Malformations utérovaginales et fertilité. Encyclopédie Médico-Chirurgicale .Gynécologie ,2015;10(2): 739-A-20.
- Bendifallah S, Faivre E, Legendre G et al . Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patients with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study. J Minim Invasive Gynecol ,2013; 20: 178-84.
- Bergeron C. Exploration histocytologique de l’endomètre .Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie , 2006 ;148-A-20.
- Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. Am J Surg Pathol ,1999; 23: 1102-8.
- Bergeron C. Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antioestrogènes. Encyclopédie Médico-Chirurgicales .Gynécologie , 2002 ; 30 (12) :933-937

Références bibliographiques

- Biaou O, Adisso S, Hounsossou H et al. Apport de l'échographie ovarienne dans l'exploration de l'infertilité féminine au Bénin. Revue CAMES-Série A, 2008 ; 6 : 15-20.
- Biron D . Traitement des saignements utérins dysfonctionnels .Les pages bleu, Québec Pharmacie ,2006 ; 53(4) : 205-214.
- Blondel M, Lejeune V. Gynécologie obstétrique et soins infirmiers. Edition : Lammare ,2008 ; 64P.
- Bocoum M. Le drame de l'infertilité en Afrique subsaharienne .Journal : Enquête ,2013.
<http://www.enquetepius.com/content/le-drame-de-l%E2%80%99infertilit%C3%A9-en-afrique-subsaharienne-15-%C3%A0-30-des-couples-touch%C3%A9s>
- Boomsma CM, Kavelaars A, Eijkemans MJC et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF Hum Reprod 2009 ; 24 : 1427-1435 .
- Boudhraa K, Jellouli MA, Kassaoui O et al . Intérêt de l'hystérocopie et de la cœlioscopie dans la prise en charge du couple infertile : à propos de 200 cas. La Lettre du Gynécologue, 2008 ; 334.
- Bourgain C. Apport de la biopsie d'endomètre dans l'évaluation de la réceptivité utérine. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2004 ;33 :2S13-2S17.
- Bory JP . Pas de consensus actuellement .Gynécologie obstétrique fertilité ,2000 ;28 :256-257.
- Brun JL , Botolahy ZA, Benjoar M et al . Adénomyose : diagnostic.Encyclopédie Médico-Chirurgicale .Gynécologie ,2014 ;9 :150 -A -20 .
- Brun JL, Cortez A, Donnadiou AC et al .Pathologie tumorale endométriale bénigne et lésions frontières .Encyclopédie Médico-Chirurgicale .Gynécologie ,2010 ; 610-A-10.
- Brun JL, Descat E, Boubli B et al. Les hyperplasies de l'endomètre ,2006 ; 35 :542-550 .
- Burkitt HG, Stevens A, Lowe JS et al . Wheater, Anatomie pathologique . Edition: Arnette , 2004; 200P.
- Buzot M, Robert Y, Mestdagh PH et al . Pathologie fonctionnelle de l'ovaire . Journal de radiologie ,2000 ; 81: 1801-1818 .

Références bibliographiques

- Brzakowski M et al . Epidémiologie du couple infertile. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction , 2009 ; 1(38) : 3-7.
- Carneiro MM. Wat Is the Role of Hysteroscopic Surgery in the Management of Female Infertility? A Review of the Literature. Surgery Research and Practice,2014; 1 :2-6.
- Catala M . Embryologie, Développement précoce chez l'humain .Edition :Masson ,2006 ;80P-83P
- Chalal N et Demmouche A .Profil épidémiologique des fibromes utérins dans la région de Sidi Bel Abbès ,Algérie . Pan Afr Med J, 2013; 15: 7.
- Chanoufi MB, Chelli D, Ghaffari C et al . Les synéchies utérines : résultats après traitement hystéroscopique à propos de 127 cas. La Lettre du Gynécologue,2006 ; 310 .
- Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al . Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. Hum Reprod ,2005; 20: 1386-1389.
- Confort A , Alviggi C, Mollo A et al . The management of Asherman syndrome: a review of literature. Reproductive Biology and Endocrinology,2013;11:118
- Coussieu C. Exploration de la fonction de reproduction .Cahier de formation ,biologie médicale ,2004 ;30.
- Copin H , Devaux A , Brasseur F et al . Comment améliorer l'implantation?JTA ,2011.
- Davitian C, Ducarme G, Dauphin H et al .Hystérocopie opératoire : matériels et méthodes . Encyclopédie Médico-Chirurgicale ,2006 ;72-A-30.
- De brux J .Histopathologie gynécologique . Edition :Masson ,1982 ;172P.
- De Mouzon. Epidémiologie de l'infertilité. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain,2011 ; 123-129PP
- De Souza NM, Brosens JJ, Schwieso JE et al .The potential value of magnetic resonance imaging in infertility Clin Radiol ,1995 ;50 : 75-9.
- De Tourris H,Magnin G,Pierre F. Gynécologie et Obstétrique .Edition :Masson ,2000 ; 152P

Références bibliographiques

- Dimassi k, Gharsa A, Chanoufi MB et al . Résultats de la plastie tubaire: étude tunisienne.
The Pan African Medical Journal , 2014;18:58.
- Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* ,2012 ;39(4):551-66.
- Dupré JP. Cytologie gynécologique .Edition : Flammarion,1974 ;254P .
- Elbareg AM, Elmahashi MO, Essadi FM. Evaluation of Intrauterine Pathology: Efficacy of Diagnostic Hysteroscopy in Comparaison to Histopathological Examination. *Reproductive System & Sexual Disorders* , 2015 ; 4 : 149.
- Elbahraoui H, Elmazghi A , Bouziane H et al . Endométrite tuberculeuse post-ménopausique simulant un cancer de l'endomètre: à propos d'un cas . *Pan African Medical Journal* , 2012; 11:7 .
- Encha F, Escudier E .Embryologie humaine .Edition :Masson ,2008 ; 119P .
- Faye Dieme M, Moreira P, Cisse M et al. Apport de l'hystérosonographie dans le bilan de l'infertilité féminine. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*, 2008 3 : 15-26.
- Fogang K -J J . Ifertilité tubaire thérapeutique de la coeliochirurgie dans le service de chirurgie. Thèse de Doctorat en Médecine,2013 ; 24P -25P.
- Frischknecht F, Brühwiler H . Endométrite /endomyométrite . *Forum Med Suisse* 2008;8:471–474 .
- Gandji S, Adisso S , Atrévi N et al . Diagnostic des lésions étiologiques de l'infertilité secondaire à Cotonou : rôle de l'hystérosalpingographie et de l'échographie pelvienne. *Journal of Applied Biosciences*, 2013 ; 68:5349 – 5355
- Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K,et al . Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases. *Human Reprod* ,1998; 13: 2751-5.
- Girish CJ , Manjunath ML . Morphological Patterns of Endometrium in Infertile Woman :A Prospective Study. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2011; 2 :512-520.

Références bibliographiques

- Godinjak Z, Idrizbegovic E. Should Diagnostic Hysteroscopy Be a Routine Procedure during Diagnostic Laparoscopy in Infertile Women? *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2008; 8: 44-47.
- Graesslin O, Quéreux C, Charles C et al. Conduite à tenir devant une suspicion de salpingite. Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale, 2007.
- Graesslin O, Derniaux E. Hémorragies utérines fonctionnelles ou ménorragies idiopathiques. Traitement médical : modalités, efficacité, complications. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2008 ; 37: S384 - S 397.
- Hammami B, Kammoun MF, Ghorbal H, et al. Tuberculose génitale de la femme dans le sud tunisien (à propos de 22 cas). *La lettre du gynécologue*, 2005 ;13.
- Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*, 2010 ;53:429-38.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 2006 Feb;27:17-46.
- Jayi S, Bouguern H, Fatemi H et al. La métaplasie ostéoides de l'endomètre après une grossesse à terme: à propos d'un cas rare. *Pan African Medical Journal*, 2013; 15:14.
- Jean M, Petit L. Le couple face à l'infertilité. Edition Albin Michel, 2013, 201P.
- Kamina P, Demondion X, Richer JP et al. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Gynécologie*, 2003: 28.
- Kamina P. Anatomie clinique. Organes urinaires et génitaux Pelvis –Coupe du tronc. Edition : Maloine, 2011 ; 210P, 229P.
- Kehila M, Ben Hmid R, Ben Khedher S et al. Concordance et apports de l'hystérosalpingographie et de la coelioscopie dans l'exploration tubaire et pelvienne en cas d'infertilité. *Pan African Medical Journal*, 2014; 17: 126.
- Kinda B, Ouédraogo C, Ouagré E et al. Localisation atypique de myomes en peropératoire : à propos de deux cas dont un dans un contexte d'urgence. *Pan Afr Med J*, 2015; 22: 79.

Références bibliographiques

- Khrouf M , Morel O, Hafiz A et al . Evaluation of the Rabbit as Experimental Model for Human Uterine Synechia. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 2012 ; 5 :175-180.
- Kierszenbaum A L. *Histologie et biologie cellulaire, Introduction à l'anatomie pathologique*. Edition : de boeck, 2006 ; 572-579 P.
- Kolankaya A, Arici A. Myomas and Assisted Reproductive Technologies: When and How to Act? *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*, 2006; 33: 145-152.
- Kouamé N, N'goan-Domoua AM, Konan N et al. Apport de l'échographie transvaginale dans la recherche étiologique de l'infertilité féminine à Abidjan (Côte d'Ivoire). *African Journal of Reproductive Health* ,2012 ; 16, 43-49.
- Kuçuk T , Safali M. "Chromohysteroscopy" for Evaluation of Endometrium in Recurrent in Vitro Fertilization Failure. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2008; 25:79-82.
- Kuhnel W. *Atlas de poche d'histologie* .Edition :Flammarion,1995 ; 396P ,398P.
- Kumar S, Awasthi RT , Gokhale N. Assessment of Uterine Factor in Infertile Women: Hysterosal-Pingography vs Hysteroscopy. *Medical Journal Armed Forces India*,2004 ; 60 : 39-41.
- Laabadi K, Fdili Alaoui FZ, Jayi S et al. Endométrite tuberculeuse :à propos d'un cas et revue de littérature . *Pan Afr Med J* , 2013; 16: 94.
- Lansac J, Body G ,Magnin G.La protique chirurgicale en gynécologie –obtétrique .Edition : Masson ,2004 ;258P 259P.
- Lefebvre P. Différences entre la progestérone et les progestatifs . *La Lettre du Gynécologue* , 2010 ; 350 .
- Llorca FP. Pathologie du corps utérin , endomètre et hormones .*Bulletin de la division Francaise de L' AIP N°38* ,2003 .
- Lemercier E, Genevois A, Dacher JN et al. L'endomètre: Quelle imagerie ? *Journal de Radiologie*, 2000; 81: 1845-1855.

Références bibliographiques

- Macer M L, Taylor HS, Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*,2012 ; 39: 535–549.
- Machhal M, Ben Aoun J ,Hcini N et al .Exploration de l'infertilité :corrélation hystérographie hystérocopie .*Journal de la Société Tunisienne des Sciences Médicales* ,2012,90 :452-457.
- Mai AH et Demmouche A. Impact of the Uterine Fibroids on the Feminine Infertility at the level of the Maternity of Sidi Bel Abbés (West Algeria). *Obstetrics & Gynecology: An International Journal* ,2015 ; ID 900031 .
- Maitrot L et Christin-Maitre S.Méthodes d'explorations de la fonction ovarienne. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale , Endocrinologie –Nutrition* , 2008 ;1(12) : 10-027-B-10.
- Maubon A, Pouquet M, Piver P et al . Imagerie de l'infertilité féminine. *Journal de Radiologie*,2008 ; 89 :172-84.
- Marchal G. Connaissance du corps humain .Edition :Epigones,2004 ;334P-336P.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T et al . National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*, 2012;9.
- Mechhal M, Ben Aoun J, Hcini N et al. Exploration de l'infertilité: Corrélation hystérographie hystérocopie. *Tunisie Médicale*, 2012 ; 90 : 452-457.
- Meken J, Trussell J, Larsen U .Age and infertility .*Science* ,1989; 233: 1389-94.
- Merviel P, Lourdel E, Delaby B et al. Pour ou contre la pratique systématique d'une coelioscopie dans le bilan d'une infertilité ? *La Lettre du Gynécologue* ,2006 ; 308-309
- Mescher AL .*Histologie Fondamentale De Junqueira .Texte et Atlas* .Edition : Piccin ,2012 ;397P 401P 402P 403P .
- Micallef CM, Munier E et Cellier C et al. Observer la fertilité féminine étude de faisabilité. L'Observatoire Régional de la Santé Rhône-Alpes,2014 , 2 -37 .
- Moghadam DA , Delpisheh A. and Khosravi A. Epidemiology of Female Infertility; A Review of Literature. *Biosciences Biotechnology Research ASIA*,2013; 10: 559-567.

Références bibliographiques

- Molenda HA, Kilts CP, Allen RL et al. Nuclear receptor coactivator function in reproductive physiology and behavior. *Biol Reprod*, 2003 ;69:1449-57
- Moresi C. Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine. Thèse pour l'obtention d'un diplôme d'état de docteur en pharmacie ,2013 ; 4P.
- Nisa Z. The Value of Endometrial Biopsy in Infertility. *Journal Of Pakistan Médical Association (JPMA)* ,1983 ; 304-305.
- Nisolle M, Jadoul P. Les troubles menstruels .*Louvan med* .117 :S301-S307,1998.
- Nguyen S, Bourouina R .Manuel d'anatomie et de physiologie .Edition : Lammare ,2008 ;345P -346P- 347 P
- Ohannessian A,Gamerre M ,Agostini A . Epidémiologie de la fertilité .Encyclopédie Médico- Chirurgicale,Gynécologie , 2014 ;9(2) :738-C-10.
- Ohannessian A, Marcelli M , Crochet P et al. Hystérocopie diagnostique .Encyclopédie Médico- Chirurgicale,Gynécologie , 2015 ;10(1) :72-A-10.
- Oliveira FG,Abdlmassih VG, Diamond MP et al .Impac of subserosal and intramal utérine fibroids that do not istort the endométrial cavity on the outcome of in vitro fertilization – intracytoplasic sperm injection .*Fertil Steril* ,2004 ;81 :582-27.
- Ouadah-Bedidi Z , Vallin J . Différences socioéconomiques de fécondité en Algérie, le poids de l'âge au premier mariage. Apport des données individuelles du recensement de 1998 . XXXVII IUSSP International Population Conference, 2013 .
- O'Rahilly R . Prenatal human development . Biology of utérus . New York : Plenum Press,1989.
- Pasquier D, Bettencourt-Pires M A et Bernard P. L'endomètre postménopausique, son vieillissement normal et pathologique. *mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* ,2010 ; 12 : 273-84.
- Perrier d'Hautervive S et al . La fenetre implatatoire , *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ,2002;31: 440-445.
- Philippe C, Charpin E. Pathologie gynécologique et obstétrical. Edition : Masson,1992 ; 87.

Références bibliographiques

- Phillips CH , Benson CB, Ginsburg ES, et al . Comparaison of Uterine and Tubal Pathology by Transvaginal Sonography, Hysterosalpingography, and Hysteroscopy in Female Patients with Infertility. *Fertility Research and Practice*, 2015; 1: 1-6.
- Piette C , de Mouzon J et al . In vitro- fertilization : influence of women's age on pregnancy rates .*Hum Reprod* ,1990 ; 5 :56- 9.
- Pintiaux A. Développement en Contraception d'un Modulateur Sélectif du Récepteur de la Progestérone : le VA2914 .Thèse de Doctorat en Sciences Médicales ,2007 ; 37P.
- Poirier J, Catala M, Poirier I et al . Lecons D'embryologie humaine .Edition :Maloine ,2005 ;19P- 21P .
- Porcu G, Déchaud H , Hédon B . Réceptivité utérine et implanation embryonnaire : apport de l'échographie et du doppler dans leur évaluation en fécondation in vitro .Revue de littérature et mise au point .*Encyclopédie Médico-Chirurgicales .Gynécologie* ,2007 :739-A-23 .
- Ramé A, Théron S. Anatomie et physiologie .Edition : Masson,2006 ;278P.
- Ravelosoa E, Randrianantoanina F, Rakotosalama D, et al. La tuberculose génitale chez la femme : à propos de 11 cas suivis à Antananarivo Madagascar: Courte note clinique ,2006 : 2902.
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG et al . Relationship between Endometrial Thickness and Embryo Implantation, Based on 1,294 Cycles of in Vitro Fertilization with Transfer of Two Blastocyst-Stage Embryos.*Fertility and Sterility*,2007; 87: 53-59.
- Rihaoui S , Bessueille E, Anahory T. Menstruations normales .*Encyclopédie Médico-Chirurgicales .Gynécologie* ,2007 :35-A-10 .
- Robert Y , Bazot M .Imagerie des méno-métrorragies .*JRadiol*,2008 ;89 :115-33.
- Ross et Wilson .Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Edition : Masson, 2011 : 468P.
- Roy C, Charton J, Nahum H et al .Traité d'imagerie médicale .Appareil génital féminin .Edition : Lavoisier, 2014 ; 124P- 125P.

Références bibliographiques

- Sahmay S, Oral E , Saridogan E et al . Endometrial Biopsy Finding in Infertility: Analysis of 12,949 Cases. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*,1995; 40:316-321.
- Sahu L , Tempe A. and Gupta S. Hysteroscopic Evaluation in Infertile Patients: A Prospective Study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 2012 1: 37-41.
- Sando Z , Fouogue JT, Fouélifack FY et al. Indications et aspects histopa-thologiques des biopsies de l'endomètre à l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé (Cameroun). *African Journal of Pathology and Microbiology*, 2013; 2, Article ID: 235694
- Sankandé B, Lankoandé J, Ouattara T et al. Les biopsies de l'endomètre au centre hospitalier national Yalgaddo Ouedraogo de Ouagadougou (Burkina-Faso) Principales indications et aspects histologiques. *Médecine d'Afrique Noire*, 1998 ; 45 : 118-121.
- Schaffler A et Menche N . *Anatomie physiologie biologie* .Edition :Maloine ,2004 ;389P-391 P .
- Schwartz D . The concept of fecundability in the etiologique ,diagnostic and therapeutic approach to infertility . *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ,1980;9: 607-12.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ et al . *International histological classifications and typing of female genital tract tumors*. New York: Springer-Verlag, 1994.
- Sherwood L. *Physiologie humaine* .Edition :de boeck ,2006 ;604P,605P ,609P
- Siam S. Role of Office Hysteroscopy in the Evaluation of Infertile Women after Controlled Ovarian Stimulation Intra Uterine Insemination Failure. *Middle East Fertility Journal*, 2014; 19:239-242.
- Silberstein T, Saphier O, Van Voorhis BJ et al . Endometrial Polyps in Reproductive-Age Fertile and Infertile Women. *The Israel Medical Association Journal*, 2006; 8: 192-195.

Références bibliographiques

- Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R et al . The Human Endometrium as a Fertility-Determining Factor. *Human Reproduction Update*, 2006 ;12 :617-630.
- Stevens A, Low JS, . Anatomie pathologique générale et spéciale .Edition : de boeck, 1997 ; 372P.
- Stevens A, Low JS, Yong B. Anatomie Pathologique ,Atlas de Wheater .Edition : de boeck , 2004; 205P.
- Stevens A, Lowe J. Anatomie pathologique générale et spéciale .Edition : de boeck ,2001 ;370P .
- Stevens A et Lowe J .Histologie humaine .Edition :Elsevier ,2006 ;383P
- Tannys D , Vause R , Ottawa A P et al. Déclenchement de l'ovulation en présence du syndrome des ovaires polykystiques . *JOGC MAI* ,2010.
- Thomassin-Naggara I,Dubernard G, Lafont C et al .Imagerie de l'infection pelvienne .Encyclopédie Médico-Chirurgicale .Journal de radiologie,2008 ; 89 : 134-141
- Torre A,Pouly JL , Wainer B .Bilan anatomique de la femme du couple infécond .*J Gynécol Obstet Biol Reprod* ,2010 ; 39 : S34-44.
- Tortora GJ,Grabowski SR .Biologie humaine .Edition :Seventh,1995 ; 349P.
- Tortora GJ et Derrickson .Principes d'anatomie et de physiologie . Edition : de boeck, 2010 ; 1171 P,1173P, 1181 P .
- Traore S. Corrélation test post-coital et spermogramme dans l'exploration du couple infertile au centre de santé de référence de la commune I du district de BAMAKO .Thèse de doctorat en médecine ,2003.
- Trévoux R, Bernard P, Brun JL et al .L'endomètre présent et avenir .Edition : John Libbey Eurotext ,2009 ; 12P.
- Ulfig N.Précis d'histologie .Edition :Maloine ,2006 ; 206P -211P .
- Van Mourik MSM, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment *J Leukoc Biol* 2009 ; 85 : 4-19.

Références bibliographiques

Viala-Trentini M, Maubon A, Filhastre M et al. Imagerie de l'hypofertilité de la femme.

Radiologie et Imagerie Médicale :Génito-Urinaire –Gynéco-Obstétricale –Mammaire ,2006 ;34-620-E-10.

Wasiu Eniola O, Adebayo Adetola A , Taiwo Abayomi B. A Review of Female Infertility; Important Etiological Factors and Management. Journal of Microbiology and Biotechnology Research, 2012; 2:379-385.

Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58:2.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie humaine ,Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme .Edition :Maloine ,2004;658P ,662P,664P.

Yong B ,Lowe SJ ,Stevens A et al .Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater .Edition : de boeck , 2008 .

Zhioua A , Elloumi H et Fourati S. Analyse morphométrique de l'endomètre humain en période d'implantation. Étude en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2012 ; 41 :235-242.

Rédaction nationale . La stérilité, un malheur pour le couple. Journal Liberté (quotidien d'information),2010 .<http://www.liberte-algerie.com/actualite/la-sterilite-un-malheur-pour-le-couple-80163>

Pathologie bénigne de l'endomètre Gynécologie. Elsevier, Masson, SAS, 2012; 8: 109-118.

AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of

Endometrial Polyps The Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2012; 19, 3-10.

ANNEXES

ANNEXE 1

Questionnaire

1. Questions adressées à la patiente avant l'hystérocoelioscopie (les renseignements cliniques)

Nom :

Penonm :

Age :

Le motif de consultation :

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Troubles du cycle | <input type="checkbox"/> |
| Infertilité | <input type="checkbox"/> |
| Avortements à répétitions | <input type="checkbox"/> |

Le type de l'infertilité :

| | |
|------------|--------------------------|
| Primaire | <input type="checkbox"/> |
| Secondaire | <input type="checkbox"/> |

La durée de l'infertilité :

Les antécédents gynécologiques

| | |
|----------------------|--------------------------|
| Infections génitales | <input type="checkbox"/> |
| Tuberculose génitale | <input type="checkbox"/> |
| Chirurgie | <input type="checkbox"/> |
| Curetage | <input type="checkbox"/> |

Les explorations effectuées avant l'hystérocoelioscopie :

-Imagerie :

-Bilans hormonaux effectuées :

| | |
|--------------|--------------------------|
| FSH | <input type="checkbox"/> |
| LH | <input type="checkbox"/> |
| Œstradiol | <input type="checkbox"/> |
| Progestérone | <input type="checkbox"/> |
| Prolactine | <input type="checkbox"/> |

Traitements hormonaux :

Le jour par rapport au cycle :

2. Conte rendu de l'hystérocoelioscopie

| | | | |
|-------------|---------------|--------------------------|---|
| Utérus : | RAS | <input type="checkbox"/> | |
| | Malformation | <input type="checkbox"/> | |
| Trompes : | Perméables | <input type="checkbox"/> | |
| | Imperméables | <input type="checkbox"/> | |
| | | | Trompe Droite <input type="checkbox"/> |
| | | | Trompe Gauche <input type="checkbox"/> |
| | | | Les deux trompes <input type="checkbox"/> |
| Ovaires : | RAS | <input type="checkbox"/> | |
| | Dystrophiques | <input type="checkbox"/> | Ovaire Droit <input type="checkbox"/> |
| | | | Ovaire Gauche <input type="checkbox"/> |
| Endomètre : | Atrophie | <input type="checkbox"/> | |
| | Hypertrophie | <input type="checkbox"/> | |
| | Hyperplasie | <input type="checkbox"/> | |

3. Particularités du prélèvement

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Représentatif | <input type="checkbox"/> |
| Insuffisant | <input type="checkbox"/> |
| Hémorragique | <input type="checkbox"/> |
| Mauvaise fixation | <input type="checkbox"/> |

ANNEXE 2

Les contenus des bains de l'appareil de déshydratation

| Numéro du bain | Produit | Temps |
|-----------------------|--|--------------|
| 1 | Formol | 1H20 |
| 2 | Alcool 75° | 1H30 |
| 3 | Alcool 95° | 1H30 |
| 4 | Alcool 100° | 2H |
| 5 | Acétone résidu ou évaporation $\leq 0.001\%$ | 1H30 |
| 6 | Acétone résidu ou évaporation $\leq 0.001\%$ | 1H30 |
| 7 | Xylène | 1H |
| 8 | Xylène | 1H |
| 9 | Xylène | 1H |
| 10 | Paraffine | 1H |
| 11 | Paraffine | 1H30 |
| 12 | Paraffine | 1H30 |

ANNEXE 3

Les bains de coloration « Hémtoxyline Eosine »

| Numéro du bain | Produit | Temps |
|-----------------------|----------------------|--------------|
| 1 | Toluène ou xylème | 2 min |
| 2 | Alcool 100° | 2 min |
| 3 | Alcool 95° | 2 min |
| 4 | Alcool 75° | 2 min |
| 5 | Eau | 10 sec |
| 6 | Hémtoxyline Harris | 5 min |
| 7 | Eau | 10 sec |
| 8 | Acide chlorhydrique | 8 sec |
| 9 | Carbonate de lithium | 10 sec |
| 10 | Eau | 10 sec |
| 11 | Alcool 95° | 1 min |
| 12 | Eosine | 10 sec |
| 13 | Alcool 100° | 2 min |
| 14 | Alcool 100° | 2min |
| 15 | Xylème ou toluène | 2 min |