

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de
Master en Sciences Biologiques

Option : **Biologie et Physiologie de la Reproduction**

Thème

Synthèse bibliographique et étude
rétrospective de l'infertilité féminine

Réalisé par: M^r ABDERRAHIM Karim

Présenté le 30-09-2019 devant le jury composé de :

M^{me} ZERROUKI N

Pr-FSBSA-UMMTO

Présidente

M^{me} BENABDESSELAM R.

Pr-FSBSA-UMMTO

Promotrice

M^{me} GUENDOZI S

MAA-FSBSA-UMMTO

Examinatrice

Année universitaire : 2018/2019

REMERCIEMENTS

A Madame BENABDESSELAM R

Pour avoir accepté de diriger ce mémoire

Pour ses précieux conseils, sa rigueur et sa disponibilité tout au long de ce travail

Pour sa patience infinie et sa confiance

Je vous remercie d'avoir dirigé ce travail et soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance

A Madame ZERROUKI N

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail. Pour les enseignements que vous nous avez prodigués au cours de nos études.

Sincères remerciements.

Aux membres du jury, en l'occurrence ; Mme GUENDOUZI S et Mr KHEDDACHE A

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Pour le temps que chacun des deux a consentis pour participer positivement à notre formation.

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements.

A tous les chercheurs de la vérité ...

SOMMAIRE

Introduction	01
---------------------------	----

PARTIE I: Etude bibliographique

Chapitre I: Rappels anatomo-histo-fonctionnels de l'appareil reproducteur chez la femme

1. Anatomie et structure de l'appareil reproducteur chez la femme	02
1.1. Ovaires	02
1.2. Trompes de Fallope	03
1.3. Utérus	04
1.4. Vagin	06
2. Physiologie de l'appareil reproducteur chez la femme	07
2.1. Ovaire	07
2.1.1. Régulation de la croissance folliculaire	08
2.1.1.1. Croissance folliculaire basale	08
2.1.1.2. Croissance folliculaire régulée	09
2.1.2. Ovulation	09
2.1.3. Corps jaune	10
2.2. Trompes	10
2.3. Utérus	10
2.3.1. Phase proliférative	10
2.3.2. Phase sécrétoire	10
2.3.3. Phase menstruelle	10
2.3.4. Phase régénérative	11

Chapitre II: Infertilité chez la femme

1. Infertilités par troubles de l'ovulation	13
1.1. Dysovulations d'origine centrale	13
1.1.1. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital	13
1.1.2. Hypogonadisme hypogonadotrope acquis	14
1.1.3. Autres causes acquises	14
1.2. Dysovulation d'origine périphérique	15
1.2.1. Ovaires polykystiques	15
1.2.1.1. Physiopathologie	15
1.2.2. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)	16
2. Infertilité d'origine cervicale	17
2.1. Une insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire	17
2.2. La glaire peut être infectée	18
2.3. La glaire, en dehors de toute infection, peut être acide	18
2.4. La glaire peut être hostile	18
3. Infertilité par causes générales	18

3.1. Diabète	18
3.2. Dysthyroïdies	18
3.2.1. Hyperthyroïdies	18
3.2.2. Hypothyroïdies.....	19
3.3. Obésité	19
3.4. Déficits en 21-hydroxylase.....	20
4. Infertilité causée par l'endométriase	21
5. Infertilités par atteintes du tractus génital féminin.....	22
5.1. Malformations utérines.....	22
5.2. Synéchies	23
5.3. Infections	24
6. Facteurs environnementaux et infertilité	25

Chapitre III: Exploration de la femme infertile

1. Interrogatoire	26
1.1. Vie sexuelle du couple.....	26
1.2. Interrogatoire de la femme	26
2. Examen clinique de la femme infertile	28
2.1. Première consultation entre j2 et j5.....	28
2.2. Deuxième consultation entre J13 et J14.....	28
3. Test post-coïtal (Test de Hunher: TH)	29
4. Courbe thermique	29
5. Bilan hormonal féminin	30
6. Echographie	32
7. Hystérosalpingographie	33
8. Hystérocopie	33
9. Sonohystérogographie (ou échographie de contraste)	33

PARTIE II: Etude rétrospective

1. Description de l'étude	36
1.1. Objectif de l'étude.....	36
1.2. Taille de l'échantillon	36
1.2.1. Critères d'inclusion.....	36
1.2.2. Critères d'exclusion	36
2. Résultats et discussion	36
2.1. Répartition des patientes en fonction de l'âge	36
2.2. Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle (IMC)	38
2.3. Répartition des patientes selon le type de l'infertilité.....	40
2.4. Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité	42
2.5. Répartition des patientes selon l'ovulation	43
2.6. Répartition des patientes en fonction de la durée moyenne du cycle menstruel.....	45
2.7. Répartition des patientes selon la présence de dysménorrhée et de dyspareunies.....	46

2.8. Répartition des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux	48
2.9. Répartition des patientes selon les taux d'FSH, LH et E2	53
2.10. Répartition des patientes selon le taux de l'hormone antimüllérienne (AMH).....	55
2.11. Répartition des patientes selon le taux de prolactinémie.....	57
2.12. Répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux	58
2.13. Répartition des patientes selon les résultats des explorations radiologiques	60
2.14. Répartition des patientes selon les résultats de la cœlioscopie.....	64
Conclusion	68
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des tableaux et figures

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur chez la femme.

Figure 2 : Schemas de l'ovaire en coupe transversale (a), image histologique d'un follicule mûr (b)

Figure 3 : Histologie de la trompe utérine

Figure 4 : Représentation schématique de l'utérus

Figure 5 : Histologie utérine

Figure 6 : Coupe histologique au niveau du vagin

Figure 7 : Classification des follicules du stade pré-antral au stade préovulatoire selon l'analyse de Gougeon

Figure 8 : Aspect échographique des ovaires polykystiques

Figure 9 : Étapes de la folliculogenèse et mécanismes de l'insuffisance ovarienne prématurée

Figure 10 : Différentes localisation de l'endométriose

Figure 11 : Localisation de l'adénomyose

Figure 12 : Malformations utérines

Figure 13 : Utérus sain (à gauche), utérus avec synéchies (à droite).

Figure 14 : Courbe thermique

Figure 15 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes en fonction de l'âge

Figure 16 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Figure 17 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon le type de l'infertilité

Figure 18 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la durée de l'infertilité

Figure 19 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon l'ovulation

Figure 20 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la présence de troubles de l'ovulation en fonction de l'âge

Figure 21 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes en fonction de la durée moyenne du cycle menstruel

Figure 22 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la présence de dysménorrhées et de dyspareunies

Figure 23 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux

Figure 24 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la présence d'anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG).

Figure 25 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la répartition des antécédents chirurgicaux

Figure 26 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon les bilans hormonaux FSH LH E2

Figure 27 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH)

Figure 28 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon le dosage de la prolactine

Liste des tableaux et figures

Figure 29 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon le nombre de follicules antraux mis en évidence par échographie

Figure 30 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon les résultats des explorations radiologiques

Figure 31 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon les résultats de la coelioscopie

Liste des tableaux

Tableau 1 : Score d'Insler

Annexe 1 : Répartition des patientes en fonction de l'âge

Annexe 2 : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Annexe 3 : Répartition des patientes selon le type de l'infertilité

Annexe 4 : Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité

Annexe 5 : Répartition des patientes selon l'ovulation fonction de l'âge

Annexe 6 : Répartition des patientes selon la présence de troubles de l'ovulation en menstruel

Annexe 7 : Répartition des patientes en fonction de la durée moyenne du cycle

Annexe 8 : Répartition des patientes selon la présence de dysménorrhées et de dyspareunies

Annexe 9 : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux

Annexe 10 : Répartition des patientes selon la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG).

Annexe 11 : Répartition des patientes selon la répartition des antécédents chirurgicaux

Annexe 12 : Répartition des patientes selon les bilans hormonaux FSH LH E2

Annexe 13 : Répartition des patientes selon le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH)

Annexe 14 : Répartition des patientes selon le dosage de la prolactine

Annexe 15 : Répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux mis en évidence par échographie

Annexe 16 : Répartition des patientes selon les résultats des explorations radiologiques

Annexe 17 : Répartition des patientes selon les résultats de la coelioscopie

Liste des abréviations

AACE: *American Association of clinical endocrinologists*
ACTH: *adrenocorticotropic hormone*
AMH : *anti-mullerian hormone*
AMP : assistance médicale à la procréation
ATA : *American Thyroid Association*
CFA : comptage des follicules antraux
CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français
DHEA : déhydroépiandrostérone
FCS : fausse couche spontanée
FIV: fécondation *in vitro*
GEU: grossesse extra-utérine
GH: *growth hormone*
GnRH : *gonadotropin-releasing hormone*
HAS : Haute Autorité de santé
hCG : *human chorionic gonadotropin*
HCS : hyperplasie congénitale des surrénales
HHC : *hypogonadisme hypogonadotrope congénital*
HSG : hystérosalpingographie
HSO : hyperstimulation ovarienne
HSO : hystérosonographie
IAC : insémination intra-utérine avec spermédu conjoint
IAD : insémination intra-utérine avec donneur
ICSI : *intracytoplasmic sperm injection*
IIU : insémination intra-utérine
IMC : indice de masse corporelle
IO : induction de l'ovulation
IOP : insuffisance ovarienne prématurée
LH: *luteinizing hormone*
LHRH: *luteinizing hormone-releasing hormone*
OMF: ovaire multifolliculaire
OMS : Organisation mondiale de la santé
OPK : ovaire polykystique
PMA : procréation médicalement assistée
SHBG : *sex hormone binding globulin*
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
TG : taux de grossesses
TG : thyroglobuline
TMS: test de migration survie
TPC: test post-coïtal
TPO: thyropéroxydase
TRH: *thyrotrophin releasing hormone*
TSH: *thyroid stimulating hormone*
VEGF: *vascular endothelial growth factor*

Liste des abréviations

Glossaire

Dyspareunie : Ce sont des douleurs déclenchées par les relations sexuelles

Dysménorrhée : Qui signifie douleurs et perturbations liées au flux menstruel.

Fécondité : mesure le nombre d'enfants nés vivants (et l'infécondité l'absence d'enfants), soit au cours d'un intervalle d'âge déterminé (par exemple dans le calcul d'un taux de fécondité par âge), soit pour l'ensemble des âges (par exemple dans l'indice synthétique de fécondité, somme des taux par âge, observés sur une année donnée).

Fécondabilité : est la probabilité de concevoir au cours d'un mois d'exposition au risque (sans protection contraceptive).

Fertilité : mesure l'aptitude à procréer, indépendamment des souhaits des individus.

Fertiloscopie : est une technique récente destinée à l'exploration des structures tubo-ovariennes en cas d'infertilité inexplicée. C'est une technique simple, ambulatoire, permettant de faire des gestes opératoires limités, mais sa place par rapport à la coelioscopie conventionnelle reste à définir.

Hydrosalpinx : Les hydrosalpinx correspondent le plus souvent à une séquelle d'infection, se traduisent par une dilatation ampullaire infundibulaire qui se majore avec la réplétion ; les plis tubaires sont effacés

Hystérocopie : est un examen qui permet de visualiser l'intérieur de l'utérus, grâce à l'introduction d'un hystéroscope (tube muni d'un dispositif optique) dans le vagin puis au travers du col de l'utérus, jusqu'à la cavité utérine.

Hystérosalpingographie : c'est un examen de radiologie qui permet de visualiser l'utérus ainsi que son col et les trompes de Fallope

Infertilité :, est l'incapacité de concevoir ou de procréer, qui peut être temporaire ou définitive.

Risque relatif (RR) : est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre

Salpingectomie : est l'ablation chirurgicale de l'une des trompes de Fallope ou des deux

Salpingite aiguë (SA) : résulte habituellement d'une contamination par voie ascendante à partir d'une endocervicite, et mériterait plutôt l'appellation d'« infection utéroannexielle ».

Glossaire

Introduction

Introduction

L'infertilité est depuis plusieurs années considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 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. Elle est le siège de nombreux enjeux de société, et tout ce qui la concerne est fortement médiatisé, notamment les facteurs favorisant et les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP). Cependant, ses contours restent souvent flous, sa fréquence difficile à mesurer, ses causes nombreuses. Par ailleurs, l'infertilité s'inscrit dans un contexte mondial de diminution des naissances dans lequel il n'est toujours aisé, en ce qui concerne les données démographiques, de séparer l'infertilité involontaire de la diminution volontaire des projets familiaux, mais aussi dans celui de l'augmentation de l'AMP et de l'âge des couples qui cherchent à procréer.

L'infertilité représente donc un problème majeur de santé publique puisque près de 60.000 couples en France consultent chaque année avec un désir de grossesse. La prise en charge de ces couples est souvent multidisciplinaire: médicale, chirurgicale, biologique, psychologique et sociale. Lors de la première consultation du couple, il est indispensable d'interroger chacun des deux membres et de mener un examen clinique rigoureux afin de s'orienter vers une étiologie et d'organiser au mieux les examens complémentaires de première intention. En 2004, un bilan minimal a été défini par le CNGOF (collège national des gynécologues obstétriciens français) comprenant : une évaluation de la fonction spermatique, un contrôle de la perméabilité tubaire et une évaluation de la réserve ovarienne. Selon les premiers résultats de ce bilan, d'autres examens pourront être prescrits afin d'explorer une pathologie suspectée. Une prise en charge rationnelle et adaptée à chaque situation se discute ensuite afin d'offrir au couple les meilleures chances de grossesse tout en évitant la perte de temps et la surmédicalisation (Salama et al., 2011).

L'âge est un facteur très important d'infertilité. En effet, il faut savoir que chez la femme la fertilité chute progressivement avec l'avancée en âge : la probabilité mensuelle pour une femme d'être enceinte est de 25% à 25 ans à chaque cycle, puis de 12% à 30 ans et seulement de 6% à 40 ans (Shwartz, 1981). Mais il existe de nombreuses autres causes d'infertilité: troubles hormonaux, endométriose, dysfonction ovarienne, polypes utérins, obstruction tubaire, obésité, stress...

Ce travail de mémoire se veut une contribution à la compréhension de l'infertilité féminine en confrontant les données de la littérature aux résultats d'une étude rétrospective réalisée sur la base d'archives d'un centre de PMA. Le manuscrit est présenté en deux volets. Le premier, consacré au dossier bibliographique, comprend trois chapitres développant en l'occurrence : les rappels anatomo-histo-fonctionnels de l'appareil reproducteur chez la femme, les principales étiologies de l'infertilité féminine, et enfin les procédés d'exploration de la femme infertile. Le second volet est dédié à une étude rétrospective, réalisée sur la base de 178 dossiers d'infertilité dont 52 où la raison de l'infertilité au sein du couple est strictement féminine. Dans cette étude nous avons essayé de mettre la lumière sur les étiologies de l'infertilité féminine au sein d'une population algérienne, les facteurs interférant avec et l'avenir des couples en PMA.

PARTIE I

Etude bibliographique

Chapitre I

Rappels anatomo-histo- fonctionnels de l'appareil reproducteur chez la femme

L'appareil génital féminin regroupe un ensemble d'organes situés dans la cavité pelvienne : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (organes génitaux internes). Le vagin se poursuit à l'extérieur par le vestibule (où débouchent les glandes muqueuses de Bartholin); la vulve comprend le vestibule, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris (organes génitaux externes) (**Figure 1**).

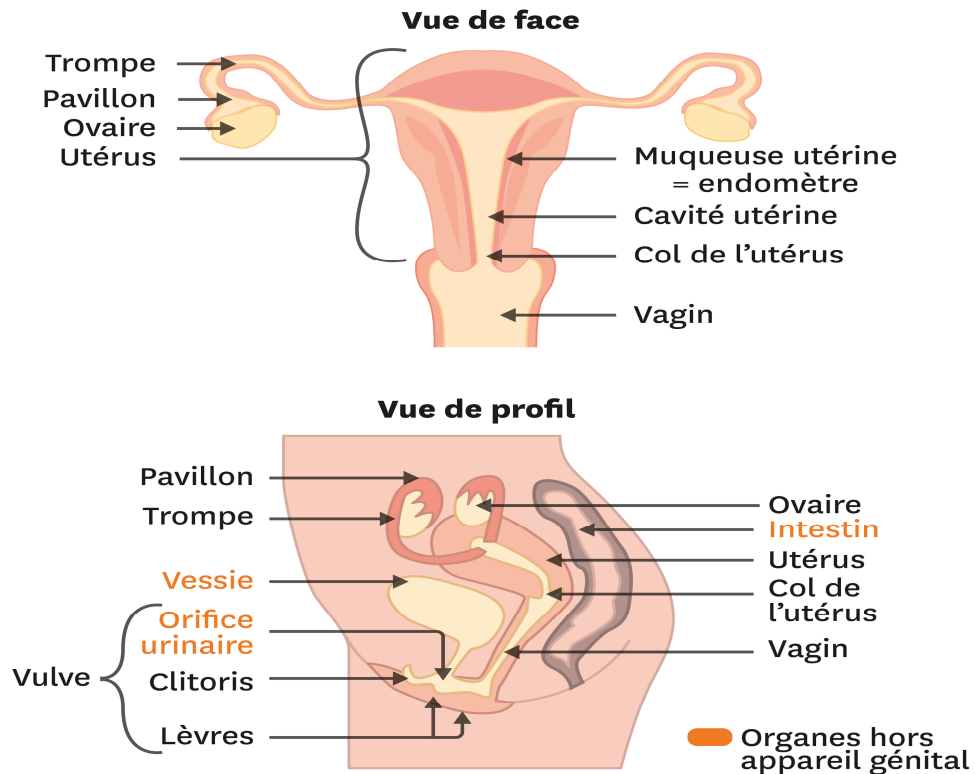


Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur chez la femme.

L'appareil génital féminin assure la reproduction : production des gamètes féminins ou ovules, accueil et acheminement des gamètes masculins ou spermatozoïdes, fécondation de l'ovule, transit et implantation de l'oeuf fécondé, développement de l'embryon puis du fœtus pendant la grossesse et expulsion de ce dernier lors de l'accouchement. En dehors de la grossesse, de la puberté à la ménopause, les organes génitaux sont soumis à des modifications cycliques rythmées par le cycle génital de la femme. Ces phénomènes sont sous le contrôle neuro-hormonal, de l'axe hypothalamo-hypophysaire et ovarien.

1. Anatomie et structure de l'appareil reproducteur chez la femme

1.1. Ovaires

Sous la forme ovale, les ovaires mesurent environ 3,5 x 2 x centimètres. Ils sont situés de chaque côté de l'utérus. Leur forme et leur taille varient au cours de la vie d'une femme. Lisses avant la puberté, ils deviennent légèrement bosselés lors de la période d'activité génitale du fait des nombreuses cicatrices consécutives aux ruptures de follicules ovariens. Après la ménopause, ils redeviennent lisses et s'atrophient.

De point de vue histologique l'ovaire est tapissé par un épithélium cubique simple, prolongation du revêtement épithélial pavimenteux du mésovarium qui permet le passage des vaisseaux et des nerfs dans l'ovaire au niveau du hile ovarien (**Barillier, 2007**)

L'ovaire comprend une zone corticale et une zone médullaire.

- La zone corticale comporte une couche conjonctive dense sous-épithéliale, l'albuginée, qui donne sa teinte blanchâtre à l'ovaire à l'état frais ; sous l'albuginée, les follicules ovariens gamétogènes sont éparpillés dans le stroma (tissu conjonctif particulier à potentialités multiples). Ces follicules contiennent les ovocytes. Dans le stroma, à tout moment, sont observés des follicules à différents stades et également des formes de dégénérescence notamment le corps jaune (c'est le follicule de De Graaf qui, vidé de son contenu suite à l'ovulation, s'affaisse et se plisse ; il fournira à lui seul la progestérone dans la deuxième partie du cycle).
- La zone médullaire (au centre) est formée de tissu conjonctif fibreux dans lequel circulent les vaisseaux sanguins, tels que les artères spirales, appelées artères hélicines, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs. La zone périphérique de la médullaire est formée d'un tissu conjonctif plus lâche qui lui permet de « suivre » les déformations du stroma par les organites qu'il contient (**Figure 2 ; Barillier, 2007**).

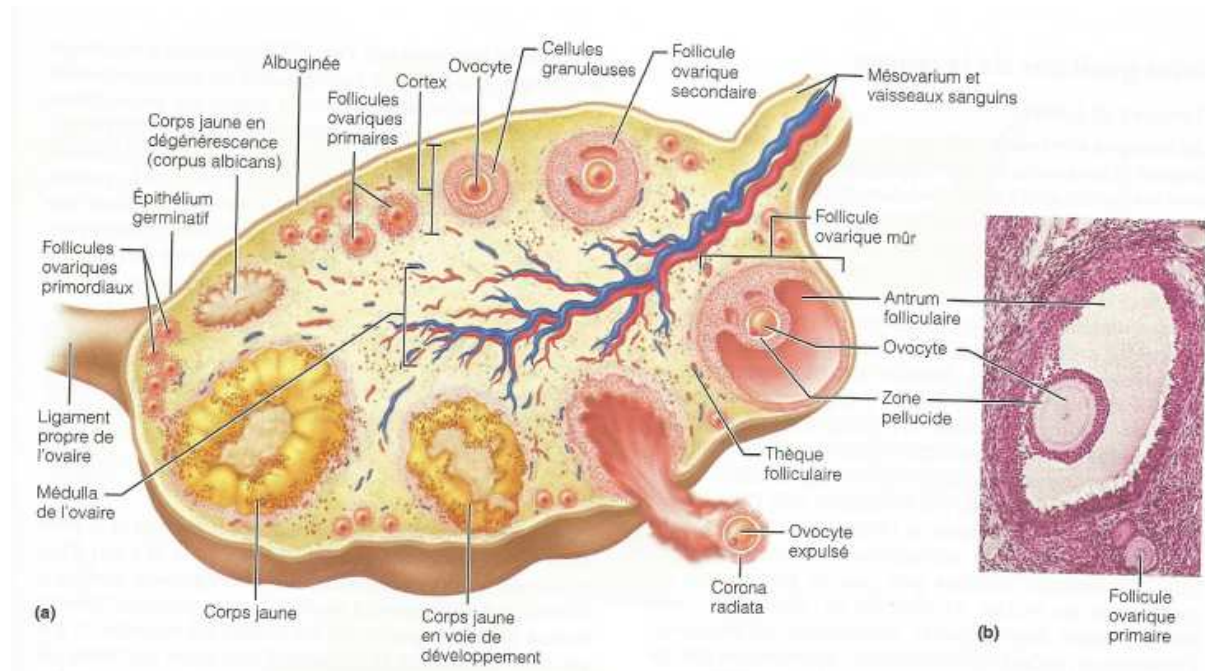


Figure 2 : Schemas de l'ovaire en coupe transversale (a), image histologique d'un follicule mûr (b)(**Barillier, 2007**).

1.2. Trompes de Fallope

Les trompes utérines appelées aussi trompes de Fallope constituent la portion initiale des voies génitales chez la femme, s'étendent de chaque côté de l'extrémité supérieure du corps de l'utérus à la paroi latérale du pelvis, et sont enfermées dans le bord supérieur du mesosalpinx, portion des ligaments larges. Comme les ovaires sont suspendus à la face postérieure des ligaments larges, les trompes utérines passent au-dessus et se terminent latéralement face aux ovaires (**Drake et al., 2006**). Les trompes utérines sont des conduits musculo-membraneux mesurant 12 cm de longueur. Quatre régions peuvent être distinguées au

niveau des trompes utérines, de l'extrémité vers l'utérus : le pavillon de la trompe, l'ampoule tubaire, l'isthme tubaire et le segment intra-mural situé dans l'épaisseur de la paroi utérine (Tachdjian et al., 2016), la vascularisation se fait à partir des artères utérines et ovariennes (Bones et al., 2015).

Les trompes utérines comportent trois tuniques cellulaires, la muqueuse, la musculuse et la séreuse. La muqueuse de la trompe est formée d'un épithélium prismatique simple avec des cellules à cils vibratiles et des cellules sécrétrices, et d'un chorion contenant des cellules musculaires lisses, des capillaires sanguins et des terminaisons nerveuses. La tunique musculuse est formée de muscle lisse organisée en deux couches circulaires et longitudinales. L'extrémité libre de la trompe, le pavillon, possède une frange faite de prolongements digitiformes. La paroi de l'ampoule tubaire comprend une muqueuse, qui forme de nombreux replis, une musculuse et une séreuse. Au niveau de l'isthme tubaire, la lumière de la trompe utérine se rétrécit progressivement et les plis de la muqueuse se raréfient (Figure 3) (Tachdjian et al., 2016).

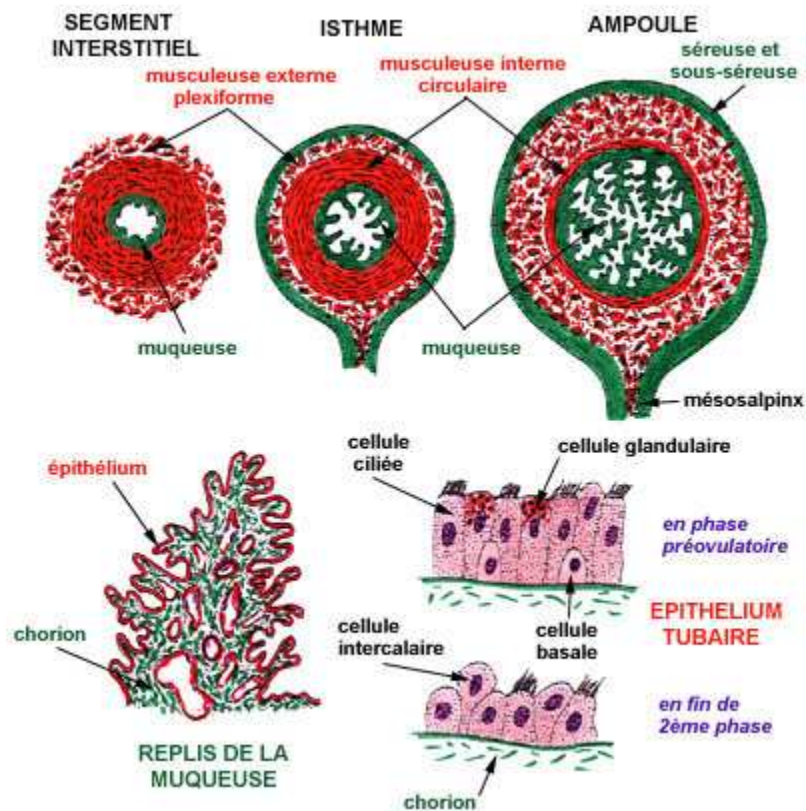


Figure 3 : Histologie de la trompe utérine (Tachdjian et al., 2016).

1.3. Utérus

L'utérus est un organe pelvien situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière. C'est un organe musculaire, creux, impair, médian, mesurant en moyenne 7 cm de long et 4 cm de large. L'utérus comporte une portion dilatée, appelée corps utérin, dont la partie supérieure forme le fond utérin, et une partie cylindrique appelée isthme utérin en continuité avec le col utérin qui s'ouvre dans le vagin (Figure 4 ; Tachdjian et al., 2016).

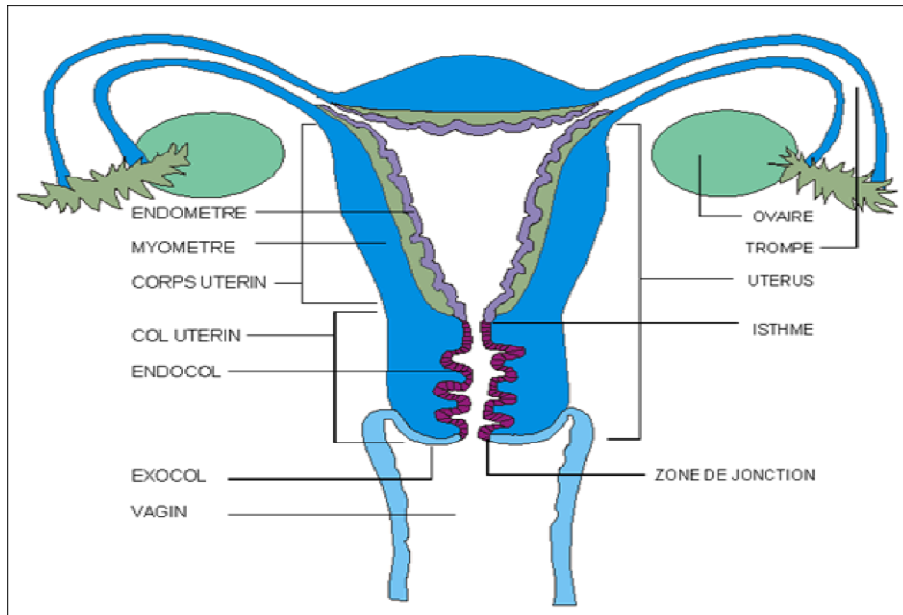


Figure 4 : Representation schematique de l'uterus (Tachdjian et al., 2016).

L'utérus comprend 3 tuniques organisées concentriquement de la lumière vers la périphérie (Figure 5) :

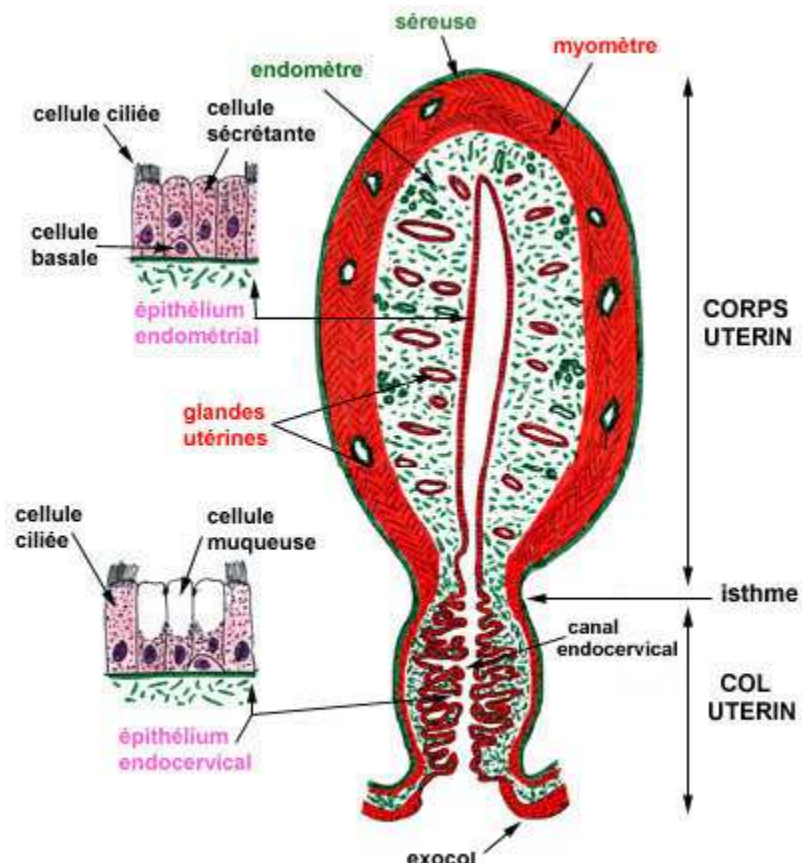


Figure 5 : Histologie utérine in (Tachdjian et al., 2016).

• La muqueuse = endomètre, formé d'un épithélium prismatique simple constitué de cellules ciliées et de cellules sécrétrices reposant sur une lame basale, un chorion avec glandes exocrines tubuleuses simples on distingue deux zones : zone fonctionnelle et zone résiduelle

(basale) l'endomètre subit d'importantes variations structurales fonction de la zone anatomique, le jour du cycle ainsi au cours des différents stades de la vie génitale.

- **La musculuse = myomètre** est composé de Cellules musculaires lisses de disposition complexe en 3 couches couche interne longitudinale, couche moyenne circulaire et oblique, couche externe longitudinale

- **La séreuse = enveloppe conjonctive**

Le col utérin est lui-même composé de trois parties(**Figure 5**), dont la plus basse se trouve dans la cavité vaginale. Il est traversé par un canal appelé canal endocervical. L'orifice supérieur qui relie ce canal dans la cavité utérine est appelé endocol qui se compose d'un épithélium prismatique simple, lame basale et un chorion formé d'un tissu conjonctif dense contenant les glandes endocervicales(glandes tubulo-alvéolaires ramifiées). L'orifice inférieur qui relie ce canal dans la cavité vaginale est appelé exocol dont la muqueuse fait suite à l'endocol ou transition brutale au niveau de l'orifice externe du col où l'épithélium devient pavimenteux stratifié non kératinisé (épithélium vaginal). La partie centrale du col est composée d'un tissu conjonctif dense au sein duquel se répartissent des cellules musculaires lisses(**Drake et al., 2006**).

1.4. Vagin

Le vagin est un conduit qui s'étend du col utérin à la vulve. C'est l'organe de la copulation. Le vagin est un organe fortement érogène. Le mobile fœtal traverse le vagin au moment de l'accouchement et de l'expulsion. Le vagin est situé dans le petit bassin, entre la vessie en avant, le rectum en arrière et l'utérus en haut. De la vulve vers l'utérus, sa direction est oblique en haut et en arrière faisant un angle de 70° avec l'horizontale. Sa longueur moyenne est de 8 centimètres.

Le vagin est constitué de trois couches histologiques (**Figure 6**).

- Une couche muqueuse interne (épithélium pavimenteux stratifié et chorion hébergeant habituellement des neutrophiles et des lymphocytes
- Une couche musculaire intermédiaire (muscle lisse circulaire et longitudinal).
- Une couche adventitielle externe (tissu conjonctif dense).

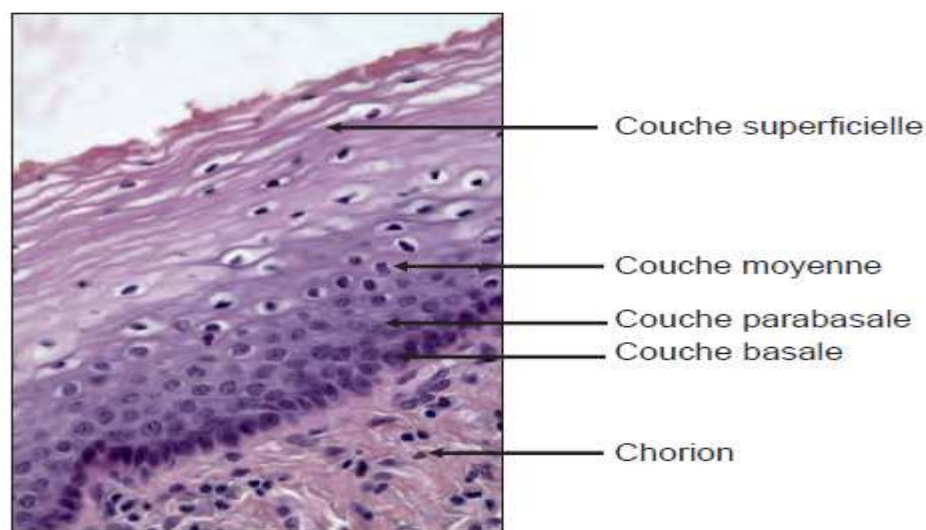


Figure 6 : Coupe histologique au niveau du vagin(**Kierszenbaum, 2002**).

La surface de la muqueuse est humidifiée en permanence par le mucus sécrété par les glandes utérines et endocervicales, ainsi que par les glandes vestibulaires majeures ou glandes de Bartholin. La paroi du vagin est dépourvue de glandes. L'épithélium vaginal subit des modifications cycliques au cours du cycle menstruel. La différenciation de l'épithélium vaginal est stimulée par les œstrogènes. Lors de l'ovulation, l'épithélium stratifié est totalement différencié et on voit d'abondantes cellules pavimenteuses. (Kierszenbaum, 2002).

2. Physiologie de l'appareil reproducteur chez la femme

Les ovaires sont les organes qui produisent les ovules (ovocytes, ovulation). Ils ont également pour fonction la sécrétion des hormones sexuelles féminines (œstrogène et progestérone) qui interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf et dans le développement du placenta. Les trompes de Fallope captent l'ovocyte au moment de l'ovulation par le pavillon de la trompe et par les franges tubaires, il est transporté ensuite vers l'utérus grâce à des cils qui constituent la muqueuse tubaire. La fécondation de l'ovule par le spermatozoïde se fait dans la trompe. L'embryon ainsi formé est propulsé par les cils dans la cavité utérine. L'utérus est l'organe destiné à contenir l'œuf fécondé, à assurer son évolution (embryon puis fœtus) et à l'expulser lorsqu'il est arrivé au terme de son évolution. Les contractions utérines en fin de grossesse témoignent généralement du début du travail.

2.1. Ovaire

La folliculogénèse est le processus qui s'étend du stade primordial au stade préovulatoire (Figure 7) ou à l'involution. L'entrée en croissance des follicules primordiaux s'effectue de manière continue de la vie fœtale à la ménopause. Ce long processus se divise en quatre étapes :

- L'initiation du follicule primordial quiescent jusqu'au stade préantral (180 jours) ;
- La croissance basale, marquée par le développement de l'antrum et la prolifération des cellules de la granulosa (CG) dont la différenciation s'arrête (70 jours) ;
- La sélection, lors des cinq premiers jours du cycle, caractérisée par l'émergence du follicule dominant, le plus sensible à la FSH, et l'acquisition de l'activité aromatasase avec passage d'un statut androgénique à un statut oestrogénique ;
- La maturation, d'une durée de huit jours, définie par l'acquisition des récepteurs à la LH par les cellules de la granulosa (CG).

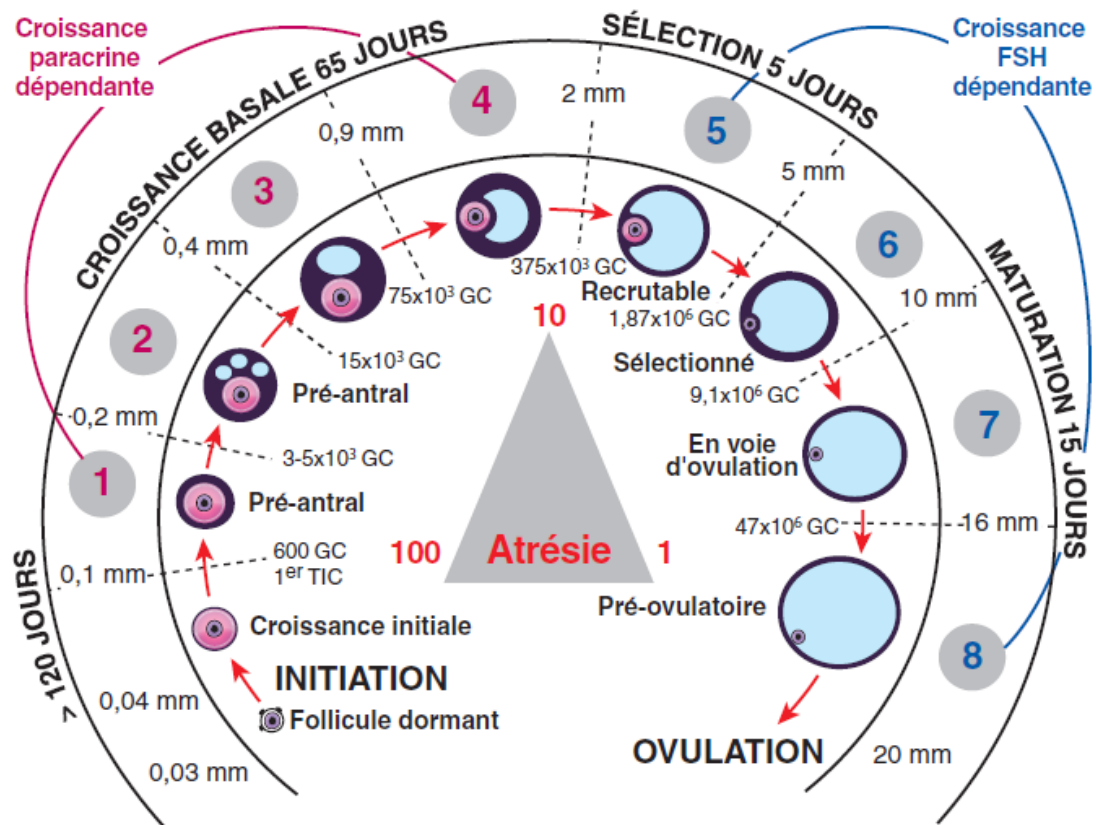


Figure 7 :Classification des follicules du stade pré-antral au stade pré-ovulatoire selon l'analyse de Gougeon (Gougeon, 1996)

Pendant l'enfance, l'ovaire n'est pas strictement au repos. En effet, certains follicules entrent en croissance et atteignent quelques millimètres sans pour autant parvenir à la taille nécessaire pour une ovulation du fait des taux insuffisants de FSH (Gougeon, 1996). Lors de la puberté, la maturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire permet l'obtention de taux de FSH et de LH suffisamment élevés pour permettre la croissance d'un follicule jusqu'au stade pré-ovulatoire. Ainsi, l'estradiolémie s'élève et les caractères sexuels secondaires apparaissent. Une fois le système hypothalamo-hypophysaire mature, l'estradiol est à l'origine de la décharge ovulante qui induit alors la première ovulation (Bernard et al., 2016).

2.1.1. Régulation de la croissance folliculaire

2.1.1.1. Croissance folliculaire basale

La croissance folliculaire jusqu'au stade antral dépend principalement de facteurs à effets autocrines et paracrines sécrétés localement par l'ovocyte et les cellules de la granulosa du follicule. Les facteurs les mieux connus appartiennent à la famille du TGF- β (Transforming Growth Factor β) : GDF9 (Growth/differentiation factor 9), BMP15 (Bone morphogenetic protein 15) produits par l'ovocyte (Gougeon, 2011).

L'AMH, sécrétée par les cellules de la granulosa, contrôle également la sortie du stock folliculaire comme l'ont montré les expériences de *knock-out* chez la souris (Durlinger et al., 1999). Elle exerce, de plus, un effet indirect sur la croissance des follicules pré-antraux en inhibant l'action de la FSH. Le rôle des hormones gonadotropes est probablement minime durant cette phase même si des récepteurs ont été identifiés dès le stade pré-antral sur les

cellules de la granulosa pour la FSH et sur les cellules de la thèque interne pour la LH. En effet, chez la femme hypophysectomisée, sous contraceptifs oraux ou enceinte, des petits follicules antraux (2 à 4 mm) peuvent être mis en évidence par l'échographie (**Hugues, 2016**).

2.1.1.2. Croissance folliculaire régulée

Les hormones gonadotropes (FSH et LH) sont indispensables au développement des follicules antraux. Cette régulation endocrine n'exclut cependant pas l'implication de facteurs intra-ovariens paracrines et autocrines (stéroïdes, peptides) qui modulent l'action des gonadotrophines. On distingue trois phases de développement folliculaire dans les 20 jours qui précèdent l'ovulation (**Di Zerega et Hodgen, 1980**).

- **Phase de recrutement** : Le recrutement de la dizaine de follicules présents en fin de la phase lutéale du cycle précédent est le fait exclusif de la FSH. En effet, la concentration de FSH plasmatique augmente environ 4 jours avant le début de la menstruation, plus précisément 10 jours après le pic de LH plasmatique du cycle précédent. Cette élévation progressive de la FSH plasmatique est la conséquence de l'apoptose du corps jaune, en l'absence de grossesse. La chute de la sécrétion d'oestradiol et d'inhibine A qui en résulte lève le rétrocontrôle négatif exercé au niveau hypophysaire sur la FSH. De plus, la chute de la sécrétion de progestérone induit une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de GnRH. Cette augmentation progressive de la sécrétion de FSH hypophysaire ouvre la fenêtre de recrutement des petits follicules antraux (**Merviel et al., 2011**).

- **Phase de sélection** : C'est le taux de FSH qui va faire cette sélection. En effet, au cours de cette période le taux de FSH va diminuer de plus en plus et ce, à cause du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes synthétisés par les follicules. Seuls les follicules les plus réceptifs, les plus riches en récepteurs à FSH, pourront continuer leur maturation malgré la baisse du taux de FSH. Plus un follicule est gros, plus sa granulosa est riche en cellules, plus il y a de récepteurs à FSH, plus son seuil de réponse à FSH est bas : ce sont les plus gros follicules qui restent dans la compétition. Un seul follicule au final va se détacher de la cohorte ; les autres vont être éliminés par atresie folliculaire (A J10). Ce follicule dominant acquiert des récepteurs LH sur les cellules de la granulosa (**Barillier, 2007**).

- **Phase de dominance** : Pendant cette période, le follicule dominant sécrète à lui seul la presque totalité des œstrogènes. La taille du follicule augmente : le follicule de De Graaf mesure 20 à 25 mm de diamètre juste avant l'ovulation (**Barillier, 2007**).

2.1.2. Ovulation

L'ouverture du follicule est liée à la rupture des différentes couches de la thèque par des enzymes protéolytiques (plasmine), secondaires à la sécrétion de prostaglandines E et F sous l'effet du pic de LH. Des phénomènes contractiles dans la région de la thèque externe, sous la dépendance du système nerveux autonome (récepteurs β -adrénergiques et muscariniques sur ces cellules) expliquent également la rupture folliculaire. La méiose ovocytaire reprend, permettant à l'ovocyte I bloqué en prophase de première division méiotique d'évoluer en ovocyte II bloqué en métaphase de deuxième division méiotique (ovule fécondable) (**Merviel et al., 2011**).

2.1.3. Corps jaune

Le corps jaune résulte des fragments folliculaires restants après expulsion de l'ovocyte. Après l'envahissement des cellules de la granulosa par les vaisseaux, il existe une perte de distinction entre les cellules de la thèque et de la granulosa (cellules lutéales), ces dernières produisant de la progestérone et de l'estradiol sous l'effet de la LH qui interagit avec ses récepteurs dans les cellules lutéales (**Devoto et al., 2009**). Le VEGF (Vascularendothelialgrowth factor), sécrété par le corps jaune, participe à la néovascularisation nécessaire au fonctionnement du corps jaune. Le corps jaune a une durée de vie limitée de 14 à 16 jours environ ; c'est l'arrêt de son activité sécrétoire qui induit la chute hormonale et l'apparition des règles (**Merviel et al., 2011**).

2.2. Trompes

Les trompes de Fallope jouent plusieurs rôles essentiels dans la reproduction :

- **Réception de l'ovocyte.** Lors de l'ovulation, le pavillon des trompes de Fallope recueille l'ovocyte expulsé par l'ovaire, et plus particulièrement par le follicule ovarien.
- **Déplacement des spermatozoïdes.** La structure des trompes de Fallope aide au cheminement des spermatozoïdes. Ces derniers se déplacent à travers les trompes utérines pour atteindre la partie ampullaire où se trouve l'ovocyte. Lors de cette étape, les spermatozoïdes achèvent également leur maturation.
- **Environnement de fécondation.** Les trompes de Fallope réunissent toutes les conditions favorables à la fécondation, qui va avoir lieu dans la partie ampullaire.
- **Transport de l'œuf :** La structure des trompes de Fallope permet d'acheminer l'ovocyte fécondé, l'œuf ou zygote vers la cavité utérine où il s'implantera pour commencer son développement.

2.3. Utérus

2.3.1. Phase proliférative

Les œstrogènes sécrétés par le follicule en cours de maturation agissent à la fois sur l'endomètre et le myomètre pour préparer l'utérus à recevoir un éventuel embryon. Au niveau de la muqueuse utérine, les cellules stromales subissent de nombreuses mitoses et l'épithélium superficiel étend sa surface (**Rihaoui et al., 2007**). Les tubes glandulaires se multiplient, s'allongent, mais restent droits. Un liquide aqueux facilitant la progression des gamètes est sécrété. L'activité contractile du myomètre utérin, qui est un muscle lisse, est stimulée par les œstrogènes et favorise également l'ascension des spermatozoïdes (**Franchin et Ayoubi, 2009**). Des facteurs de croissance comme le VEGF (Vascularendothelialgrowth factor) dont les taux sont élevés dès la fin de la phase menstruelle et au début de la phase proliférative, permettent une différenciation capillaire intense. Les artérioles spiralées s'élargissent progressivement. De plus, les œstrogènes stimulent l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales. Ainsi, ces dernières sont prêtes à répondre à la progestérone dès le début de la phase sécrétoire. (**Merviel et al., 2011**)

2.3.2. Phase sécrétoire

La phase sécrétoire débute après l'ovulation et dure du 14^e au 28^e jour du cycle. Cette phase sécrétoire est sous l'influence de la progestérone sécrétée par le corps jaune. La

progestérone inhibe l'action des œstrogènes. L'action antiœstrogénique se fait de deux manières :

- En inhibant la synthèse des récepteurs des œstrogènes. Les récepteurs de la progestérone ne sont plus par voie de conséquence synthétisés. Les récepteurs des œstrogènes 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'œstradiol en œstrone. L'œstrone a une faible affinité pour les récepteurs des œstrogènes (**Bergeron, 2006**).

Lorsque l'effet œstrogénique est inhibé après l'ovulation, plus aucun récepteur à la progestérone n'est nouvellement exprimé à la surface des cellules endométriales. La progestérone a également une action antiproliférative et antimitotique qui freine puis arrête la division cellulaire des glandes et du stroma au début de la phase sécrétoire. Elle convertit l'endomètre en un tissu sécréteur, d'où le nom de phase « sécrétoire ». Les glandes endométriales commencent à sécréter un liquide épais, riche en glycogène, aminoacides et glycoprotéines. Le pic de sécrétion de progestérone au vingt-et-unième jour du cycle correspond à la date d'implantation d'un éventuel blastocyste en cas de fécondation. Cette période est appelée « fenêtre d'implantation » et correspond au court moment où l'implantation est possible (**Bergeron, 2000**).

2.3.3. Phase menstruelle

Si aucune fécondation n'a lieu, le corps jaune dégénère et cesse son activité sécrétoire. La baisse brutale des taux plasmatiques en œstrogènes et progestérone entraîne un phénomène de vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins utérins un à deux jours avant le début des règles. Des enzymes et protéases sont synthétisées en grande quantité par l'épithélium et le stroma. Parmi elles, les métalloprotéases (MMP) en particulier sont capables de dégrader la matrice extracellulaire et les membranes basales. Les cellules décidualisées acquièrent une activité de phagocytose et digèrent le collagène extracellulaire (**Rihaoui et al., 2007**).

Le recrutement de leucocytes par des molécules chémoattractives (chémokines) participe également à la dégradation de l'endomètre par un processus inflammatoire. Le tissu endométrial se nécrose et le revêtement utérin se délite complètement, à l'exception d'une fine couche profonde qui régénèrera l'endomètre au cours du cycle suivant. Parallèlement, la contractilité utérine n'est plus inhibée par la progestérone, et le muscle lisse utérin se contracte rythmiquement jusqu'à l'élimination de la majeure partie de la paroi endométriale fonctionnelle. Après une période initiale de vasoconstriction, les artérioles endométriales se dilatent, faisant apparaître des hémorragies à travers les parois capillaires affaiblies. Il en résulte l'écoulement hors de la cavité utérine d'un liquide sanglant incoagulable dont la composition diffère de celle du sang veineux total. Il est constitué d'éléments figurés du sang, de nombreux leucocytes et histiocytes, d'amas plaquettaire, de liquide extracellulaire et de petits fragments d'endomètre. L'importance de l'écoulement varie de 30 à 150 mL (**Merviel et al., 2011**).

2.3.4.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. Cette synthèse est associée à une régénération de l'épithélium avec une prolifération des glandes à partir de la partie basale et de l'épithélium de surface de la partie péritubaire et isthmique (**Bergeron, 2006**).

Chapitre II

Infertilité chez la femme

L'infertilité chez la femme peut avoir différentes origines, endocrinienne par dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, mécaniques par malformation des organes reproducteurs et obstruction tubaire ou simplement une diminution de la fertilité avec l'avancée de l'âge qui constitue les principales causes. D'autres causes peuvent être retrouvées notamment les différents cancers gynécologiques, le stress, par contre on parle d'infertilité inexplicée lorsqu'aucune origine n'est retrouvée.

1. Infertilités par troubles de l'ovulation

Les troubles ovulatoires sont parmi les principales causes de l'infertilité féminine et ont été identifiés chez 25 à 50% des femmes infertiles (Weiss et Clapauch, 2014). Les femmes atteintes de troubles ovulatoires ont généralement des cycles menstruels irréguliers. Le cycle normal variant entre 25 et 35 jours (Treloar et al., 1967); tout cycle plus court que 25 jours ou plus long que 35 jours, est considéré comme irrégulier et signe de dysfonctionnement ovulatoire.

Les troubles de l'ovulation peuvent se manifester par :

- Une insuffisance lutéale, notamment de sécrétion de progestérone par le corps jaune. Il peut s'agir d'une phase lutéale courte (survie du corps jaune inférieure à 10 jours) ou d'une phase lutéale inadéquate (survie normale mais taux de progestérone insuffisant). Des métrorragies dues à l'hyperplasie de l'endomètre peuvent être observées (déséquilibre du rapport œstrogènes / progestérone)
- Une anovulation : Absence totale d'ovulation.
- Une dysovulation : Présence de cycles où l'ovulation survient de façon sporadique.

Des troubles des règles peuvent accompagner des troubles ovulatoires:

- Une oligoménorrhée : Cycles menstruels irréguliers, survenant de 35 jours jusqu'à 6 mois d'intervalle.
- Une spanioménorrhée : Règles très espacées. Moins de quatre à cinq fois par an. Son aggravation peut parfois être progressive jusqu'à l'aménorrhée.
- Une aménorrhée : Plus souvent secondaire dans le cadre des consultations pour infertilité.

1.1. Dysovulations d'origine centrale

Les insuffisances gonadotropes sont des causes fréquentes d'infertilité qu'il faut savoir détecter, car la prise en charge thérapeutique est spécifique. Ces pathologies sont trop souvent sous-diagnostiquées. En effet, la présentation clinique est variable, tout comme le tableau hormonal. Cette variabilité doit être connue pour ne pas sous-estimer leur prévalence. Une analyse clinique minutieuse et un bilan hormonal adapté permettent de les reconnaître. La collaboration avec un endocrinologue peut s'avérer utile (Grysole et Dewailly, 2016).

1.1.1. Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

L'hypogonadisme hypothalamo-hypophysaire, ou hypogonadisme hypogonadotrope est défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH. Le déficit est dit isolé lorsqu'il est restreint à l'axe gonadotrope. Il s'agit d'un déficit combiné lorsque le déficit est observé dans au moins un des autres axes endocriniens, somatotrope, thyroïdienne ou corticotrope. Un déficit isolé ou

combiné est dit syndromique lorsqu'il est associé à des signes cliniques qui ne sont pas endocriniens. Trois grands mécanismes responsables d'hypogonadisme hypogonadotrope ont été décrits: les anomalies de migration des neurones à GnRH, les anomalies de développement de l'antéhypophyse et les anomalies fonctionnelles de la commande hypothalamo-antéhypophysaire. Néanmoins, le mécanisme du déficit gonadotrope reste inexpliqué dans de nombreuses formes syndromiques qui résultent probablement d'anomalies fonctionnelles de la régulation hypothalamique ou du développement des neurones (Roze et al., 2009).

1.1.2. Hypogonadisme hypogonadotrope acquis

Les causes acquises sont les plus fréquentes, le plus souvent liées à des causes tumorales ou infiltratives de la région hypothalamo-hypophysaire (Karavitaki et al., 2006). D'autres tumeurs de cette région sont parfois en cause comme le germinome ou le gliome du chiasma optique. Encore plus rares sont les processus infiltratifs, comme ; la sarcoïdose (ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (communément dénommée BBS) ou lymphogranulomatose bénigne est une maladie inflammatoire systémique de cause inconnue. Elle atteint préférentiellement les poumons, mais peut atteindre n'importe quel autre organe, notamment la peau ou les ganglions lymphatiques), l'histiocytose X (maladie orpheline caractérisée par une accumulation de macrophages (ou histiocytes) dans les tissus. Ces histiocytes présentent la caractéristique de cellules de Langerhans. L'histiocytose langerhansienne est à ce jour d'origine inconnue), l'hémochromatose (aussi appelée hémochromatose génétique ou hémochromatose héréditaire est une maladie génétique et héréditaire responsable d'une absorption excessive de fer par l'intestin et de son accumulation dans l'organisme). Par ailleurs, la radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire, une dose reçue supérieure à 20 Gy, peut être responsable d'un dysfonctionnement hormonal (Sedlmeyer et Palmert, 2002). L'hyperprolactinémie est la cause la plus fréquente d'insuffisance gonadotrope acquise. L'excès de prolactine agirait sur les neurones du noyau arqué pour inhiber l'expression des kisspeptines et ainsi ralentir la pulsativité de la GnRH (Sonigo et al., 2012 ; Araujo-Lopes et al., 2014). En effet, il a été démontré que le déficit gonadotrope partiel résulterait de l'altération de la sécrétion de GnRH (Sonigo et al., 2013).

1.1.3. Autres causes acquises

L'hypogonadisme fait partie des deux complications endocrines les plus fréquentes de l'hémochromatose, avec le diabète. Il existe des dépôts ferriques hypophysaires dans les cellules gonadotropes. Malgré le traitement par saignées, la normalisation de la fonction hypophysaire est exceptionnelle. Les déficits hypophysaires après radiothérapie cérébrale sont de l'ordre de 80 % et peuvent survenir jusqu'à dix ans après l'irradiation et sont présents dans 10 à 30 % des cas après un traumatisme crânien ou une hémorragie méningée, sans corrélation avec la gravité du traumatisme.

L'hypogonadisme hypogonadotrope peut également se rencontrer dans le syndrome de Cushing, l'acromégalie et le syndrome de Sheehan ; mais il peut aussi être d'origine iatrogène, causé par les opiacés (méthadone) ou la corticothérapie à forte dose et au long cours (Grysole et Dewailly, 2016).

1.2. Dysovulation d'origine périphérique

1.2.1. Ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) a été décrit pour la première fois en par **Stein et Leventhal(1935)**. Ce syndrome se définit comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants: oligo-anovulation, signes cliniques et/ou biologiques d'hyperandrogénie, et présence d'ovaires polykystiques à l'échographie ; après exclusion des autres pathologies engendrant ces symptômes (maladie de Cushing, hyperprolactinémie, tumeur endocrinienne sécrétante). Cette définition pragmatique cache une grande hétérogénéité de formes cliniques et une multiplicité des symptômes, avec une perturbation parfois sévère des fonctions reproductrices, endocriniennes et métaboliques (**Torre et Fernandez, 2007**). Ainsi, chez une femme en âge de procréer, le SOPK peut être ou non associé à des ovaires polykystiques échographiques(**Figure 8**), à un trouble de l'ovulation, à une hyperandrogénie, à un surpoids ou une obésité, à une insulino-résistance, à un diabète de type 2, à des dyslipidémies, à une hypertension artérielle, à un syndrome métabolique, à une apnée du sommeil et à une hyperplasie de l'endomètre.

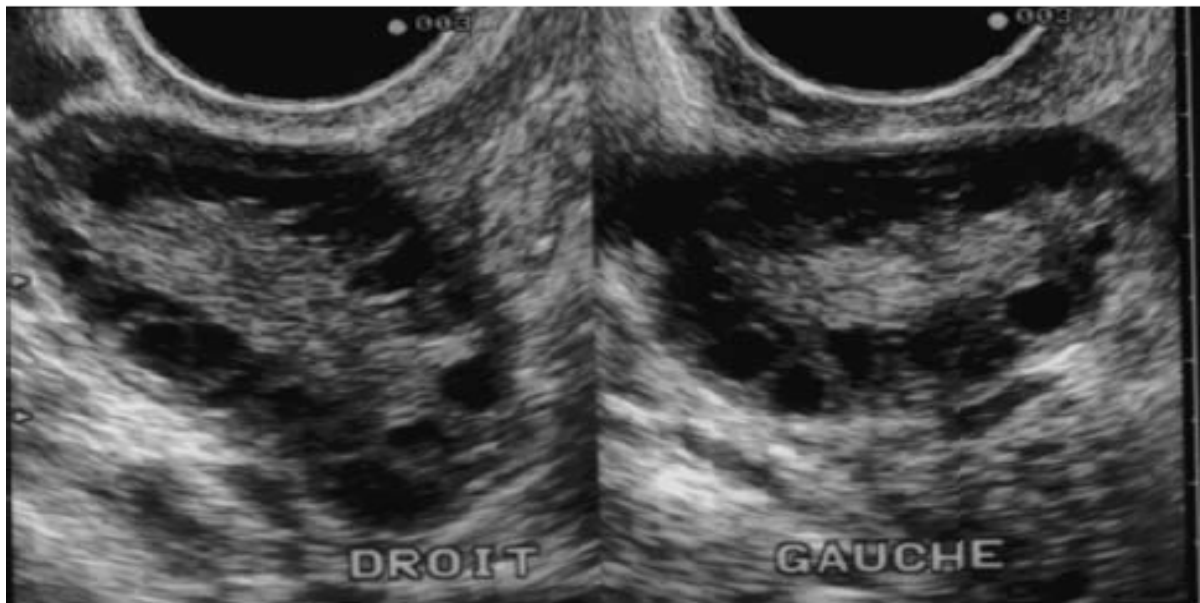


Figure 8 : Aspect échographique des ovaires polykystiques (**Theron-Gerard et al., 2008**)

1.2.1.1. Physiopathologie

●Hyperandrogénie

Elle est de plus en plus considérée commel'élément fondateur du SOPK (**Frank, 1999**). Elle correspond à un fonctionnement excessif des cellules thécales ovariennes par dysrégulation intrinsèque de celles-ci. Il s'y produit une hypersécrétion basale d'androgènes probablement en rapport avec une activité accrue des promoteurs des gènes de certaines enzymes de la biosynthèse des androgènes et/ou une stabilité exagérée des ARNm codés par ces gènes (**Wickenheisser et al., 2005**).

L'hyperandrogénie est aggravée par deux principaux facteurs extraovariens: la LH et l'insuline. La LH stimule directement la sécrétion thécale d'androgènes. Son augmentation résulterait de l'altération du rétrocontrôle négatif secondaire à l'action des androgènes en excès sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Eagleson, 2000**).

L'insuline stimule directement la production d'androgènes par les cellules thécales et indirectement par le biais d'une stimulation de la sécrétion hypophysaire de LH. Elle agit également en augmentant la fraction libre bioactive des androgènes dans l'organisme en inhibant la synthèse hépatique de SHBG (Webber, 2003).

• Trouble de la folliculogénèse

Dans le SOPK, on distingue deux troubles de la folliculogénèse : l'excès de croissance folliculaire précoce et le défaut de sélection du follicule dominant. Les ovaires sont constitués d'un pool anormalement riche de follicules de par l'effet trophique des androgènes sécrétés par les cellules thécales (Frank, 1999).

Le défaut de sélection d'un follicule dominant résulterait, d'une part, d'une action prématurée de la LH et, d'autre part, d'un défaut d'action de la FSH. L'acquisition prématurée du récepteur LH par les cellules de la granulosa (probablement induite par les androgènes et/ou l'insuline entraînerait un arrêt de leur multiplication et une stagnation de la croissance folliculaire avec altération du processus de sélection du follicule dominant (Webber, 2003).

L'absence d'ovulation et de phase lutéale empêche l'élévation intercyclique de FSH indispensable à la sélection du follicule dominant. De plus, ce phénomène serait aggravé par l'excès local d'inhibiteurs de la FSH qui pourraient être l'AMH (qui inhibe l'activité catalytique de l'aromatase (Frank 1999)) et/ou l'insulin-like growth factor-binding protein 4 (IGFBP-4) (qui neutralise l'action des IGF intraovariens nécessaires à l'établissement du phénomène de dominance (Giudice, 1999)).

• Hyperinsulinisme

La physiopathologie du syndrome métabolique associé au SOPK serait liée à une hyperphosphorylation basale des résidus sérines de la sous-unité β du récepteur de l'insuline. Cet état d'hyperphosphorylation, retrouvé chez des femmes ayant un SOPK avec syndrome métabolique, serait responsable d'une diminution de l'activité tyrosine-kinase normalement induite par l'association de l'insuline à son récepteur. Néanmoins, les chercheurs tendent de plus en plus à admettre que l'insulinorésistance dans le SOPK ne serait pas spécifique et que sa physiopathologie serait proche de celle de l'insulinorésistance « commune ». La conséquence ovarienne de cette insulinorésistance est une aggravation de la symptomatologie globale du SOPK, par le biais de l'hyperinsulinisme compensatoire (Robin et al., 2012).

1.2.2. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une aménorrhée de plus de 4 mois, liée à un hypogonadisme hypergonadotrope (taux de FSH en phase folliculaire > 30 UI/L sur deux prélèvements à 1 mois d'intervalle), avant l'âge de 40 ans. Elle touche environ 1 % des femmes dans la population générale. Hormis les complications liées à l'hypo-œstrogénie chronique (ostéoporose, risque cardiovasculaire), la principale conséquence de l'IOP est l'infertilité. Les taux de grossesses spontanées, dans le cadre d'une IOP avérée, sont estimés entre 3 et 10 %. Dans 90 % des cas, l'IOP est idiopathique (Farrarretti et al., 2011 ; Bricaire et al., 2013).

L'origine est en majorité génétique, de nombreuses causes génétiques ont été identifiées, plus de 40 gènes différents sont reconnus comme impliqués dans l'IOP

(Goswami et Conway, 2005). Les causes peuvent être génétiques liées aux autosomes ou au chromosome X (Hugon-Rodin et Christin-Maitre, 2012). Les causes iatrogènes sont également fréquentes : post-chimiothérapie, post-radiothérapie pelvienne, post-chirurgie ovarienne. Enfin, rarement, une origine auto-immune est en cause (Bazot *et al.*, 2010).

L'IOP peut s'expliquer par trois mécanismes (Figure 9) :

- Une déplétion primitive du pool de follicules primordiaux ;
- Une atresie folliculaire accélérée avec épuisement du stock de follicules ;
- Un blocage de la maturation folliculaire (Hugon-rodin et Christin-Maitre 2012).

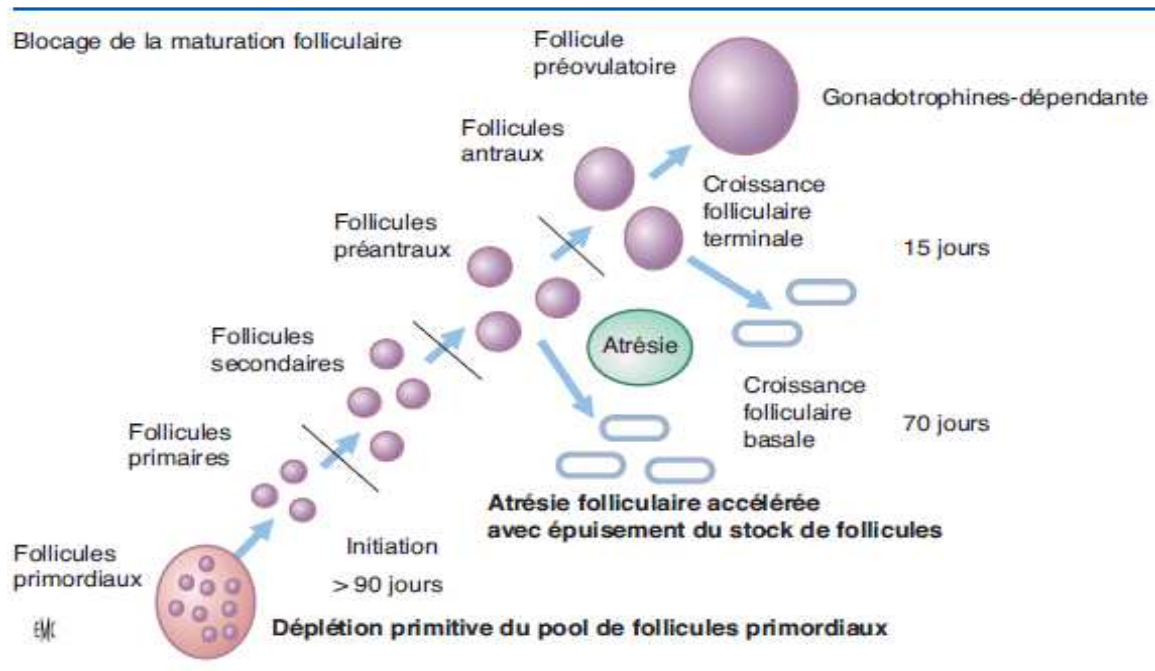


Figure 9 : Étapes de la folliculogénèse et mécanismes de l'insuffisance ovarienne prématurée. (Hugon-rodin et Christin-Maitre 2012).

2. Infertilité d'origine cervicale

Elle peut être due à une anomalie de naissance, une malformation ou un polype obturant le col mais elle est plus souvent due aux qualités de la glaire. En période préovulatoire, la glaire est physiologiquement abondante, claire, filante, sa trame doit être organisée parallèlement à l'axe du conduit et le diamètre de sa maille doit être suffisant pour laisser passer les spermatozoïdes. En dehors de la période préovulatoire, la glaire est peu abondante, épaisse et hostile pour les spermatozoïdes.

2.1. Une insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire

Ce défaut peut être dû à :

- un taux bas d'estradiol,
- une maturation folliculaire insuffisante,
- une destruction ou altération des glandes cervicales : une infection ou une précédente intervention médicale (conisation par exemple) qui ont détruit les cellules glandulaires,
- un syndrome distilbene entraînant une anomalie de l'épithélium de l'endocol : aplasie,

- un traitement pour la prise en charge de l'infertilité : le citrate de clomifène a des effets anti-oestrogènes au niveau de l'endomètre et de la glaire cervicale,
- Aucune explication claire.

2.2. La glaire peut être infectée

Ce qui altère les qualités fonctionnelles du mucus cervical: modification du pH, sécrétion de substances nocives pour les spermatozoïdes, phagocytose de ceux-ci par les nombreux macrophages attirés dans le canal.

2.3. La glaire, en dehors de toute infection, peut être acide

Cette situation est néfaste à la survie et à la bonne mobilité des gamètes mâles. Rappelons que le pH basique de la glaire est bénéfique pour les gamètes mâles et les active.

2.4. La glaire peut être hostile

Par immunisation contre les spermatozoïdes ou pour aucune raison apparente (glaire hostile idiopathique) Pathologiquement, il arrive assez souvent que la glaire n'atteigne jamais ses objectifs préovulatoires, restant hostile pendant tout le cycle. Ce défaut entraîne une hypofertilité voir une stérilité chez la femme (**Barillier, 2007**).

3. Infertilité par causes générales

3.1. Diabète

Le diabète est une pathologie de plus en plus fréquente chez les femmes en âge de procréer en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2, y compris chez les sujets jeunes. En dehors de l'association SOPK, diabète et hypofertilité, dans laquelle l'hypofertilité n'est pas univoque, il existe différents arguments pour un impact endométriale de l'hyperglycémie pouvant être en relation avec des anomalies de l'implantation. Un rôle de l'hyperglycémie ou des anomalies hormonales associées au diabète de type 2 (hyperleptinémie, hyperinsulinémie, dysrégulation des IGFs) a été rapporté dans les anomalies de l'implantation (**Dimitriadis et al., 2005 ; Hansen et Castracane, 2006**) et de la placentation (**Giachini et al., 2008**) dans des modèles animaux, ou *ex vivo* humains (**Galettis et al., 2004**).

3.2. Dysthyroïdies

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle crucial dans le développement, la production énergétique, les activités tissulaires. L'activité ovarienne, l'état du cycle menstruel, les capacités de reproduction, le déroulement des grossesses sont profondément influencés par l'état du fonctionnement thyroïdien (**Wemeau, 2010**). En maintes circonstances, des troubles gynécologiques, une situation d'infertilité, des avortements s'avèrent révélateurs de dysthyroïdies (**Krassas, 2000 ; Krassas et al., 2010**).

3.2.1. Hyperthyroïdies

Les états thyrotoxiques modifient l'activité ovarienne (**Krassas, 2000 ; Krassas et al., 2010**). Chez les adolescents, un retard pubertaire est possible. Des anomalies menstruelles sont constatées chez environ 20 % des femmes adultes. Leur prévalence est liée au

degré d'hyperhormonémie thyroïdienne et au tabagisme. L'activité ovulatoire est ordinairement préservée. Cependant, une infertilité primaire ou secondaire est possible, les modifications hormonales sont plus nettes. Elles s'expliquent d'abord par une augmentation des concentrations circulantes de la SHBG, marqueur sensible du degré d'imprégnation hormonale, du fait de l'augmentation de sa synthèse hépatique. L'augmentation de la SHBG explique l'accroissement des taux d'œstradiol et la réduction de sa clairance métabolique. De même, les taux de testostérone et d'androstènedione s'accroissent, ce qui coïncide avec une augmentation discrète de leur taux de production. L'aromatisation des androgènes en estrogènes s'accroît, d'où une augmentation du rapport œstradiol/testostérone dans l'hyperthyroïdie. Les taux d'activités de LH sont plus élevés à la phase folliculaire et lutéale, ainsi que, avec moins de certitude, ceux de FSH, sans altération de leur pulsativité (**Krassas et al., 2010**).

3.2.2. Hypothyroïdies

Dans l'hypothyroïdie franche, l'altération de la libido est évidente, comme les troubles de l'ovulation. Des ménorragies sont possibles, explicables par l'hyperoestrogénie relative, les altérations des fonctions d'hémostase habituellement présentes dans les thyroidopathies auto-immunes. L'hypothyroïdie peut se révéler par une anémie ferriprive (**Krassas, 2000 ; Krassas et al., 2010**). A l'inverse, chez les femmes jeunes s'observent des situations d'aménorrhée avec galactorrhée, imputables au défreinage de la prolactine lié à la carence acquise en hormones thyroïdiennes. Par ailleurs, des hypertrophies de la glande hypophysaire par hyperplasie du secteur thyroïdienne et prolactinique peuvent se présenter. Elles sont responsables de pseudoprolactinomes. D'où la règle de toujours vérifier la TSH au cours de tout hyperprolactinisme modéré (**Hekimsoy, 2010**). Les taux de SHBG, pour Sex Hormone-Binding Globulin, se réduisent dans l'hypothyroïdie, de même que ceux de l'œstradiol et de la testostérone, avec une augmentation de leur fraction non liée. Les taux des gonadostimulines ne sont pas sensiblement modifiés. L'infertilité est possible, certes dans les hypothyroïdiesses sévères, mais aussi discrètes, qui compromettent l'ovulation. L'infertilité est une des situations qui justifient le dépistage et la correction des hypothyroïdiesses subcliniques, biologiquement caractérisées par l'augmentation isolée de la TSH (consensus de la Haute Autorité de santé (**HAS, 2010**)). Malgré tout, il n'est pas encore clairement établi que la correction des hypothyroïdies frustes contribue significativement à la réduction des infertilités (**Krassas et al., 2010**).

3.3. Obésité

Du fait de sa grande prévalence dans les pays développés et de ses complications métaboliques, l'obésité est un problème majeur de santé publique. Selon les données de l'OMS, l'obésité toucherait 14,9 % des femmes dans le monde en 2014 (**Ng et al., 2014**).

Avec l'âge, le poids est un facteur pronostique important de la fertilité. En effet, pour chaque point d'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 29 kg/m², les chances de grossesse spontanée baissent de 5 %, principalement du fait des troubles de l'ovulation souvent associés (**Steeg et al., 2008**). Ces troubles de l'ovulation peuvent être de plusieurs origines : origine centrale par une altération du fonctionnement de l'axe gonadotrope sous l'action de la leptine, origine périphérique par production excessive d'androgènes convertis en

œstrogènes via l'aromatase du tissu adipeux ou par l'action directe des molécules inflammatoires sécrétées par le tissu adipeux sur les cellules folliculaires. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme qui en découlent, fréquemment retrouvées chez le sujet obèse, contribuent également à un état d'hyperandrogénie relative par une réduction de la synthèse hépatique de la SHBG ayant pour conséquence une augmentation des stéroïdes libres comme la testostérone. L'ovaire est lui aussi un organe cible de l'insuline qui va stimuler la stéroïdogénèse (Brewer *et al.*, 2010).

3.4. Déficiences en 21-hydroxylase

Le déficit sévère en 21-hydroxylase est la cause génétique la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales. Dans sa forme complète chez la femme, cette pathologie est souvent à l'origine d'un syndrome de perte de sel en période néonatale pouvant mettre en jeu le pronostic vital du nouveau-né. Elle entraîne également un trouble de la différenciation sexuelle par virilisation des organes génitaux externes.

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels et communs dans les deux formes de bloc déficit en 21-hydroxylase. Ils sont la conséquence, d'une part, de l'hyperandrogénie surrénalienne et, d'autre part, de l'accumulation des substrats de l'enzyme qui sont la progestérone et accessoirement la 17-OHP. (Dewailly 2002; Claahsen-van der Grinten *et al.*, 2006)

L'excès d'androgènes surrénaliens induit avant tout un déficit gonadotrope, d'autant plus profond que l'hyperandrogénie est sévère. En effet, au niveau hypothalamique, les androgènes convertis en œstrogènes induisent un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope assorti de troubles ovulatoires plus ou moins marqués selon l'intensité de ce rétrocontrôle (Helleday *et al.*, 1993). Une partie des androgènes surrénaliens en excès diffuse au sein du parenchyme ovarien et serait capable d'induire un trouble de la folliculogénèse, proche de celui observé dans le syndrome des ovaires polymicrokystiques, en agissant localement sur les récepteurs aux androgènes au niveau des cellules de la granulosa (Dewailly 2002; Claahsen-van der Grinten *et al.*, 2006). L'excès de sécrétion de progestérone d'origine surrénalienne secondaire au déficit en 21-hydroxylase induit également un impact négatif sur la fertilité féminine. En effet, la progestérone agit à 3 niveaux en activant de manière excessive et/ou prématurée les récepteurs à la progestérone: Le premier niveau d'atteinte concerne l'axe gonadotrope. En effet, la progestérone endogène (et accessoirement le 17-OHP) peuvent induire un rétrocontrôle négatif au niveau des neurones hypothalamiques à GnRH à l'origine d'une dysovulation « centrale ». Ce mécanisme d'infertilité est commun avec celui décrit pour les androgènes. Il y a donc probablement un effet de potentialisation entre ces deux familles de stéroïdes à l'étage hypothalamo-hypophysaire. Le second niveau d'atteinte concerne l'endomètre. En effet, l'activation continue des récepteurs à la progestérone freine la croissance de l'endomètre induite par les œstrogènes mais induit aussi une avance de maturation endométriale délétère pour l'implantation d'un éventuel blastocyste. Le troisième niveau d'atteinte concerne les glandes endocervicales. Celles-ci secrètent alors de manière continue une glaire plus compacte et hostile à la migration, à la survie et à la capacitation des spermatozoïdes. (Dewailly 2002; Claahsen-van der Grinten *et al.*, 2006 ; Holms *et al.*, 1995).

4. Infertilité causée par l'endométriose

L'endométriose est définie par la présence hors de la cavité utérine, en position ectopique, de tissu ayant les mêmes caractéristiques histologiques que l'endomètre (**Figure 10**)

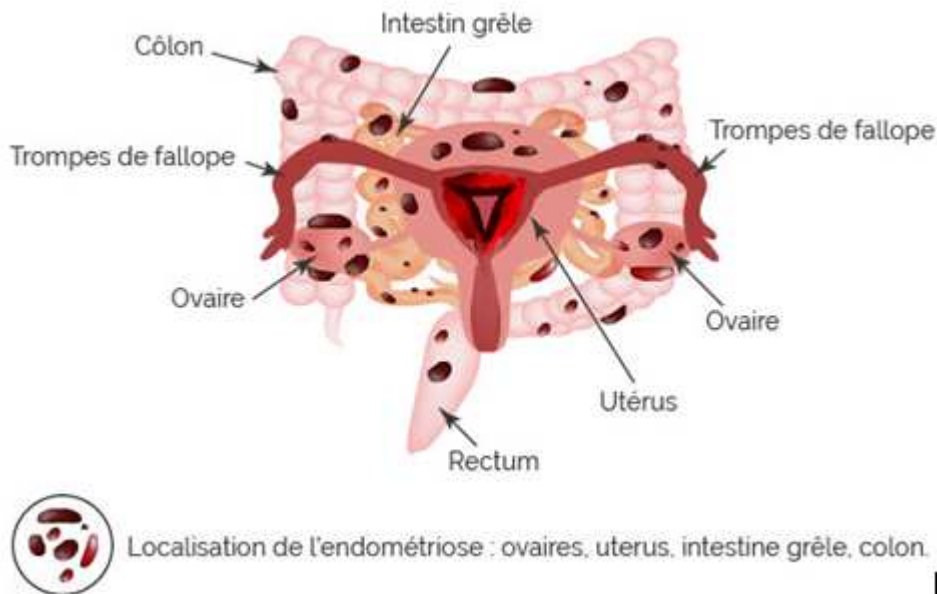


Figure 10 : Différentes localisations de l'endométriose (De Ziegler et al., 2010).

, c'est-à-dire, comportant des glandes épithéliales et du stroma. Classiquement, on distingue l'endométriose externe, définie par la présence d'endomètre hors de l'utérus, et l'endométriose interne appelée adénomyose et définie par la présence d'endomètre au sein du myomètre (**Figure 11**).

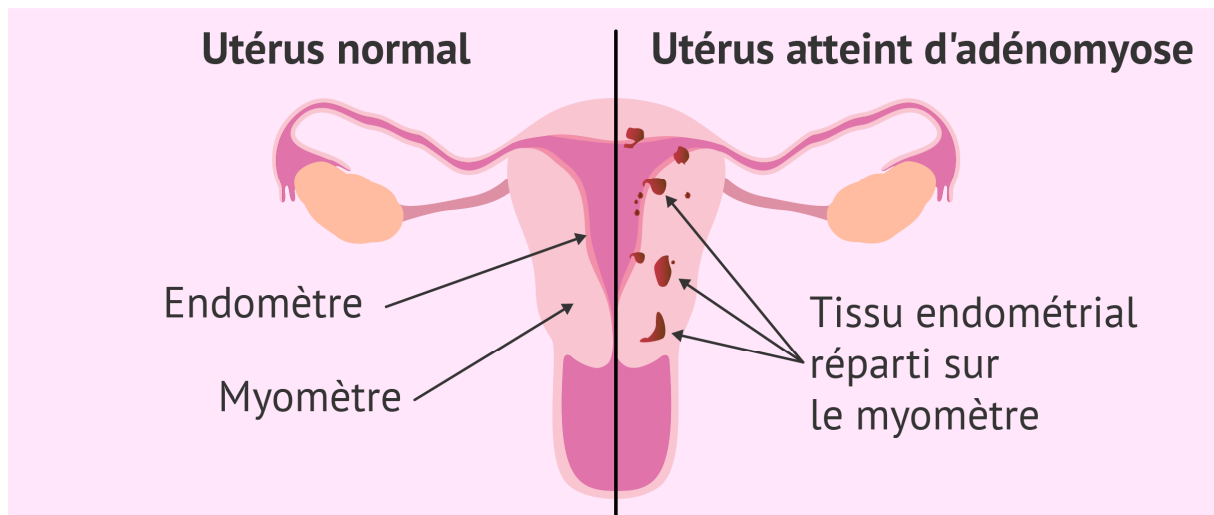


Figure 11 : Localisations de l'adénomyose (De Ziegler et al., 2010)

Il est admis que, même si elles partagent certaines caractéristiques physiopathologiques (endomètre en situation ectopique), l'endométriose et l'adénomyose sont deux maladies différentes (**Velemir et al., 2008**).

L'infertilité est plutôt retrouvée dans les cas de localisations péritonéale, ovarienne et tubaire. Elle est surtout retrouvée dans les formes sévères de l'endométriose (**Salvat, 2001**),

expliquée entre autres par les séquelles adhérentielles obturantes. Les endométrioses révélées par des douleurs sont à un stade plus avancé que lors d'une exploration pour infertilité. Des études récentes ont décrit une infertilité dans l'endométriose minime et modérée, expliquée par une augmentation des prostaglandines chez certaines patientes (**Salvat, 2001; Pouly et al., 2007**).

L'infertilité existe chez 30 à 50 % des femmes porteuses d'une endométriose. Le mécanisme en est :

- la gêne à la captation de l'ovocyte par le pavillon par des adhérences ;
- la gêne à la motricité de la trompe ;
- la sténose de la jonction utéro-tubaire ;
- un trouble de l'ovulation. En effet, 17 % des femmes porteuses d'une endométriose n'ovulent pas et est retrouvé au niveau de leur ovaire :
- soit une dystrophie ovarienne macropolykystique ;
- soit une lutéinisation du follicule non rompu ou LUF (Luteinized Unruptured Follicle) syndrome (**Lansac, 2018**).

5. Infertilités par atteintes du tractus génital féminin

5.1. Malformations utérines

La fréquence exacte des malformations utérines et leur relation avec l'infertilité est très difficile à apprécier. **Pellicer, en 1997**, dans une étude rétrospective sur 3190 patientes, rapporte 6,3 % de malformations utérines parmi les patientes infertiles et 3,8 % chez les patientes fertiles. Cette incidence est en accord avec celles décrites par d'autres équipes, comme celle de **Acien (1997)** qui rapporte l'incidence des différentes anomalies dans diverses populations. Il distingue les anomalies mineures, comme une hypoplasie utérine ou la présence d'utérus arqués (éperon), des anomalies majeures. La proportion d'infertilité primaire est de 3 à 6 % mais aussi diversement évaluée. Une fréquence de 3 % paraît la plus raisonnable. Si l'on s'attache à l'infertilité secondaire avec en particulier les pertes fœtales à répétition, la fréquence des malformations utérines est estimée autour de 25 % (**Raga et al., 1997 ; Salim et al., 2003**). Chez les patientes qui ont subi plusieurs fausses couches à répétition, les anomalies les plus fréquentes sont les anomalies utérines dites majeure comme les utérus cloisonnés et les utérus uni- ou bicornes (**Heinonen, 2000 ; Acien, 1993**). Dans la population de femmes qui consultent pour une infertilité, la malformation utérine n'est que très rarement seule responsable de la difficulté à concevoir. Ainsi, plusieurs auteurs rapportent une association à une endométriose dans 25 à 30 % des cas, une pathologie tubaire dans 15 à 20 % des cas (**Jacobsen et Decherney, 1997 ; Acien, 1997 ; Rossier et al., 2008 ; Lavergne et al., 1996**). Dans la série de Lavergne qui réunit les patientes prises en charge en fécondation *in vitro*, la proportion des utérus cloisonnés est de 42,1 %, des utérus unicornes de 23,1 %, les pseudo-unicornes de 21 % et les bicornes de 13,2 % (**Figure 12**) (**Lavergne et al., 1996**).

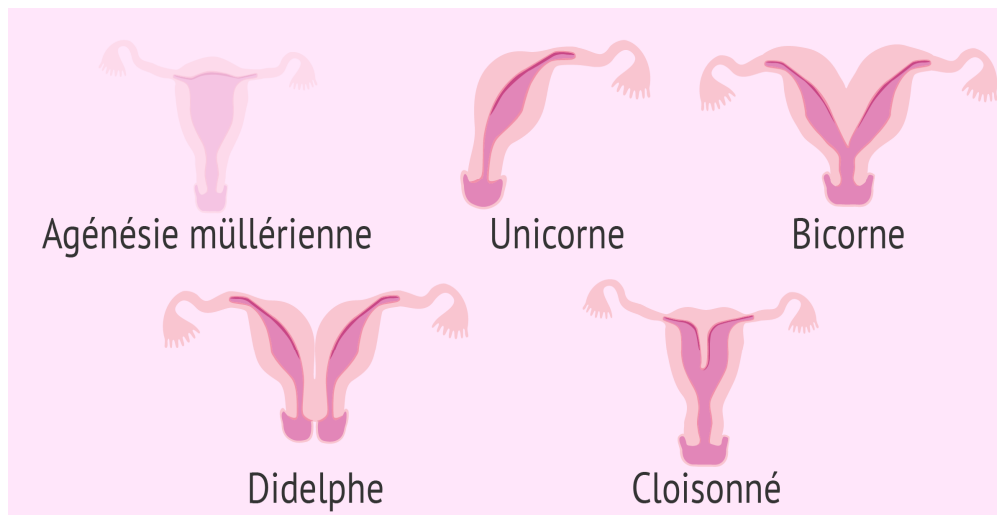


Figure 12. Malformations utérines *in*(Lavergne et al., 1996).

5.2.Synéchies

Les synéchies sont un accolement partiel ou total (syndrome d'Asherman) des parois de l'utérus, survenant de façon non physiologique après agression de la muqueuse endométriale(**Figure 13**).

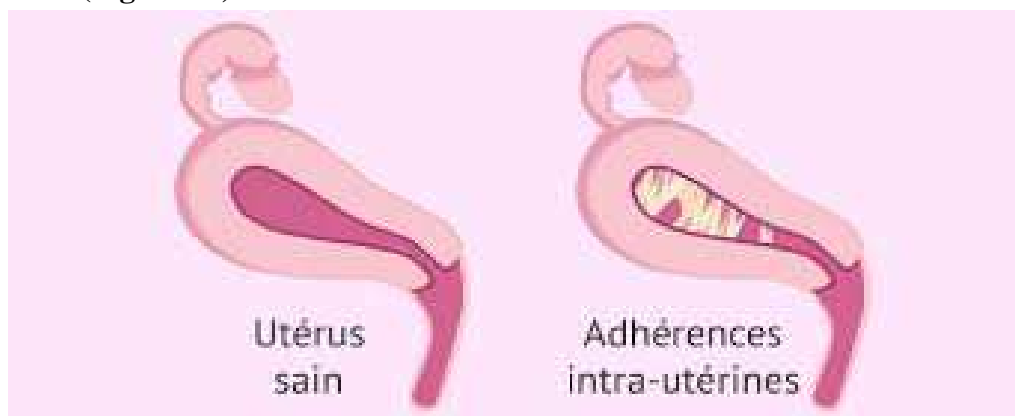


Figure 13 : Utérus sain (a gauche), avec synéchies (a droite) *in* (**Malhotra et al., 2012**).

Le premier cas d'adhérences intra-utérines a été décrit par Fritsch en 1894. Puis, Asherman a décrit dès 1948 ce syndrome d'accolement des parois qui porte aujourd'hui son nom(**Malhotra et al., 2012**). Cette pathologie est un problème de santé publique car responsable de multiples symptômes fonctionnels, de pathologies obstétricales et d'infertilité. Il s'agit d'une des principales causes d'infertilité secondaire : dans une population de femmes infertiles, le taux de synéchies retrouvé à l'hystérocopie varie de 1,7 à 7 % pour de nombreux auteurs (**La Sala et al., 1998 ; Nawroth et al., 2003 ; Yucebilingin, 2004 ; Hinckley et Milki, 2004**). Cependant, certaines études retrouvent des taux de synéchies plus importants de près de 20 % (**Lasmar et al., 2010**), en effet, les synéchies sont à l'origine d'un défaut d'implantation de l'embryon, notamment quand elles touchent le fond utérin. Elles peuvent également agir en amont de la fécondation, du fait de leur impact potentiel sur :

- L'altération de la migration des spermatozoïdes ;
- L'altération vasculaire endométriale ;
- et la réduction de la taille et de l'expansion de la cavité utérine (Malhotra et al., 2012).

5.3. Infections

Les infections génitales de la femme peuvent avoir 2 origines : endogène, liée à une prolifération anormale de germes appartenant à la flore vulvovaginale, ou exogène, c'est-à-dire le plus souvent due à une contamination sexuelle (80 % des cas). L'utérus et les trompes peuvent également être atteints à l'occasion d'un geste transcervical (stérilet, curetage, etc.). Outre les bactéries des IST (chlamydia, gonocoques), des entérobactéries sont également retrouvées (*E. coli* en particulier) (Wilcox, 2010).

Les infections à *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma*, *Bacteroides ureolyticus* et espèces de *Mobiluncus* sont connues pour provoquer une déciliation ou une réduction de l'activité ciliaire, perturbant le transport tubaire ou des adhérences tubo-ovariennes, pouvant gêner la captation ovocytaire. L'action pathologique du *N. gonorrhoeae* consiste en une réduction rapide et un arrêt total de l'activité ciliaire. Il y a par ailleurs une invasion des cellules non ciliées de l'endosalpinx. Le monomère de peptidoglycane et le lipopolysaccharide gonococcique produit par la membrane externe du gonocoque forment des agrégats à l'apex des cils avant de pénétrer le cytoplasme des cellules ciliées et non ciliées sous forme de structures vésiculées. Ce mécanisme dure 12 heures. Les cellules infectées produisent alors un facteur de nécrose : le *tumor necrosis factor* (TNF) avec un taux de perte ciliaire corrélé à la concentration tissulaire de TNF. Le *C. trachomatis* (plus particulièrement est connu pour entraîner des obstructions tubaires distales ayant pour conséquence des hydrosalpinx associés à une perte permanente des cils plus ou moins extensive (Brusow et al., 2008 ; Bohbot, 2011). L'action pathogène de *C. trachomatis* consiste en un effet cytotoxique direct sur la muqueuse avec rupture des cellules épithéliales et pertes des microvillosités. À cela se surajoute une réponse immunitaire entraînant une déciliation tubaire permanente et une diminution de la fréquence ciliaire des cils restants, ce qui a pour conséquences des lésions tubaires étendues irréversibles. L'*E. coli*, quant à lui, semble provoquer sur des modèles murins une déciliation progressive associée à des lésions des cils restant à type de raccourcissement, gonflement et adhésion entre eux. Cependant, les lésions secondaires à *E. coli* sont réversibles en huit semaines (Wilcox, 2010).

Les oviductes sont le site le plus répandu de tuberculose génitale chez les femmes atteintes de granulomes avec obstruction partielle ou totale. L'endomètre peut également être endommagé par la formation de tubercules ou de granulomes, entraînant aménorrhée et infertilité (Sharma et al., 2008). Des études nigériennes et pakistanaises suggèrent jusqu'à 2% de l'infertilité féminine secondaire à une tuberculose génito-urinaire. Malheureusement, le succès du traitement antibiotique de *M. tuberculosis* ne peut inverser les changements histologiques, et la plupart des femmes sont définitivement stériles (Ojo et al., 2008 ; Shaheen et al., 2006).

6. Facteurs environnementaux et infertilité

Concernant les substances reprotoxiques, c'est-à-dire possédant un caractère toxique sur la reproduction et/ou le développement, on distingue tout d'abord les perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A, les phtalates ou les parabènes dont les données chez l'humain sont encore insuffisantes mais dont l'effet potentiel (lien évoqué avec l'endométriose, augmentation du délai pour concevoir et des fausses couches spontanées précoces) est à prendre en compte (**Caserta et al., 2007 ; Cobellis et al., 2003**).

Il existe également des substances potentiellement reprotoxiques chez les femmes en âge de procréer, comme les perturbateurs endocriniens, tel le mercure (retrouvé dans les crèmes éclaircissantes, les amalgames dentaires, les poissons), les nanoparticules et les éthers de glycol. Ces derniers sont utilisés comme solvants dans les peintures, colles, encres, vernis, cosmétiques (teintures pour cheveux), produits d'entretien (lave vitres) (**Garlantezéc et al., 2009 ; Al-Saleh et al., 2009 ; Braydish-Stolle et al., 2005**).

Chapitre III
Exploration de la femme
infertile

Le bilan paraclinique de première intention chez un couple infertile a pour objectif de rechercher une étiologie de l'infertilité et d'évaluer le pronostic de conception du couple. Ce bilan doit apporter une preuve d'ovulation, s'assurer de la perméabilité tubaire et l'intégrité de la cavité utérine, et explorer le facteur masculin. Il existe une multitude d'examen pouvant répondre à ces objectifs. Cependant, il existe peu d'évidence scientifique sur la valeur de chaque examen afin de recommander le bilan minimal à prescrire à la première consultation d'un couple infertile.

1. Interrogatoire

Le premier contact avec le couple infertile qui vient consulter doit mettre en confiance. Certaines questions concernant le passé de chacun ne pourront sans doute être posées qu'en tête à tête au moment de l'examen. La première consultation comprend l'interrogatoire, l'examen des deux partenaires, et les conclusions tirées de cet entretien (Porcu-Buisson, 2007). Il s'agit de la première étape importante dans la prise en charge d'une hypofécondité et cela nécessite d'établir un dossier pour les deux conjoints. Pour plus de commodités, le dossier est commun pour les deux et c'est un cas de figure qui n'est retrouvé qu'en médecine de la reproduction (un dossier médical pour deux personnes). Il importe que les deux membres du couple soient interrogés ensemble, puis séparément, afin de respecter le secret médical de chacun des partenaires.

1.1. Vie sexuelle du couple

Ce premier interrogatoire permet de préciser certains points d'ordre général :

- l'âge des deux partenaires ;
- les unions antérieures et la notion de fécondité dans ces unions. Cette notion permet de préciser la responsabilité de l'un ou l'autre des partenaires dans le cas où l'ancien partenaire par exemple aurait pu concevoir lors d'une nouvelle union ;
- la date de leur mariage et leur durée de vie commune ;
- la contraception (mode, durée d'utilisation) ;
- la date du désir d'enfant ;
- la nature primaire ou secondaire de la stérilité. Dans le dernier cas, on fait préciser les accouchements (paternité, date, modalités, allaitement, évolution dans les suites de couches), les avortements (paternité, date, nombre, terme, spontanés ou provoqués, médicamenteux, curetage, complications), les grossesses extra-utérines (côté, traitement médical ou chirurgical, conservateur ou radical) ;
- le devenir des enfants de la précédente union ;
- la fréquence des rapports dans la semaine et le mois ;
- la connaissance du couple sur la période de fécondité et le cycle menstruel féminin. Il y'a des couples qui du fait de leurs pratiques sexuelles observent une contraception involontaire ;
- des anomalies éventuelles : anéjaculation, éjaculation précoce, impuissance, vaginisme, frigidity (Porcu-Buisson, 2007).

1.2. Interrogatoire de la femme

Il précisera son poids, sa taille, permettant le calcul de l'index de masse corporelle (IMC = Poids/Taille²), défavorable à partir de 30 (augmentation du risque de FCS et de

diabète gestationnel). Un IMC supérieure à 40 nécessite un avis d'un médecin nutritionniste en évoquant d'emblée une possibilité de chirurgie bariatrique avant l'obtention de la grossesse.

Il faut encourager au maximum entre l'âge de 30 à 35 ans une perte de poids (5 %) avec un suivi diététique (Freour, 2008).

La notion d'immunité contre la rubéole et la toxoplasmose sera précisée. Si la femme n'a pas eu la rubéole, une vaccination sera entreprise avant de se lancer dans les investigations que nécessite l'infertilité. De même, on demandera une sérologie des hépatites B et C et du sida. On conseillera de suivre au mieux les recommandations de la consultation préconceptionnelle (HAS, 2007).

L'interrogatoire sera orienté sur la recherche de troubles des règles et de l'ovulation, la vérification de l'intégrité de la cavité utérine, de la perméabilité des trompes (recherche d'une infection, étude des antécédents chirurgicaux pelviens) et de l'existence d'arguments en faveur d'une endométriose (Lansac et Cornuau, 2018).

Dans les antécédents médicaux, sont recherchés :

- **Une tuberculose** : L'existence ou non d'une vaccination par le BCG doit être précisée, la notion d'aménorrhée secondaire lors d'une primo-infection traitée, surtout chez les femmes transplantées ou immunodéprimées.
- **Une infection ancienne du vagin ou du col** ; de leucorrhées, de cervicite, de conisation, d'IVG (interruption volontaire de grossesse) répétées ;
- **La salpingite** : souvent méconnue de la malade, et on fera préciser la notion de leucorrhées, d'algies pelviennes, de fièvre plus ou moins soignée par des antibiotiques, d'hospitalisations ;
- **L'endométriose** ovarienne ou péritonéale ;
- **Une anomalie thyroïdienne**.

Dans les antécédents chirurgicaux, on recherchera :

- **L'appendicectomie** : soit banale, soit compliquée de péritonite ou de drainage ; des adhérences péri-tuboovariennes pouvant avoir pour origine une infection appendiculaire.
- **Les salpingites** opérées ou coelioscopées ;
- **Une intervention sur l'utérus**, les trompes, les ovaires. Dans tous les cas, il est utile de noter le nom de l'opérateur, le lieu, la date de l'intervention de façon à demander les comptes rendus opératoires, à moins que la femme n'en possède déjà.

Dans les antécédents obstétricaux, il est recommandé de préciser :

- si le géniteur est le partenaire actuel ;
- le mode de terminaison de la grossesse : accouchement, fausse couche, IVG

Il est important de rechercher en particulier :

- **Une infection du post-partum**: fièvre associée à des douleurs abdominales; des hémorragies souvent traitées par les antibiotiques mais parfois aussi, et malheureusement, par un curetage, source de synéchies ;
- **Une infection du post-abortum** après fausse couche ou IVG et son mode de traitement.

Dans l'histoire menstruelle, le praticien doit noter :

- la date du début des règles ;
- la durée du cycle le plus long et du cycle le plus court ;
- la notion d'aménorrhées et la durée.

- **Les antécédents familiaux** d'infertilité ou de stérilité, traitements inducteurs de l'ovulation, de ménopause précoce, d'anomalies thyroïdiennes, d'endométriose, d'obésité, de diabète, doivent être colligés (**Lansac et Cornuau, 2018**).

2. Examen clinique de la femme infertile

2.1. Première consultation entre j2 et j5

Il n'est ni plus ni moins qu'un examen gynécologique habituel. Le praticien note le morphotype (normal, obésité, maigreur), l'IMC. Il examine les seins en appréciant leur volume, leur consistance homogène ou granuleuse en faveur d'une dysovulation, l'existence d'un écoulement évoquant une galactorrhée. Il précise la pilosité pubienne, axillaire, thoracique. Puis, il examine l'appareil génital.

L'inspection de la vulve par la recherche d'une vulvite à *Candida*, à germes banals et par l'examen des récepteurs aux androgènes (grandes lèvres, clitoris) et aux œstrogènes (petites lèvres), et par l'appréciation de l'aspect de la vulve, infantile ou normale, la distance clitoris-méaturation.

L'examen au spéculum du col permet d'apprécier l'état de la glaire surtout en milieu de cycle : normalement limpide et abondante, parfois absente, ou au contraire louche, visqueuse, gélatineuse. Une cervicite ou une leucorrhée sont recherchées. Un test de Hühner peut être effectué si la patiente a eu un rapport la veille.

Le toucher vaginal est fait sur un plan dur, vessie et rectum vides, et sont appréciés :

- le volume de l'utérus ;
- sa position antéversée ou retransversée ;
- une douleur à la mobilisation antéropostérieure ou latérale ;
- l'existence ou non d'une masse annexielle.

Le praticien recherche aussi une masse irrégulière et douloureuse dans le cul-de-sac de Douglas (endométriose). Cet examen peut orienter vers une cause évidente : malformation génitale, endométriose, cervicite ; le plus souvent, il est normal (**Lansac et Cornuau, 2018**).

2.2. Deuxième consultation entre J13 et J14

Cette consultation se situe au 13^e-14^e jour du cycle type de 28 jours, en préovulatoire (précisé par la courbe si le cycle est plus long). La courbe thermique sera systématiquement effectuée pour l'interprétation du test post-coïtal. Cette interprétation aura lieu *a posteriori* après les règles suivantes, avec l'évaluation de la durée de la phase lutéale (plateau thermique). C'est la seule façon d'être sûr que le test a été fait à la date convenable.

Elle permet l'étude de la glaire. Normalement, elle doit être abondante, limpide, blanc d'œuf, d'une filance de 10 cm, coulant par un orifice cervical ouvert. Anormalement, elle peut être : pauvre, à peine visible, épaisse, visqueuse, louche, faisant obstacle à l'ascension du sperme.

Elle permet la recherche des spermatozoïdes sur un prélèvement cervical de la glaire de l'endocol après avoir mouché le col (test post-coïtal de Hühner ou TPC) ; normalement, on doit voir plus de cinq spermatozoïdes mobiles par champ (grossissement x 400), 8 à 16 heures environ après un rapport précédé de 3 jours d'abstinence.

3. Test post-coïtal (Test de Hunher: TH)

Le test post-coïtal est sujet de controverses selon les auteurs ; pour **Oei et al. (1996)**, il a peu d'intérêt dans le bilan d'une infertilité d'un couple. Ce test diagnostique est accompagné d'une mauvaise sensibilité et spécificité dans le diagnostic d'une éventuelle infertilité d'origine cervicale et ce d'autant que les résultats en terme de taux de grossesse lors d'un traitement par IUI sont identiques que le test post-coïtal soit positif ou négatif. Son seul intérêt réside dans le fait qu'il permet de vérifier le caractère complet d'un rapport sexuel, par contre pour **Zorn et al. 2006**, ce test à une triple fonction : vérifier le caractère complet du rapport, quantifier le nombre de spermatozoïdes présents, et enfin évaluer leur comportement et leur survie dans la glaire. Ce dernier point est particulièrement intéressant : aisément réalisable au cabinet du praticien, le TH est le moyen le plus simple pour dépister une pathologie du mouvement des spermatozoïdes, pour autant que l'observateur ait l'œil bien exercé. Pour cela, il garde un intérêt même en cas d'indication de FIV. Un défaut de pénétration des spermatozoïdes dans une glaire normale doit donner l'alerte et faire redouter des difficultés de fécondation. Une analyse attentive du sperme est nécessaire dans un laboratoire spécialisé. Une pathologie du mouvement est une indication d'ICSI. Lorsque le test post coïtal est négatif sans explication claire du côté du sperme, de la glaire ou des rapports, l'exploration doit être poursuivie avec un test de pénétration croisée et une recherche d'anticorps anti spermatozoïdes (**Zorn et al., 2006**).

Le test post coïtal permet d'évaluer différents critères selon le score d'Insler (**Tableau 1**) : L'ouverture du col, la filance, la cristallisation et l'abondance de la glaire, elle est favorable à partir d'un score de 8 (**Lansac et al., 2005**).

Score	0	1	2	3
Ouverture du col	Ferme	Punctiforme	Ouvert	Béant
Filance	< 1 cm	1 à 4 cm	5 à 8 cm	> 9 cm
Abondance	Absente	Minime	En goutte	En cascade
Cristallisation	Absente	Linéaire	Partielle	Complete

Tableau 1: Score d'Insler (**Lansac et al., 2005**).

4. Courbe thermique

En pratique, c'est le seul examen qui soit tout à fait indispensable et qui apporte des renseignements inestimables. Elle suppose évidemment une collaboration de la patiente à qui le praticien expliquera l'importance des données primordiales qu'elle fournit par rapport à son modeste prix de revient. Elle sera faite sur un papier adapté avec trois graphiques superposés. Le premier jour des règles est situé à gauche de la feuille ; le graphique est changé à chaque cycle. Plate, elle témoigne d'une anovulation (**Figure 14**) ; plate, supérieure ou égale à 37 °C, elle reflète une grossesse si sa durée dépasse 16 jours, biphasique (**Figure 14**), elle permet d'étudier la durée de la phase folliculaire (reflet de la maturation) et surtout celle de la phase lutéale. Le caractère biphasique ne s'accompagne pas toujours d'une température supérieure à 37 °C en phase lutéale, mais une différence de 2 à 3/10 est observée en analysant la courbe s'il y a eu ovulation (**Cole, 2009**).

La courbe thermique permet de mettre en évidence des anomalies du cycle. Par exemple les cycles anovulatoires : en l'absence d'élévation thermique due à l'insuffisance d'élévation du taux de progestérone. Une période post-ovulatoire courte (moins de 12 jours) ou un décalage thermique très progressif sont des arguments en faveur d'un corps jaune insuffisant (Lenton *et al.*, 1984 ; Smith *et al.*, 1984). Un décalage thermique retardé est sans signification pathologique, en l'absence d'autres symptômes. Notons cependant que, même normale, la courbe thermique n'est pas un argument suffisant à une sécrétion lutéale adéquate puisque 3 ng/ml de progestérone suffisent pour obtenir un décalage mais 10 ng/ml sont nécessaires pour parler de fonction lutéale correcte (Abraham *et al.*, 1974 ; Blacker *et al.*, 1997).

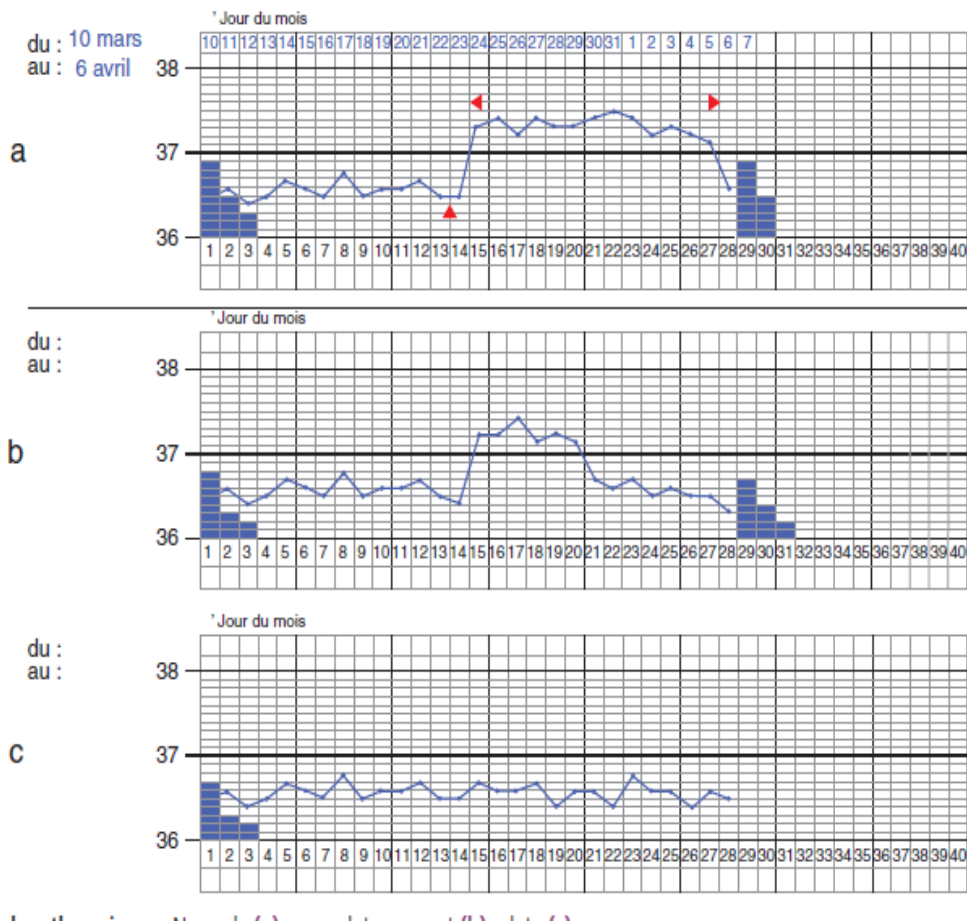


Figure 14: Courbe thermique, biphasique (a,b), plate (c)(Lansac et Cornuau, 2018)

5. Bilan hormonal féminin

Il permet d'observer le fonctionnement ovarien ainsi que celui de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La prescription comportera le dosage en début de cycle (vers le troisième jour) de : 17 beta-œstradiol (E2), FSH, LH, prolactine, TSH, testostérone.

– Le dosage d'E2 permet d'apprécier la qualité de la sécrétion ovarienne, il est aux alentours de 40 Pg/mL en début de cycle. Si E2 est élevé cela témoigne d'une insuffisance ovarienne débutante. Quand E2 est effondré, cela peut être le signe d'une insuffisance

ovarienne avérée telle qu'une défaillance ovarienne précoce ou une insuffisance centrale hypothalamo-hypophysaire.

- Le taux de FSH est normalement inférieur à 10 UI/L. Lorsque le taux de FSH s'élève au-delà, cela signifie que la fonction ovarienne est altérée, on parle d'épuisement ovarien. Au contraire, une FSH basse signe une insuffisance hypophysaire.

- Le taux de LH est normalement aux alentours de 4 UI/L. Une LH élevée doit faire évoquer un syndrome des ovaires polykystiques : le SOPK est un syndrome de dysfonction ovarienne dont la définition nécessite la présence de deux des trois traits phénotypiques suivants : oligo- et/ou anovulation, une hyperandrogénie clinique et/ ou biologique, un aspect échographique d'ovaires polykystiques. Une LH basse fait évoquer une insuffisance haute : l'insuffisance gonadique hypothalamo-hypophysaire ou hypogonadisme hypogonadotrope (HH) qui est définie par une sécrétion insuffisante ou absente des gonadotrophines LH et FSH, altérant ou supprimant la fonction gonadique périphérique. Ce déficit en gonadotrophines peut être :

- d'origine primitivement pituitaire ou secondaire lié à une atteinte hypothalamique par anomalies sécrétoires de GnRH,
- provoqué par une lésion organique ou une atteinte fonctionnelle,
- isolé ou intégré dans un tableau plus large d'insuffisance antéhypophysaire,
- congénital ou conséquence d'une pathologie acquise,
- révélé avant ou après l'âge de la puberté.

Le diagnostic biologique d'hypogonadisme hypogonadotrope repose sur la mise en évidence : d'un taux bas d'œstradiol plasmatique, de concentrations plasmatiques effondrées ou de phase folliculaire précoce de gonadotrophines LH et FSH et d'une prolactinémie normale.

Le test à la GnRH doit être réalisé et peut être négatif ou positif. Ce test ne permet pas de différencier le niveau hypothalamique ou pituitaire d'une atteinte gonadotrope mais évalue plutôt la profondeur du déficit. L'indication de ce test ainsi que l'IRM cérébrale sera posée par l'endocrinologue qui prendra en charge la patiente.

Le dosage de prolactine doit être fait dans certaines conditions : le matin aux alentours de 10 heures, sans être à jeun, dans des conditions de repos avant le prélèvement sanguin. Sinon, le taux de prolactine risque d'être faussement élevé en raison du stress. En cas d'hyperprolactinémie modérée il faut refaire le contrôle, quelques soit le jour du cycle. Si le dosage est très élevé au-delà de 100 ng/mL, cela évoque un adénome. Dans ce cas, il ne faut pas oublier de rechercher à nouveau une éventuelle prise médicamenteuse comme celle de neuroleptiques, d'antidépresseurs ou d'antihypertenseurs. La prolactine peut être élevée dans les hypothyroïdies et dans le SOPK. Devant une hyperprolactinémie, il est très utile de demander un dosage de la prolactine monomérique pour détecter une augmentation de la big-prolactine qui ne justifie pas de traitement. Ceci évite, dans certains cas, le recours à l'IRM hypophysaire.

Le dosage des androgènes commence par celui de la testostérone et, en cas d'anomalie, sera suivi par celui de l'androstenedione, de la delta-4- androstenedione et du sulfate de dehydroandrostenedione. La patiente devra être adressée à un médecin endocrinologue. Le dosage de la progestérone en deuxième phase de cycle vers J22 est le reflet de la fonction du corps jaune (Merviel *et al.*, 2011 ; Bettahar-Lebugle, 2011 ; De Ziegler *et al.*, 2016).

Le dosage de TSH doit être systématique car les hormones thyroïdiennes ont plusieurs effets sur la fonction ovarienne. Chez l'animal, l'hypothyroïdie entraîne, chez les femelles, une diminution du poids des ovaires associée à un arrêt de la folliculogénèse, la fréquence des ovulations diminue. Ces observations se retrouvent dans différentes espèces. Chez la femme, l'hyperthyroïdie est à l'origine d'une oligoménorrhée avec dysovulation, voire une aménorrhée. L'hypothyroïdie provoque chez la femme une anovulation et une infertilité marquée, une galactorrhée liée à une augmentation de la prolactine sont observées (**Bettahar-Lebugle, 2011 ; De Ziegler et al., 2016**).

Le dosage de l'inhibine B est pour certains un bon marqueur de la réserve ovarienne puisque cette hormone est produite sous le contrôle de la FSH par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux et pré-antraux. Un taux d'inhibine B dosé au 3^e jour du cycle a une bonne valeur prédictive de la réponse à la stimulation ovarienne s'il est supérieur à 45 Pg/mL (**Seifer et al., 1997**).

Le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) a été plus récemment proposée comme marqueur de la réserve ovarienne (**Franchin et al., 2005**). Il n'est pas clairement établi si la production d'AMH par follicule varie et si elle peut être influencée par des phénomènes hormonaux locaux, cependant, la mesure des taux d'AMH plasmatiques reflète le nombre de follicules pré-antraux. Comme pour les follicules antraux, la cohorte des follicules produisant de l'AMH et donc les taux d'AMH reflète la taille de la cohorte de follicules primordiaux présente à un moment donné. Par conséquent, les taux d'AMH et le score AFC sont liés l'un à l'autre chez une même personne, offrant tous deux un reflet indirect de la cohorte des follicules primordiaux restants (**De Ziegler et al., 2016**).

Par ailleurs, les sérologies : HIV, hépatite B et C, syphilis, chlamydiae, toxoplasmose et rubéole sont recommandées lors d'un bilan d'infertilité (**Bettahar-Lebugle, 2011**).

6. Echographie

L'échographie au troisième jour du cycle menstruel est un examen indispensable dans le bilan d'une infertilité fait avec un échographe (**Annexe 18**). Il va permettre de conditionner la prise en charge thérapeutique en évaluant la réserve ovarienne. Cet examen comprend le compte des follicules antraux qui doit être précis, et un examen de l'utérus et des annexes afin d'identifier des causes d'infertilité ou des facteurs pouvant modifier la prise en charge ou le pronostic de la patiente. L'utilisation des modes en trois dimensions permet d'améliorer la sensibilité de cet examen en particulier en ce qui concerne l'analyse du corps utérin (**lamazouet Levailant, 2010**).

Cet examen est caractérisé par la facilité de son exécution et par son innocuité. L'échographie trouve tout naturellement une place croissante dans le panel des techniques d'imagerie dans l'infertilité grâce à l'avènement des sondes endocavitaires de haute fréquence et des techniques Doppler. Son innocuité, sa facilité de réalisation et son coût modeste en font une technique de choix. L'échographie par voie vaginale a supplanté l'échographie transvésicale, améliorant le confort des patientes tout comme la qualité des images. L'échographie abdominale reste utilisée dans les quelques situations où existe une contre-indication à l'utilisation d'une sonde vaginale.

Elle permet de s'assurer de l'absence d'une anomalie utérine (fibrome, polype, cloison, utérus bicorne, adenomyose). Les annexes sont explorées, ce qui peut permettre de trouver

des anomalies telles qu'un kyste ovarien ou un hydrosalpinx. Enfin, l'échographie permet d'estimer la réserve ovarienne grâce au décompte folliculaire et de faire une adéquation entre la taille des follicules, le jour du cycle et l'aspect de la glaire. En revanche, elle ne permet pas d'apprécier la qualité des trompes (**Bettahar-Lebugle, 2011**).

7. Hystérosalpingographie

L'HSG est une exploration radiologique (**Annexe 19**) de la cavité utérine et des trompes après opacification transcervicale par un produit de contraste iodé. C'est l'un des examens fondamentaux dans l'exploration de l'infertilité féminine à cause surtout de son apport dans l'évaluation des trompes. C'est un examen plutôt de dépistage que de diagnostic des lésions intra-utérines et tubaires. L'HSG a une bonne sensibilité mais une faible spécificité pour le diagnostic des pathologies utérines intracavitaires (**Ubeda et al., 2001**).

La fiabilité de l'HSG dans l'évaluation tubopéritonéale n'est pas absolue non plus. Selon la méta-analyse de **Swart et al. (1995)**, l'HSG présente une bonne spécificité (83 %) mais une faible sensibilité (65 %) dans le diagnostic d'une obstruction tubaire. Par ailleurs, l'interprétation de l'HSG présente une variabilité interopérateur non négligeable, estimée à plus de 20 %, ce qui traduit le caractère délicat de cet examen dans sa réalisation et son interprétation.

L'HSG, la sérologie *Chlamydiae* ou l'association des deux peuvent être utilisées comme des tests diagnostiques dans l'évaluation primaire d'une infertilité d'origine tubaire. Toutefois, l'HSG reste l'examen d'imagerie recommandé en première intention pour l'exploration tubaire dans un contexte d'infertilité, car elle réalise encore le meilleur compromis innocuité/efficacité (**Torre et al., 2010**).

8. Hystérocopie

L'hystérocopie est un examen endoscopique fait avec un hystéroscope (**Annexe 20**) permettant la visualisation directe de la cavité utérine. Grâce à la miniaturisation des hystéroscopes et à l'amélioration de leurs performances optiques, l'hystérocopie est actuellement un geste simple de diagnostic ambulatoire, réalisé sans anesthésie ou avec une anesthésie locale. Ses principales indications sont l'exploration des ménorragies et des patientes infertiles. Sa réalisation systématique en première intention dans ces deux indications est toujours sujette de controverses (**Ait ben kaddour et al., 2010**).

Bien que certains auteurs aient montré l'intérêt d'une hystérocopie diagnostique systématique avant toute prise en charge en FIV (**Pundir et al., 2014**), l'hystérocopie est principalement indiquée en cas de suspicion d'anomalie endocavitaire afin de vérifier l'intégrité de la cavité utérine, l'aspect de l'endomètre et sa trophicité, et de traiter une synéchie utérine, un polype endométrial ou un myome sous-muqueux, le cas échéant. Elle permet aussi de traiter une cloison utérine avant AMP (**Yazebeck et al., 2010**).

L'hystérocopie est l'examen le plus performant dans l'évaluation de la cavité utérine malgré le développement de l'échographie et de l'hystérosonographie. Il est préférable d'effectuer systématiquement une hystérocopie avant de débiter un programme de fécondation in vitro (FIV). Cette hystérocopie permet de mettre en évidence des lésions pouvant entraîner des échecs de transfert ou d'implantation (**Agostini et al., 2005**).

9. Sonohystérogaphie (ou échographie de contraste)

Elle est réalisée en ambulatoire sans sédation ni prémédication car peu douloureuse, en 1^{re} partie de cycle. Un cathéter intra-utérin muni d'un ballonnet est mis en place. Un produit de contraste est injecté, qui est soit du sérum physiologique (10-40 mL), soit un sucre échogène (suspension de galactose, 10-20 mL; Echovist®). La solution saline est généralement choisie pour explorer la cavité utérine et la solution échogène pour apprécier la perméabilité tubaire (**Crequat et al., 1993**). L'échographie endovaginale est réalisée une fois le système en place. La Sonohystérogaphie est mieux tolérée que l'hystérogaphie et ne nécessite pas d'irradiation (**Kim et al., 1998**). Elle est par ailleurs sans risque allergique contrairement à l'hystérosalpingographie. Il s'agit de la seule technique permettant une exploration globale du myomètre, de l'endomètre et de la cavité. L'étude des anomalies intracavitaires est facilitée. En gardant l'hystérocopie comme l'examen de référence, la sonohystérogaphie a une sensibilité de 87,5 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 91,6 % dans le dépistage des anomalies endocavitaires dans une étude concernant 44 patientes incluses en FIV (**Ayida et al., 1997**). Ainsi, les performances de la sonohystérogaphie au sérum physiologique sont excellentes dans l'évaluation de la pathologie endo-utérine, meilleures que pour le diagnostic de pathologie ou même de perméabilité tubaire (**Crequat et al., 1993**). La sonohystérogaphie a l'avantage sur l'hystérocopie, d'associer une imagerie intracavitaire à une imagerie pelvienne (fibrome sous-séreux, kyste de l'ovaire). L'étude des trompes (de leur perméabilité) s'aide des techniques Doppler (**Kleinkauf-Houcken et al., 1997**). Elle peut être réalisée dans le bilan initial mais ne peut remplacer l'HSG qui reste l'examen de référence.

Les illustrations des différents appareils utilisés en imagerie gynécologique sont représentées en **annexe 18, 19 et 20**.

PARTIE II

Etude rétrospective

1. Description de l'étude

Notre étude rétrospective a été réalisée sur 178 dossiers de couples infertiles et candidats à une prise en charge dans un centre de procréation médicalement assistée (PMA) d'Alger et ce pendant la période allant de janvier à mai 2017. Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux femmes issues des couples dont le conjoint ne présente aucun problème d'infertilité (les spermogrammes sont faits dans le même établissement et ne présentent aucune anomalie décelable) ou une maladie qui peut influencer la fertilité.

1.1. Objectif de l'étude

La prévalence de l'infertilité chez la femme reste difficile à estimer du fait de l'hétérogénéité des populations et des paramètres étudiés. Ainsi, les différentes méthodes utilisées dans l'exploration des femmes infertiles, ajoutées aux avis divergents des spécialistes et aussi, aux interactions entre certaines pathologies avec l'infertilité féminine sont sujets de controverses.

L'intérêt de notre étude rétrospective était de mieux connaître le profil général de l'infertilité féminine d'une population. Nous discuterons nos résultats à la lumière de la littérature et des différentes études menées sur le sujet. Nous aborderons tout particulièrement les facteurs influençant la fertilité chez la femme ainsi leur avenir en procréation spontanée et en assistance médicale à la procréation.

1.2. Taille de l'échantillon

Notre échantillon comporte 52 dossiers de patientes triées à partir de 178 dossiers, âgées entre 24 et 43 ans ayant une vie de couple entre 2 et 15 ans et consultant dans un centre de PMA en vue d'obtention d'une grossesse.

1.2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- Les femmes présentant une infertilité quel que soit son origine.
- Les femmes dont les données de l'interrogatoire, bilan biologique d'infertilité et résultats des explorations radiologiques sont complets.
- Les femmes qui présentent une infertilité qu'elle soit primaire ou secondaire.

1.2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclus de notre étude :

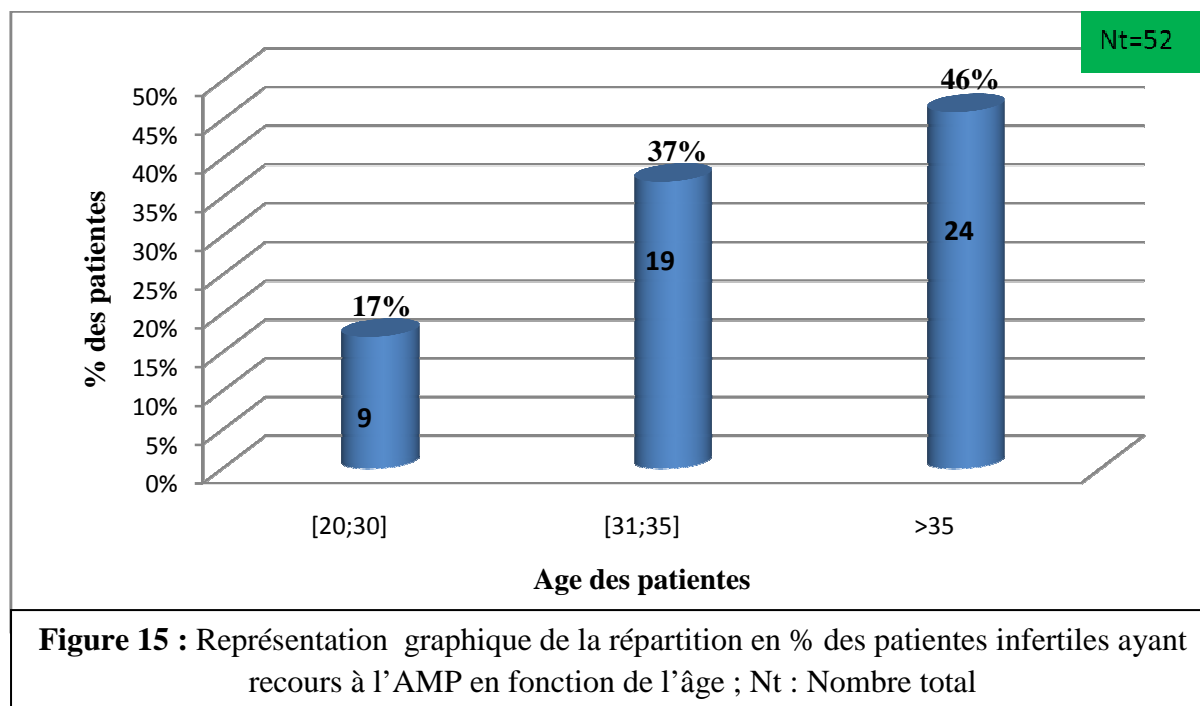
- Les femmes dont le conjoint présente un caractère d'infertilité
- Les femmes dont les données sont très insuffisantes ou incomplètes.

2. Résultats et discussion

2.1. Répartition des patientes en fonction de l'âge

Nous avons repartis les 52 patientes selon trois tranches d'âges, la première tranche allant de 20 à 30 ans correspondant à l'âge où la fertilité féminine est à son optimum, la seconde de 31 à 35 ans la tranche d'âge où les chances de conception spontanée diminuent considérablement, et la dernière tranche regroupant les patientes de plus de 35 ans. Les

résultats sont rapportés dans la **Figure 15** et l'**annexe 1** avec 17% (9 cas) pour la première tranche, 37% (19 cas) pour la deuxième et 46% (24 cas) pour la dernière tranche, l'âge minimum de notre échantillon est de 24 ans tandis que l'âge maximum est de 43 ans.



La fécondabilité naturelle d'un couple est de 25 % par cycle à l'âge de 25 ans pour la femme, 12 % à 35 ans et seulement 6 % à 42 ans. À 25 ans, après six mois d'exposition optimale, les chances de grossesse sont de 60 %, après un an de 80 % et de 90 % après deux ans (Shwartz, 1981). Ces taux sont diminués de 50 % chez les femmes de 35 ans et de 75 % à l'âge de 42 ans (25 % de grossesse après deux ans d'essai, avec 50 % d'avortements spontanés à cet âge). Or, les femmes ont tendance à retarder leur maternité ce qui explique l'augmentation du nombre de femmes de plus de 35 ans venant consulter pour infertilité comme dans notre échantillon. La baisse de la fertilité avec l'âge s'explique par la diminution avec les années de la réserve ovarienne (d'où l'augmentation des doses de traitements inducteurs de l'ovulation sans augmenter la quantité ovocytaire), de la qualité ovocytaire et de la réceptivité utérine. De plus, la survenue d'une grossesse après 40 ans expose la patiente à une surmortalité importante (6,9 pour 100 000 naissances à 25 ans *versus* 33 pour 100 000 à 45 ans) et des complications gravidiques, sans compter le risque chromosomique chez l'enfant, comme le risque de trisomie 21 de 0,30 % à 30 ans, 1,35 % à 40 ans et 2,5 % à 42 ans (Brazkowski et al., 2009).

Malgré l'existence d'une grande disparité interindividuelle, la fertilité, qu'elle soit spontanée ou médicalement assistée, chute fortement autour de l'âge de 40 ans, puis s'effondre à partir de 45 ans (Gougeon, 2005). Chez la femme, le nombre de follicules au repos est définitivement fixé à la naissance. A partir de ce moment et jusqu'à la ménopause, l'effectif de cette réserve ovarienne diminue en raison de l'entrée en apoptose des follicules au repos ou de leur entrée en croissance. A partir d'environ 38 ans, l'appauvrissement de la réserve ovarienne s'accélère et se traduit par une chute significative du nombre de follicules en croissance. Cette chute du nombre de follicules en croissance, capable de produire de

l'inhibine B, conduit, dès l'âge de 35 ans, à une élévation de la FSH circulante. Une croissance folliculaire accélérée et/ou une sélection du follicule préovulatoire plus précoce, probablement due à l'élévation des taux de FSH, semble être responsable du raccourcissement de la durée de la phase folliculaire à partir de 40 ans. Lorsque la femme atteint la quarantaine, le taux d'avortements spontanés est augmenté, soit en raison d'une chute de la réceptivité endométriale, soit en raison d'une qualité ovocytaire diminuée, soit des deux à la fois (**Gougeon, 2005**). Les capacités reproductives cessent souvent des années avant la ménopause qui survient vers 50 ans dans les populations actuelles des pays développés et/ou déclinent fortement bien avant que celle-ci ne soit atteinte, (**Khoshnood, 2008**). En Algérie, à notre connaissance, aucune étude n'est faite dans ce cadre.

Les travaux de Block, réalisés à partir d'ovaires prélevés au cours d'autopsie, illustrent bien la perte folliculaire avec le vieillissement chez la femme (**Block, 1952**). En effet, le nombre médian de follicules décroît de 104000 chez la femme de 20 ans, à 33000 chez la femme de 30 ans, puis à 7900 chez la femme de 40 ans. La taille de la réserve diminue de façon relativement constante jusqu'à l'âge de 37-38 ans, puis de manière plus accélérée jusqu'à la ménopause (**Gougeon et al., 1994**). Cette accélération se produit lorsque le nombre de follicules est voisin de 25000 (**Gougeon et al., 1994**). Bien que ces causes restent inconnues, elle coïncide avec la diminution progressive de la fertilité. Néanmoins, cette diminution peut se manifester beaucoup plus tôt, à partir de l'âge de 30 ans, ou avant, mais d'une manière moins prononcée (**Van Noord Zaadstran, 1991**). Finalement, bien que très variable d'une femme à l'autre, l'âge médian d'"Arrêt" de la fertilité se situerait vers 40-41 ans (**Wood, 1989**), avec des limites très larges.

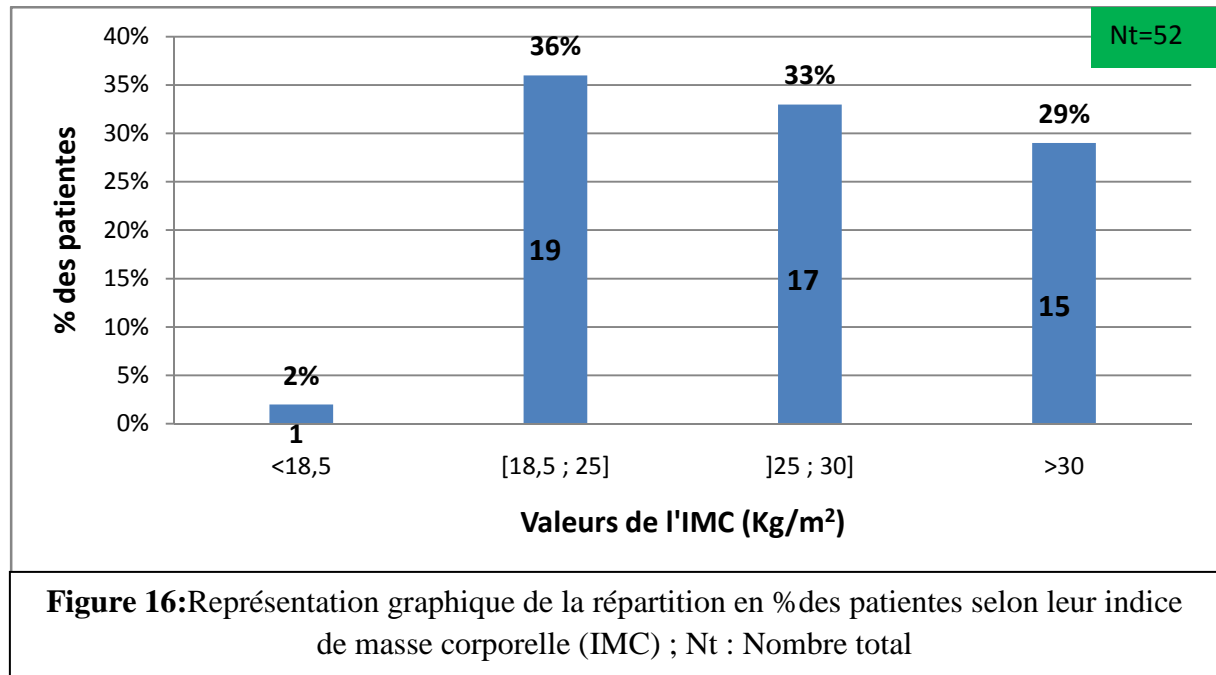
L'âge de la patiente est donc un facteur pronostique essentiel dans toutes les techniques d'assistance médicale à la procréation (**Merviel et al., 2010; Tomas et al., 1999; Bronte et al., 1999; Harris et al., 2010**). Si certains auteurs ont trouvé une relation pratiquement linéaire et inversement proportionnelle à l'âge (**Bronte et al., 1999**) d'autres observent des taux de succès qui se maintiennent jusqu'à 40 ans, avant de chuter au-delà (**Wamer et al., 2004**).

Lorsqu'une AMP doit être envisagée, l'évaluation précise du statut folliculaire ovarien constitue un préalable. Elle a pour but de bien informer le couple sur ses chances de procréer et de lui proposer la meilleure alternative thérapeutique. Il faut, cependant, remarquer que le recours aux techniques d'AMP touche surtout les femmes infertiles ayant dépassé la trentaine et dont la fonction ovarienne est susceptible d'être déjà altérée. En effet, le vieillissement ovarien quantitatif, mais aussi qualitatif, est reconnu comme étant le facteur le plus limitant en AMP (**Templeton et al., 1996**).

2.2. Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle (IMC)

La patiente est pesée et sa taille est mesurée. L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon la formule $IMC = \text{poids en kilos (kg)} / \text{taille au carré (m}^2\text{)}$. Cet indice est exprimé en kg/m². Selon l'OMS, la valeur normale de l'IMC est comprise entre 18,5 et 25. Un IMC inférieur à 18,5 est un signe de dénutrition. Un IMC entre 25 et 30 définit le surpoids. L'obésité est définie par un IMC supérieur à 30. Dans notre échantillon, nous avons 2% (1 cas) avec un $IMC < 18.5$; 36% (19 cas) avec un IMC entre 18.5 et 25 ; 33% (17 cas) avec un IMC compris entre 25 et 30 ; 29% (15 cas) avec un $IMC > 30$ (**Figure 16 et Annexe 2**). L'IMC

dans notre cas varie entre 17.5 et 35, nos résultats sont proches de ceux d'Abregel et al.(2014).



Selon des études épidémiologiques prises comme référence, tous les auteurs n'ont pas exactement les mêmes normes de référence (Boutet, 2010). L'obésité peut affecter la fertilité en causant un déséquilibre hormonal et une dysovulation, en particulier chez les nullipares (Sibai et al., 2013).

Cependant, surpoids ou obésité ne signifient pas invariablement infertilité, mais il est clair qu'ils accroissent le risque d'infertilité. Chez la femme obèse, les perturbations du cycle sont fréquentes et s'accompagnent d'une raréfaction des ovulations (dysovulation). Un IMC supérieur à 27 kg/m² multiplie par trois le risque d'infertilité par absence d'ovulation (infertilité anovulatoire). Le surpoids contribue à une augmentation des troubles d'ovulation et peut-être aussi des risques de fausses couches. La plupart des complications materno-foetales sont multipliées par 2 à 5 en cas d'obésité (IMC > 30). Or, plus de 90 % des femmes obèses peuvent obtenir une amélioration de leur cycle, voire des grossesses spontanées, par une prise en charge diététique et d'exercices physiques (Levy-Dutel et al., 2015).

L'impact sur les capacités reproductives féminines des anomalies de poids définies par un indice de masse corporelle (IMC) en dehors des valeurs normales a été démontré dans la population générale, tant pour le surpoids et l'obésité que pour un faible poids (Block, 1952; Wood, 1989). De plus, le poids à l'adolescence qu'il s'agisse de maigreur, de surpoids et surtout d'obésité s'est avéré être lié à la fertilité ultérieure et la fertilité totale à la fin de la vie reproductive, indépendamment du poids à l'âge adulte dans deux études épidémiologiques dans la population finlandaise (Templeton et al., 1996) et la population américaine (Cameron et al., 1988). Enfin, dans une étude épidémiologique d'une population danoise, le poids de la femme lors de sa naissance est également lié à la fertilité ultérieure, avec une augmentation du délai nécessaire à concevoir pour un petit poids de naissance (< 2 500 g à terme ou 1 500 g en

cas de prématurité) ou un poids de naissance élevé (> 4 500 g à terme ou 3 500 g en cas de prématurité), en particulier si l'IMC avant grossesse est inférieur à 25 dans le premier cas et supérieur à 25 dans le second cas (**El Toukhy et al., 2002**).

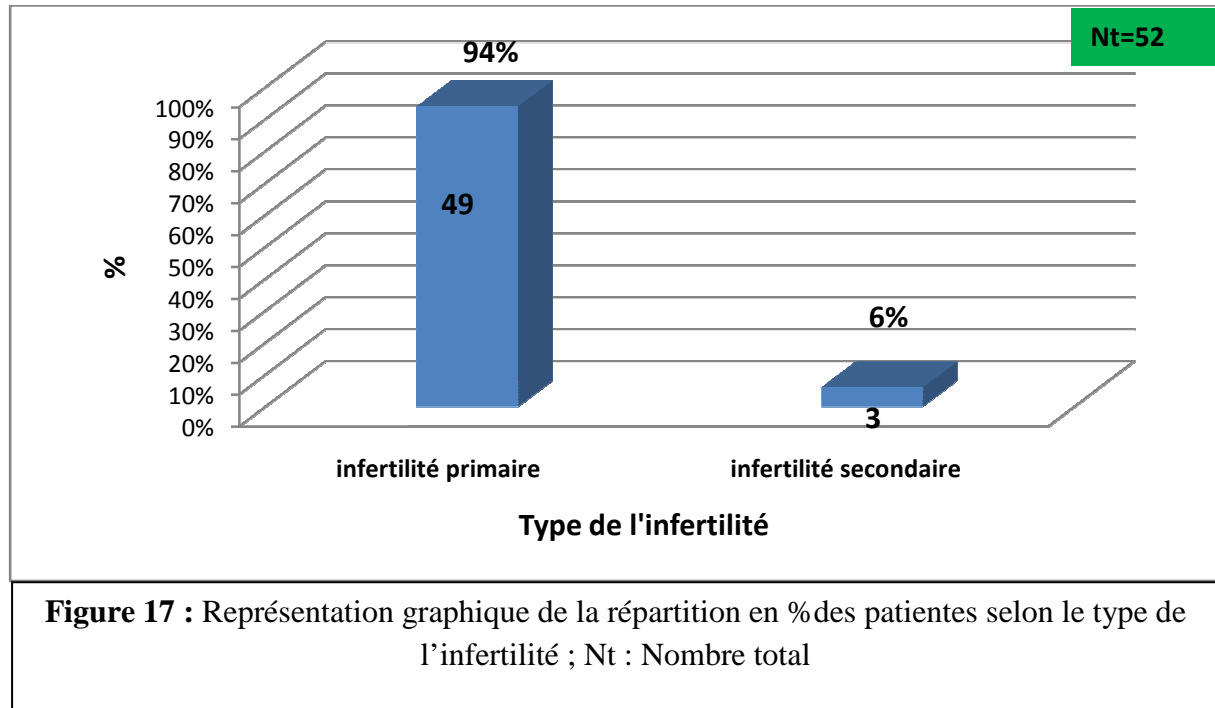
Le poids (la masse grasse) joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de l'ovaire (**Bringer, 1999**). Un poids trop faible empêche la survenue de la puberté et le mécanisme du blocage de la fonction de reproduction dans cette situation est longtemps resté un mystère (**Sarfati, 2010**). La leptine, découverte dans les années 1980, dont le taux circulant est d'autant plus élevé que la masse grasse est abondante. Des récepteurs hypothalamiques pour la leptine permettent de mieux comprendre l'interaction entre la leptine et la sécrétion de GnRH, entre poids et reproduction (**Bourret, 2008**) et il a été mis en évidence des récepteurs de la leptine sur les neurones sécrétant la GnRH (**Magniet al., 1999**). Un taux trop faible de leptine bloque ou empêche la fonction de reproduction d'apparaître. La sécrétion croissante d'œstradiol (E2) en phase folliculaire s'accompagne d'une accélération de la pulsativité de GnRH (*via* le système KiSS1-KISSR1) avec en période ovulatoire le pic de GnRH qui s'accompagne d'une élévation de la leptine (**Lin et al., 2005**). A l'inverse, en cas d'excès de poids, la production d'androgènes est augmentée, l'aromatation des androgènes en œstrogènes est augmentée proportionnellement à l'importance de la masse grasse et la fertilité diminue statistiquement par effet "pilule" (**Brewer, 2010**).

La perte de poids extrême ou des maladies comme l'anorexie mentale et des troubles de l'alimentation peuvent également affecter la fertilité féminine. Chez les femmes, un faible poids (IMC < 18) peut réduire la production de GnRH. De ce fait, l'ovulation devient irrégulière ou s'arrête. Des niveaux de GnRH réduits peuvent également affecter la capacité d'accueil d'un ovule fécondé par l'endomètre (**Dechanet et al., 2009; Levy-Dutel et al., 2015**).

Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont deux éléments indispensables dans l'exploration de l'infertilité dans son versant féminin, cependant, dans le cadre de notre étude, nous disposons de peu de données concernant l'interrogatoire. Outre l'âge et le poids, discutés précédemment, nous avons trouvé des données concernant le type de l'infertilité et de sa durée, la présence de troubles de l'ovulation, de dysménorrhées et de dyspareunies, de la durée moyenne des cycles menstruels, ainsi que des données sur les antécédents médico-chirurgicaux.

2.3. Répartition des patientes selon le type de l'infertilité

Nous avons répartis les 52 patientes selon le type de l'infertilité, en effet, l'infertilité est dite primaire lorsque la patiente n'a jamais eu de grossesse et dite secondaire si la patiente a déjà eu des antécédents obstétricaux. Dans notre échantillon, nous avons relevé 94% de l'effectif total (49 cas) avec une infertilité primaire contre 6% (3 cas) avec une infertilité secondaire (**Figure 17 et annexe 3**). Ces résultats concordent avec ceux de **Fadhlaoui et al. (2012)** qui dans une étude sur 94 patientes ont obtenus 83 patientes (88,29 %) présentant une infertilité primaire contre 11 (11,70 %) avec une infertilité secondaire. Par ailleurs, d'autres auteurs ont rapporté des résultats allant de 50 à 67% pour l'infertilité primaire et de 40 à 50% pour l'infertilité secondaire (**Abregel et al., 2014; Silvente-Fernandez, 2018**).

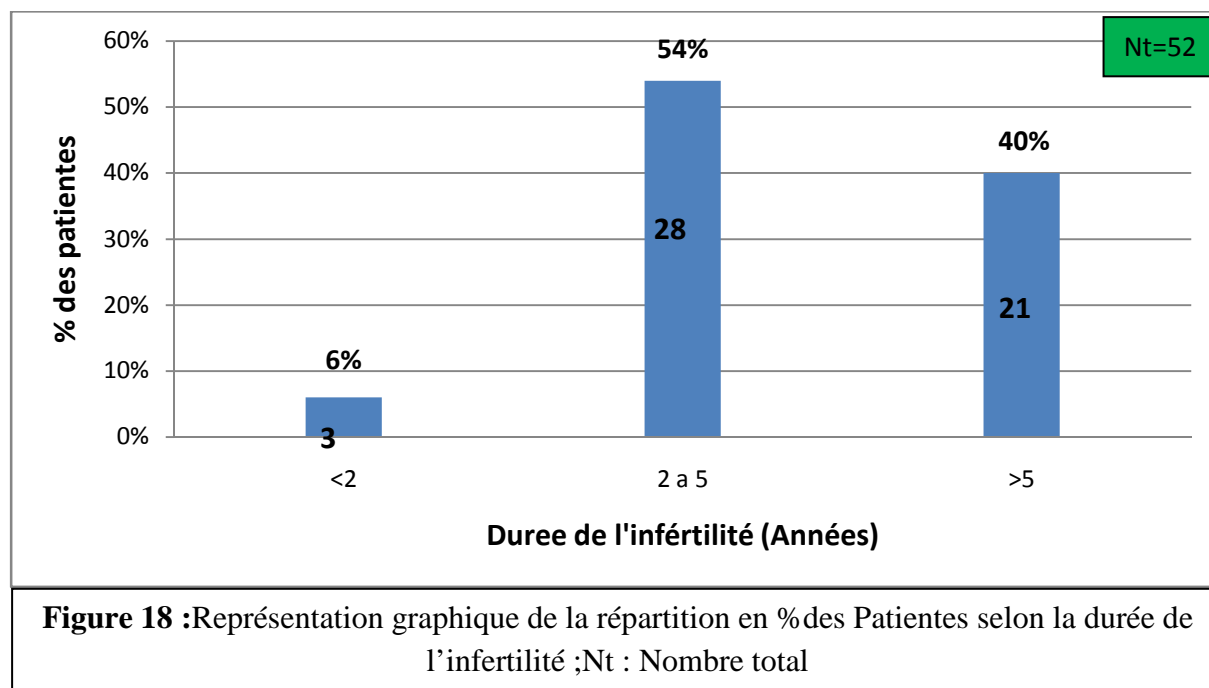


Les malformations utérines (hypoplasie utérine, cloison utérine) (**Sharger et al., 2004; Litta et al., 2004**), les hyperprolactinémies et autres atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (**Bazot et al., 2016**) sont plus fréquemment rencontrées en cas d'infertilité primaire. Par ailleurs, le plus souvent l'infertilité secondaire succède à la perte de la grossesse ou de l'enfant précédent (fausse couche, avortement provoqué, mort fœtale, grossesse extra utérine). Toutes les pathologies obstétricales antécédentes peuvent être, par un effet traumatique, responsables d'une inhibition de la fécondation ultérieure. Il s'agit bien d'infertilités secondaires au sens médical habituel: En fait, un début de grossesse ayant eu lieu auparavant, terminé tragiquement peut entraîner l'installation de l'infertilité (**Bydlowski, 2003**). L'effet traumatique, inhibant la procréation suivante, concerne la représentation mentale et non la gravité au plan de la réalité médicale. Par conséquent, nous pensons qu'il est justifié de rapprocher ces infertilités secondaires par des causes psychologiques survenant lors de la perte d'une grossesse par la femme.

Les synéchies utérines sont aussi une cause d'infertilité le plus souvent secondaire. Les deux principaux signes cliniques des synéchies utérines sont l'infertilité (43 %) et l'aménorrhée (37 %) (**Marcus et al., 1996**). Les étiologies sont traumatiques (séquelles de curetage) ou infectieuses. Le pronostic de la fertilité dépend essentiellement de la sévérité de la synéchie et de l'âge des patientes (**Touboul et al., 2009**). Les synéchies et endométrites sont souvent secondaires à des complications infectieuses d'événements obstétricaux et sont donc plus fréquentes 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**).

2.4. Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité

La durée de l'infertilité est représentée par le temps d'exposition à des rapports sexuels réguliers sans contraception et sans obtention de grossesse, parmi les 52 patientes de notre échantillon qui se sont présentées au service de PMA, 6% (3 cas) ont une durée d'infertilité inférieure à 2 ans, contre 54% (28 cas) pour une durée allant de 2 à 5 ans et 40% (21 cas) pour une durée d'infertilité supérieure à 5 ans (**Figure 18 et Annexe 4**). Nos résultats ne contredisent pas ceux d'autres auteurs, qui, selon les populations étudiées ont rapporté des durées d'infertilités allant de 2 à 5 ans (**Leridon, 2004**), et de 3 à 11 ans (**Abregel et al., 2014**).



L'allongement de la durée d'infertilité est un facteur de mauvais pronostic pour la majorité des auteurs (**Tomas et al., 1999; Tomlinson et al., 1996; Erdem et al., 2008**), cependant pour d'autres (**Goverde et al., 2000; Merviel et al., 2010**), les taux de succès d'une AMP semblent très peu influençables par la durée de l'infertilité.

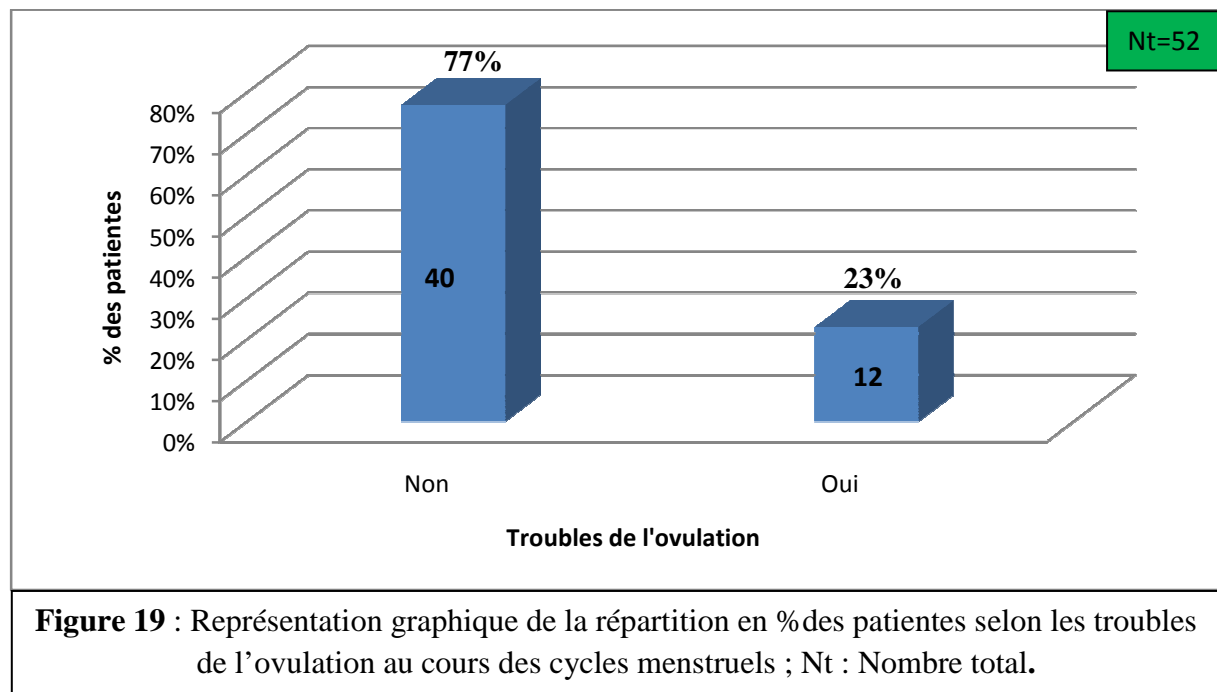
L'effet néfaste de la durée d'infécondité est lui aussi totalement méconnu bien qu'il ait été publié par Schwartz en 1981. Si la probabilité de concevoir des couples est de 24-25 % par cycle au départ, elle n'est plus que de 8 % à 1 an et 4 % à 2 ans (**Shwartz, 1981**). Leridon a démontré que sur 100 femmes, d'âge dépassant 30 ans, cherchant à concevoir, 91 auront un enfant dans les 4 ans sans recourir à l'assistance médicale à la procréation (AMP), 3 y parviendront ensuite grâce à l'AMP et les 6 autres resteront sans enfant. Sur 100 femmes cherchant à concevoir à partir de 35 ans, 82 auront un enfant dans les 3 ans, 4 grâce à l'AMP et 14 resteront sans enfant. En cas de début de recherche de procréation à partir de 40 ans, 57 réussiront dans les 2 ans, 7 en recourant à l'AMP et 36 resteront sans enfant (**Leridon, 2004**).

La durée de l'infertilité doit donc être demandée au couple dans l'objectif de décider du type de technique d'AMP, du délai de prise en charge et afin d'établir un pronostic de réussite de l'AMP (**Dechnet et al., 2009**).

Ces données sont trop souvent ignorées des femmes pour qui 25 % de grossesse par cycle restent l'idéalement admise, quels que soient leur âge et leur durée d'infertilité.

2.5. Répartition des patientes selon l'ovulation

Nous avons repartis les 52 patientes selon la présence de troubles de l'ovulation, les résultats sont montrés dans la **Figure 19** et l'**annexe N°5**, dans notre cas la grande majorité des patientes présentent des cycles ovulatoires avec un taux de 77% soit 40 cas contre 23% soit 12 cas avec des cycles anovulatoires, l'ovulation peut être mise en évidence par échographie ou par un décalage thermique rapportés dans une courbe menothermique aussi par un dosage de la progestérone en phase lutéale or dans notre cas nous n'avons pas trouvé de détails à ce sujet. Nos résultats sont très proches de ceux d'une étude réalisée par **Maheshawari(2008)** dans un centre de procréation Ecossais où 20% des patientes présentaient des troubles de l'ovulation.



pas recommandé, une prise en charge initiale par des traitements inducteurs de l'ovulation doit d'abord être mise en place associée dans un second temps à des IIU (insémination intra utérines). C'est seulement en cas d'échec et donc de passage en catégorie d'infertilité inexpliquée (lorsque l'anovulation a été corrigée sans obtention de grossesse) qu'une poursuite dans la prise en charge en AMP est possible. En cas d'association à d'autres causes d'infertilités, le recours à l'AMP peut être proposé en première intention (**Bonneau et al., 2017; Merviel et al., 2019**).

Les causes des Troubles de l'ovulation sont classées par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 3 types :

- Trouble de l'ovulation de type OMS 1 (hypogonadisme hypogonadotrope) :

Il existe une aménorrhée d'origine hypothalamique ou hypophysaire. Un trouble alimentaire de type restrictif est suspecté. Dans ce cas, une prise de poids permettra de retrouver des cycles ovulatoires. Cependant, en cas d'échec de prise de poids ou d'une cause

autre d'hypogonadisme hypogonadotrope, le traitement de l'anomalie de l'ovulation consistera en une restauration de la sécrétion des gonadotrophines à l'aide d'une pompe à GnRH. L'induction de l'ovulation pourra être envisagée à l'aide d'un traitement associant FSH et LH. Un soutien de la phase lutéale est nécessaire du fait de l'hypogonadisme hypogonadotrope. Les taux d'ovulation sont proches de 95 % avec des taux de grossesses par cycles entre 25 et 30 % (Dhont, 2005).

- Trouble de l'ovulation de type OMS II ou syndrome des ovaires polykystiques (SOPK):

Le traitement de l'infertilité consiste en une restauration de cycles ovulatoires. Face à une patiente SOPK avec un IMC > 25, une perte de poids de 5 % permet de restaurer des cycles ovulatoires et un suivi diététique doit être proposé à la patiente.

Le traitement de première intention comprend un traitement avec induction de l'ovulation du premier degré, par citrate de clomifène, de J3 à J7 d'un cycle. Le caractère ovulatoire du cycle doit être vérifié par un monitoring de l'ovulation, qui permet de dépister un développement multifolliculaire à l'origine de grossesse gémellaire, ou par un dosage de la progestérone en deuxième partie de cycle. Six cycles ovulatoires avec citrate de clomifène doivent être réalisés et permettent des chances de grossesses de 22 % lors de chaque cycle ovulatoire. L'utilisation de metformine n'a pas actuellement montré de bénéfice dans les traitements de l'infertilité chez les SOPK. Le traitement de deuxième intention, après échec de 6 cycles ovulatoires sous citrate de clomifène, consiste en une induction de l'ovulation à l'aide de gonadotrophines avec rapports sexuels ciblés ou *drilling* ovarien. En cas d'échec des traitements précédemment proposés, une prise en charge par FIV sera alors instaurée (Dechanet et al., 2009).

- Trouble de l'ovulation de type III OMS:

Ce trouble de l'ovulation consiste en une déficience ovarienne. Une prise en charge en AMP est conditionnée par la présence de facteurs pronostics négatifs tel que l'âge avancé comme dans notre cas (Figure 19 et annexe 6), ou la présence d'une infertilité de longue durée. La présence de facteurs pronostics négatifs oriente vers une prise en charge par FIV, bien que les résultats soient de mauvais pronostic en présence d'une réserve ovarienne altérée (Lie Fong et al., 2008), un âge avancé et d'une durée d'infertilité importante (Templeton et al., 1996 ; Lintsen et al., 2007).

Il paraît donc que l'ovulation est influencée par l'âge avec une augmentation du pourcentage des troubles de l'ovulatoires en fonction de l'avancée de l'âge, sur 9 patientes âgées entre 20 et 30 ans 89% (8 cas) ont des cycles ovulatoires contre 11% (1 cas) anovulatoires, et sur 19 patientes âgées de 31 à 35 ans 79% (15 cas) ont des cycles ovulatoires contre 21% (4 cas) anovulatoires, et sur 24 patientes âgées de plus de 35 ans 71% (17 cas) ont des cycles ovulatoires contre 29% (7 cas) avec des cycles anovulatoires (Figure 20 et annexe 6).

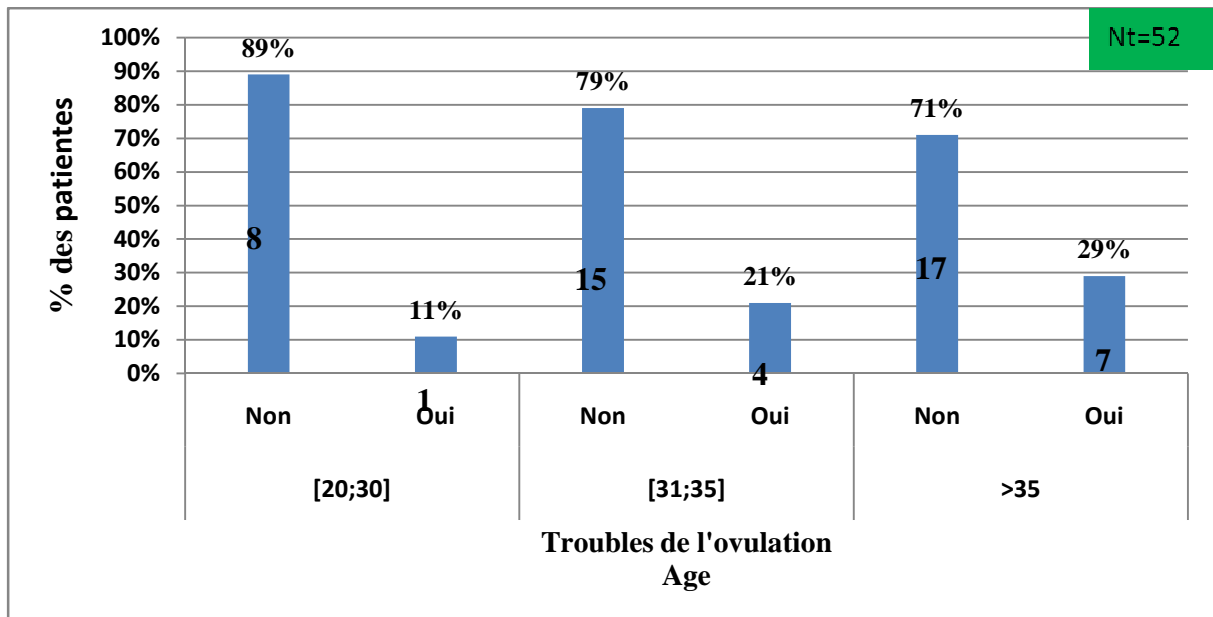


Figure 20 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la présence de troubles de l'ovulation en fonction de l'âge ; Nt : nombre total.

2.6. Répartition des patientes en fonction de la durée moyenne du cycle menstruel

Nous avons repartis les 52 patientes selon la durée moyenne des cycles menstruels (**Figure 21 et annexe 7**) et les résultats obtenus montrent que pour 78% (41 cas) les cycles étaient réguliers et durent entre 28 et 30 jours, pour 10% (5 cas) les cycles sont d'une durée moyenne inférieure à 28 jours avec un minimum de 23 jours et enfin pour 12% (6 cas) les cycles sont d'une durée supérieure à 30 jours avec un maximum de 60 jours.

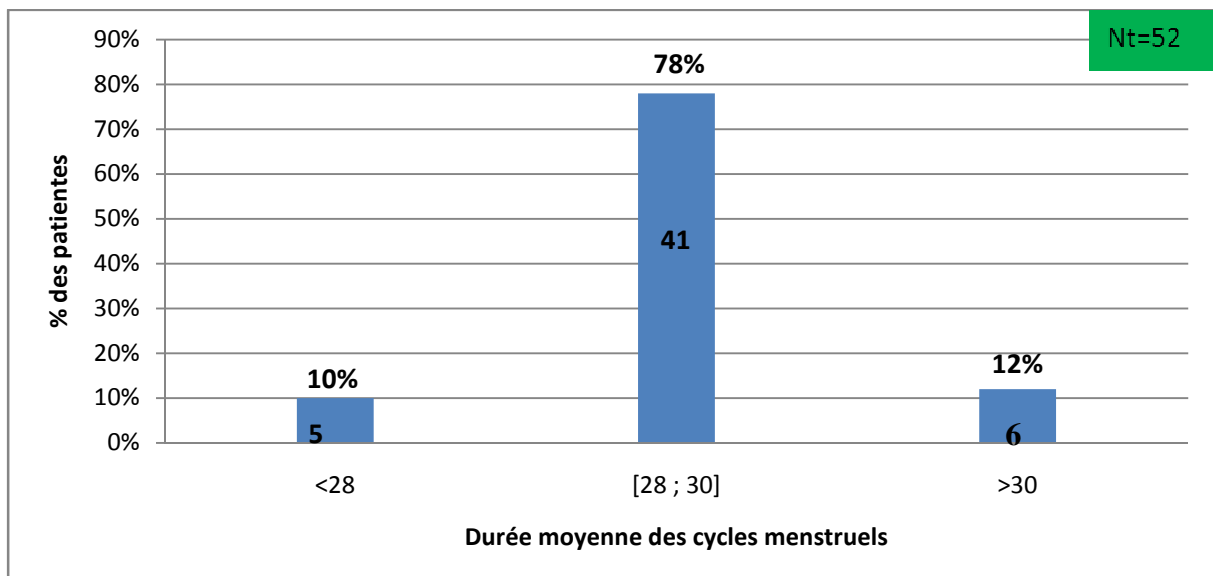


Figure 21 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la durée moyenne des cycles menstruels ; Nt : Nombre total.

Bien avant les premiers signes cliniques de la survenue de la ménopause, comme les irrégularités menstruelles majeures et l'anovulation, le vieillissement ovarien entraîne des

modifications dans les caractéristiques du cycle menstruel. Elles sont souvent discrètes mais tout de même appréciables. La plus commune d'entre elles, qui doit être retenue sur le plan clinique, est sans doute la diminution de la durée moyenne des cycles. Elle se caractérise par un raccourcissement exclusif de la phase folliculaire, qui passe de 14,2 jours chez les femmes âgées de 18 à 24 ans à 10,4 jours chez les femmes âgées de 35 à 44 ans. La phase lutéale aurait, quant à elle, tendance à s'allonger légèrement chez la femme âgée bien que cette notion reste encore discutée (Van Zonneveld *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 1996).

La diminution de la durée de la phase folliculaire pourrait résulter soit de la croissance accélérée (Klein *et al.*, 1996), soit du développement précoce du follicule dominant jusqu'à l'ovulation. Le raccourcissement des cycles constitue un signe d'appel clinique important pour le diagnostic de l'insuffisance ovarienne «compensée» ou le caractère ovulatoire des cycles est maintenu (Van Zonneveld *et al.*, 2003 ; Klein *et al.*, 2002).

L'allongement de la longueur des cycles oriente le diagnostic vers une anomalie de l'ovulation. Le caractère ancien, récent et progressif de cette anomalie de la longueur des cycles doit être précisé. En effet, une spanioménorrhée ancienne, existant depuis la ménarche doit orienter le diagnostic vers une anomalie de l'ovulation de type II selon la classification OMS, correspondant à un syndrome des ovaires polykystiques. Cette spanioménorrhée, définie par une longueur des cycles supérieure à 40 jours, est un des trois éléments diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques selon les critères de Rotterdam établis en 2003 (Matalliotakis *et al.*, 2008). La présence d'une spanioménorrhée doit faire rechercher des signes d'hyperandrogénie clinique et orienter vers la prescription d'un dosage des androgènes, de la 17 OH progestérone et d'une échographie pelvienne à la recherche d'ovaires polykystiques. L'apparition d'une spanioménorrhée récente ou progressive doit faire rechercher des éléments en faveur d'une pathologie endocrinienne hypothalamo-hypophysaire ou périphérique.

La constatation de cycles courts (< 25 jours en moyenne) dont le raccourcissement est progressif est un élément en faveur d'une déficience ovarienne et permet d'orienter vers un trouble de l'ovulation de type III selon la classification OMS. Une éventuelle déficience ovarienne devra être confirmée par un dosage hormonal et un compte des follicules antraux par échographie pelvienne, afin de définir, dans le cadre d'un passage en AMP, le type de technique à utiliser et le pronostic en termes de réussite lors d'une AMP. De même, des cycles courts, en moyenne de 26-27 jours, sont fréquemment observés chez les patientes endométriosiques et devront faire rechercher d'autres signes cliniques en faveur d'une endométriose (Matalliotakis *et al.*, 2008).

Ces phénomènes se traduisent d'ailleurs par la diminution du nombre d'embryons et du taux de grossesse en FIV lorsque la durée des cycles est inférieure à 27 jours ou supérieure à 40 jours (Pampiglione *et al.*, 1988).

2.7. Répartition des patientes selon la présence de dysménorrhée et de dyspareunies

Nous avons répartis les 52 cas selon la présence de dysménorrhée (douleurs menstruelles), dyspareunie (douleurs pendant les rapports sexuels) et la présence des deux à la fois chez la même patiente. Les résultats sont montrés dans la **figure 22 et annexe 8** objectivant : 54% des patientes (28 cas) affirment avoir eu des dysménorrhées et 46% (24 cas) témoignant n'en avoir pas eu, 35% (18 cas) ont eu des dyspareunies contre 65% (34 cas) n'en

avoir pas, et 29% (15 cas) ont des dysménorrhées et dyspareunies contre 71% (27 cas) n'en avoir pas. Ces symptômes se manifestent surtout dans le cas d'endométriose, en effet, **Parazzini(2001)** dans une étude sur 469 femmes endométriosique ont obtenus des taux de dysménorrhée et dyspareunie dépassant les 75%. Par ailleurs, d'autres auteurs ont trouvé des pourcentages de dysménorrhées et dyspareunies dans différentes atteintes de l'appareil reproducteur.

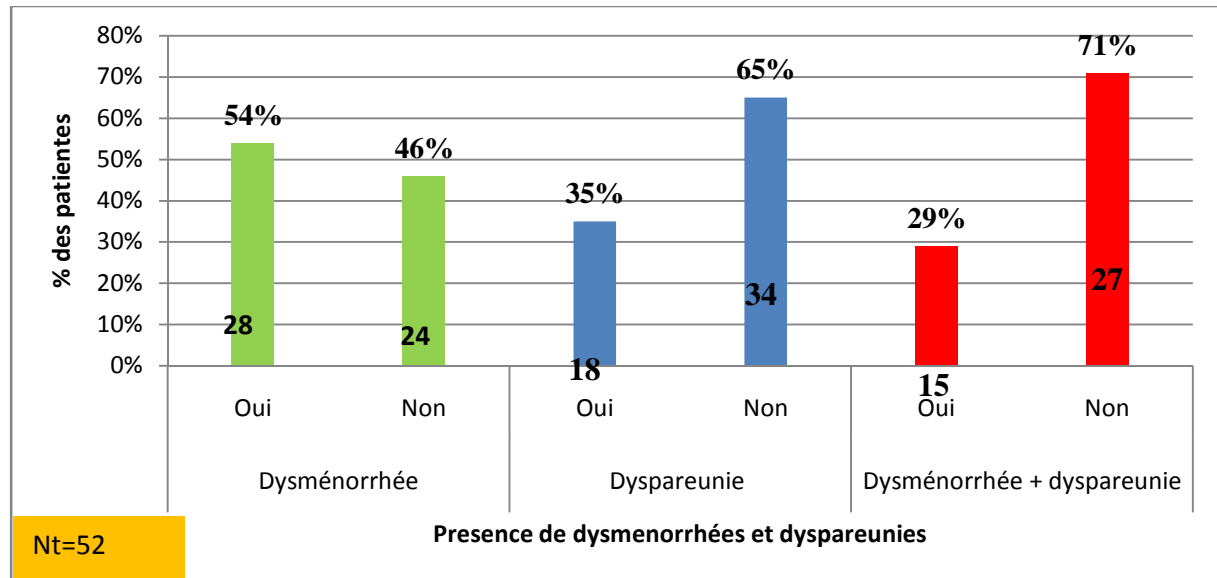


Figure 22 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes selon la présence de dysménorrhées et de dyspareunies ; Nt : Nombre total.

Une dysménorrhée doit être recherchée à l'interrogatoire. La présence d'une dysménorrhée, d'apparition secondaire, survenant en fin de règles doit faire évoquer un diagnostic d'endométriose. En effet, la prévalence de dysménorrhée chez les patientes endométriosique est élevée et se situe, selon les études, entre 30 et 80 %. La recherche d'une dyspareunie profonde à l'interrogatoire est elle-même très en faveur d'une endométriose profonde (**Parazzini, 2001; Porpora et al., 1999**).

La dysménorrhée est essentielle ou organique, primaire ou secondaire. La dysménorrhée essentielle est une pathologie propre caractérisée par sa physiopathologie originale où l'hypersécrétion de prostaglandines endométriales tient un rôle prépondérant. La dysménorrhée organique est un symptôme qui n'est généralement pas isolé et témoigne d'une pathologie gynécologique sous-jacente, le plus souvent une endométriose ou une adénomyose. La dysménorrhée est dite primaire lorsqu'elle débute à l'adolescence dans les mois ou années suivant les premières règles. La dysménorrhée est secondaire (ou secondairement aggravée) lorsqu'elle apparaît (ou s'aggrave) à distance de la puberté, le plus souvent chez une femme âgée de plus de 30 ans. En pratique, ces deux classifications tendent à se superposer: une dysménorrhée primaire est presque toujours essentielle, une dysménorrhée secondaire est généralement organique (**Graeslin et al., 2004**).

Parmi les facteurs de risque, deux seulement paraissent indiscutables, les antécédents familiaux de dysménorrhée, avec peut-être prédisposition génétique, et la survenue

desménarches avant l'âge de 13 ans. Le milieu socioculturel, l'environnement économique, l'origine ethnique et le profil psychologique influencent diversement les statistiques, mais ces facteurs n'interviennent probablement que dans la mesure où ils peuvent moduler le comportement de l'individu face à la douleur et les conséquences sociales de cette dernière. Ainsi, les patientes ayant vécu l'expérience d'un ou plusieurs conflits sociaux (conflit conjugal, problèmes familiaux, problèmes liés à l'infertilité...) présentent significativement plus de troubles menstruels et par conséquent de dysménorrhées que celles n'ayant pas vécu de conflit. La sévérité de la dysménorrhée semble corrélée à l'abondance du flux, mais pas à la durée du cycle ni au poids ou à la taille (**Balbi et al., 2000 ; Alonso et al., 2001 ; Wu et al., 2000**).

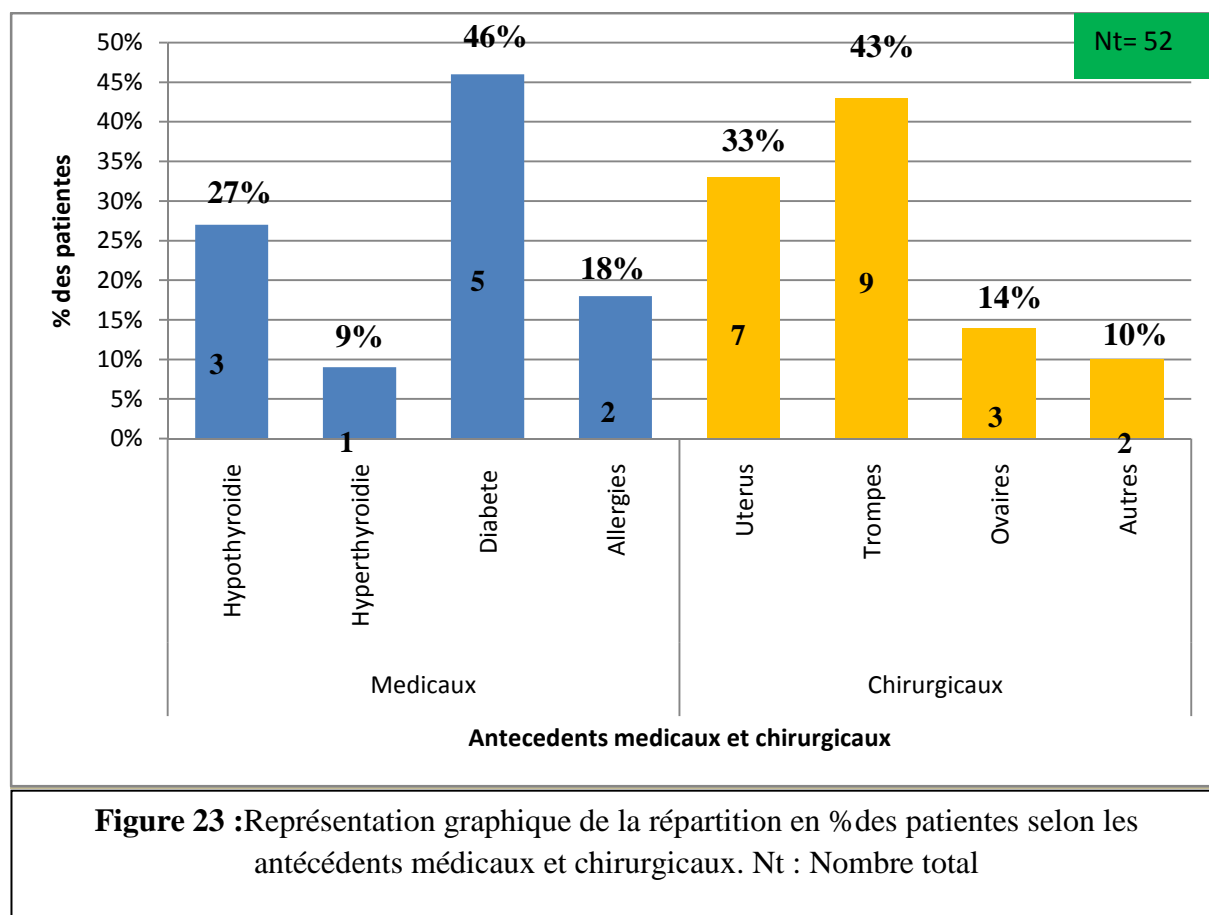
La dyspareunie est l'une des causes les plus communes de troubles sexuels chez la femme (**Glatt et al., 1990**). On distingue la dyspareunie profonde et la dyspareunie superficielle. La dyspareunie profonde est une douleur ressentie lors de la pénétration profonde. Cette douleur survient pendant le rapport sexuel ou immédiatement après. Elle existe dans un tiers des cas d'endométriose où elle est majorée en deuxième partie de cycle. Les dyspareunies superficielles sont ressenties au vestibule ou à l'entrée du vagin. Elles constituent une entité à part et témoignent généralement d'une pathologie vulvovaginale. Elles sont généralement classées dans le cadre nosologique des vulvodynies (**Nunns et al., 2010**).

Ainsi, les rapports sexuels douloureux par l'interaction de nombreux facteurs incluant la douleur génitale, les réactions comportementales et émotionnelles à la pénétration, dans un contexte d'infection, d'endométriose, de maladie inflammatoire, d'anomalie morphologique ou de la statique pelvienne éventuelle parfois associés à des phénomènes douloureux chroniques auto-entretenus par l'inflammation neurogène peuvent modifier la capacité d'un couple à concevoir (**Huyghe et al., 2013**).

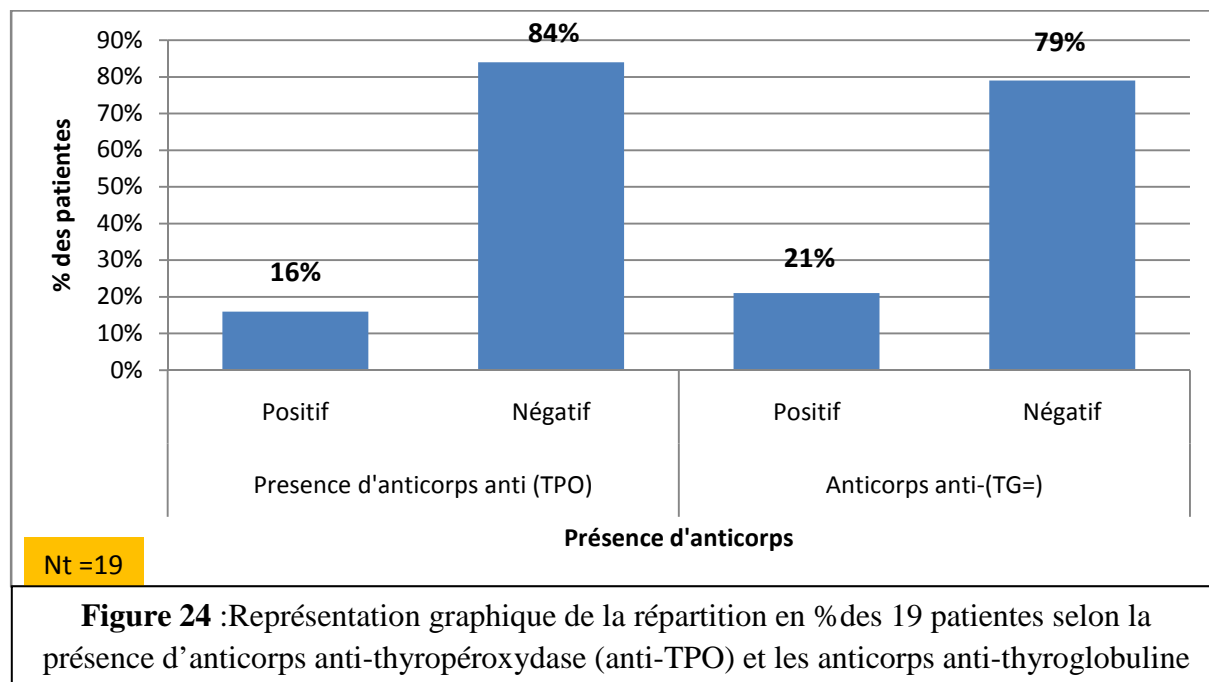
2.8 Répartition des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux

Parmi les 52 cas que comporte notre échantillon 11 patientes avaient des antécédents médicaux avec 3 cas d'hypothyroïdies soit 27%, 1 cas d'hyperthyroïdie soit 9%, 5 cas sont diabétiques soit 46% et 2 cas avaient des antécédents d'allergies soit 18% mais sans préciser la nature de ces allergies. Nous avons noté aussi des antécédents d'interventions chirurgicales chez 21 patients avec 33% (7 cas) ayant subi des interventions au niveau de l'utérus, 43% (9 cas) au niveau des trompes, 14% (3 cas) au niveau des ovaires, et 10% (2 cas) dans d'autres organes à l'extérieur de l'appareil reproducteur (**Figure 23 et annexe 9**). Cependant, aucune patiente n'a présenté des antécédents médicaux et chirurgicaux à la fois.

Le fonctionnement de l'axe thyroïdien retient sur la fonction reproductive. Jusqu'à récemment, le dépistage des dysthyroïdies lors du parcours d'infertilité n'était réservé que pour le bilan des anovulations ou des fausses couches à répétition. Des recommandations américaines récentes de l'Association américaine des endocrinologues (AACE) et l'Association américaine pour la thyroïde (ATA) publiées en 2011 identifient les femmes infertiles comme étant à risque de présenter une dysthyroïdie (**Cho, 2015**).



L'hypothyroïdie est une pathologie fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge. Les causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie sont la carence iodée (cause la plus fréquente au niveau mondial) et la thyroïdite auto-immune de Hashimoto. La thyroïdite de Hashimoto touche classiquement les femmes aux antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune. Sa prévalence augmente avec l'âge. Cette thyroïdite est caractérisée par l'infiltration du parenchyme thyroïdien par des lymphocytes T et par la présence dans la circulation d'auto-anticorps, notamment les anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) de sensibilité moindre. L'évolution la plus péjorative est la destruction progressive des thyrocytes (Gronier et al., 2015). Dans notre étude, le dosage des anticorps (anti-TPO) et (Anti-TG) a été fait chez 19 patientes âgées de plus de 33 ans et nous avons retrouvé 16% (3 cas) et 21% (4 cas) de présence d'anticorps (anti-TPO) et (anti-TG), respectivement (Figure 24 et annexe 10). La thyroïdite auto-immune (TAI) est une cause d'infertilité. L'auto-immunité thyroïdienne est la maladie auto-immune la plus répandue (5% à 20%) chez les femmes en âge de procréer (Poppe et al., 2007). elle peut rester latente, asymptomatique ou même non diagnostiquée pendant une longue période (Poppe et al., 2008). De nombreuses études ont étudié la prévalence des TAI chez les femmes souffrant d'infertilité et la synthèse des résultats de ces études suggère que la TAI est significativement plus prévalente chez les femmes présentant une infertilité que chez les témoins, avec un risque relatif (RR) global estimé à 2,1 (Poppe et al., 2007). D'après une autre étude menée par Van Der Boogard et al. (2011), la présence d'anticorps antithyroïdiens était associée à un risque accru d'infertilité. Par conséquent, il est recommandé de mesurer les anticorps antithyroïdiens chez les femmes infertiles (Garber et al., 2011).



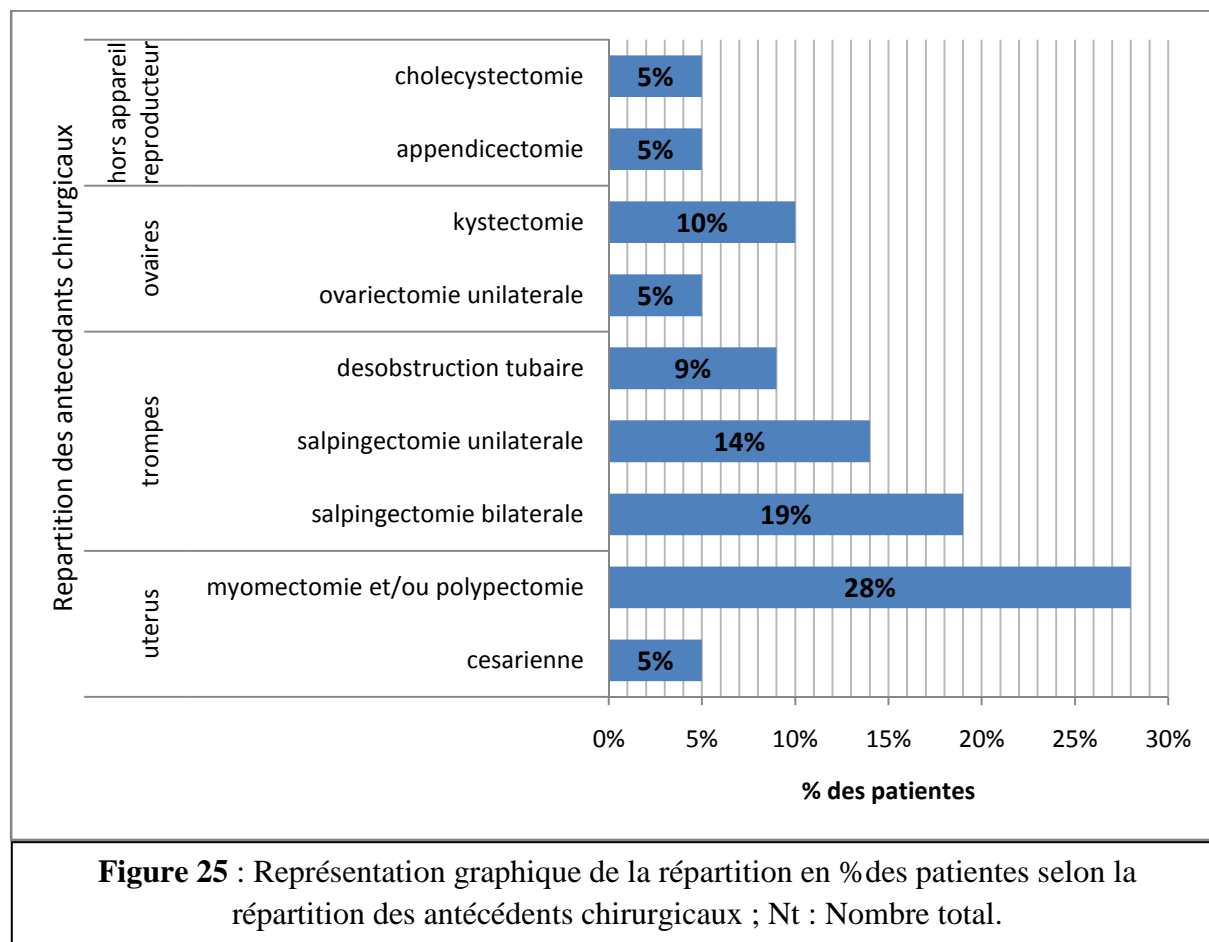
Par ailleurs, l'impact précis de l'hyperthyroïdie sur la fertilité reste mal défini (Poppe et al., 2007). Les études sur la prévalence de l'hypofertilité chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie sont limitées. De plus, la plupart de ces études sont non contrôlées, elles sont rétrospectives et réalisées sur de petits effectifs (Poppe et al., 2007; Cho, 2015). La prévalence de l'infertilité primaire ou secondaire associée à l'hyperthyroïdie a été décrite comme allant de 0,9% à 5,8% (Joshi et al., 1993; Poppe et al., 2002). Néanmoins, l'impact exact de l'hyperthyroïdie sur la fertilité reste mal défini.

Le diabète est une pathologie de plus en plus fréquente chez les femmes en âge de procréer en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2, y compris chez les sujets jeunes. En dehors de l'association SOPK, diabète et hypofertilité, dans laquelle l'hypofertilité n'est pas univoque, il existe différents arguments pour un impact endométriale de l'hyperglycémie pouvant être en relation avec des anomalies de l'implantation. En effet, un rôle de l'hyperglycémie ou des anomalies hormonales associées au diabète de type 2 (hyperleptinémie, hyperinsulinémie, dysrégulation des IGFs) a été rapporté dans les anomalies de l'implantation (Dimitriatis et al., 2005; Henson et Castracane, 2006) et de la placentation (Giachini et al., 2008) dans des modèles animaux, ou *ex vivo* humains (Galettis et al., 2004). Le diabète est une cause de fausses couches spontanées à répétition (Lejeune, 2006). La prise en charge comporte en priorité l'équilibre du diabète pour éviter les diverses complications obstétricales qui lui sont liées.

En ce qui concerne les allergies, nous n'avons pas des détails sur la nature de ces allergies et nous ne disposons d'aucune donnée de la littérature mettant en relation de causalité une allergie par rapport à une infertilité.

La répartition des antécédents chirurgicaux selon la localisation et le type de l'intervention est représentée dans la **Figure 25** et **annexe 11**, ainsi, sur 21 patientes ayant des antécédents chirurgicaux, 2 patientes ont eu des interventions hors appareil reproducteur avec 5% (1 cas) d'appendicectomie et 5% (1 cas) de cholécystectomie, les 19 restantes ont eu des

interventions à différents endroits de l'appareil reproducteur. Au niveau de l'utérus 28% (6 cas) ont eu une myomectomie et/ou polypectomie et 5% (1 cas) une césarienne. Au niveau des trompes, 19% (4 cas) ont eu une salpingectomie bilatérale, 14% (3 cas) une salpingectomie unilatérale et 9% (2 cas) une intervention pour désobstruction tubaire. Au niveau des ovaires, 10% (2 cas) ont eu une kystectomie d'endométriome et 5% (1 cas) une ovariectomie unilatérale, ces résultats sont proche de ceux de (Kehila et al., 2014).



Pour les patientes ayant un antécédent de cholécystectomie, nous n'avons pas trouvé des études qui mettent en cause un lien direct entre ce type d'intervention et une infertilité ultérieure, par contre, **Thonneau et ses collaborateurs (1992)** ont démontré que les facteurs d'obstructions tubaires d'origine infectieuse ne provenant pas du tractus génital, sont représentés par les atteintes digestives, comme l'antécédent d'appendicectomie.

Les chirurgies pelviennes peuvent être à l'origine, notamment lorsqu'elles touchent les ovaires, d'une réduction du pool de follicules primordiaux. La particularité de ces situations est que l'altération de la réserve ovarienne reste strictement quantitative, par effet mécanique. La qualité ovocytaire n'est pas impactée. Les patientes avec ovaire unique constituent un cas particulier. En effet, la situation à l'origine de l'ovariectomie unilatérale est souvent à risque de récurrence. Cependant, les données de la littérature laissent penser que des mécanismes d'adaptation de la perte folliculaire se mettent en place pour épargner le stock restant. Ainsi, ces femmes ne sont pas ménopausées plus tôt, ou quasiment pas, comparativement aux patientes ayant les deux ovaires. Leur fertilité, naturelle ou médicalement assistée, est

également semblable (Comtet *et al.*, 2018). La comparaison des patientes ayant fait l'objet d'une ovariectomie unilatérale avec les patientes ayant encore leurs deux ovaires n'a révélé aucune différence statistiquement significative, tant sur le plan des caractéristiques générales que sur la réserve ovarienne et la réponse aux traitements (Dadoun *et al.*, 2017).

Pour ce qui concerne les antécédents de kystectomie d'endométriome, Carrillo *et al.* (2016) dans leur revue de la littérature, ont rapporté que la kystectomie d'endométriome impactait de manière négative la réserve folliculaire ovarienne au travers d'une diminution significative de l'hormone antimüllérienne (AMH), ainsi que d'une diminution significative du compte folliculaire antral (CFA) et du volume ovarien. L'équipe de Muzii a montré qu'une deuxième kystectomie d'un endométriome récidivant impactait significativement la réserve ovarienne par rapport à une chirurgie première (Muzii *et al.*, 2015). Par ailleurs, Rustamov *et al.* (2016) n'ont pas retrouvé de baisse de l'AMH après excision de kystes non endométriosiques mais mettaient en évidence une diminution significative de l'AMH de 54 % après annexectomie unilatérale. Donnezal (2014) ont par ailleurs montré que l'endométriome lui-même, de par l'inflammation locale, pouvait être une cause de diminution de la réserve ovarienne, en altérant la folliculogénèse: recrutement folliculaire prématuré, taux d'atrésie folliculaire plus élevé et une qualité inférieure des follicules primordiaux restants.

La désobstruction tubaire *via* la salpingographie permet l'obtention de grossesses, en général dans les mois suivant l'acte. Selon certaines études (Rouanet *et al.*, 1998; Papaioannous *et al.*, 2003; Rawal *et al.*, 2005; Rouanet *et al.*, 2012), le taux varie de 21 à 48 %, ce qui est significativement supérieur à celui des patientes n'ayant pas bénéficié de salpingographie. L'hystérosalpingographie couplée au cathétérisme sélectif des trompes offre, dans le cadre d'obstruction tubaire proximale en rapport avec des sérosités, un bouchon muqueux ou un spasme tubaire, avec des résultats en terme de reperméabilité tubaire proche de 50 % (Rouanet *et al.*, 2012). Cette technique peut être proposée au décours d'une hystérosalpingographie avec découverte d'une obstruction tubaire proximale et permet d'éviter une prise en charge coelioscopique et par AMP. La grossesse survient en général dans les 6 mois suivant la procédure (Thurmond, 1994). Si la grossesse n'a pas lieu une réocclusion doit être évoquée (Thurmond, 1991).

Dans l'étude de Fernandez (2001), le taux de naissance après AMP pour les patientes salpingectomisées de façon bilatérale est de 50%, il est de 29% pour les patientes ayant eu une salpingectomie unilatérale.

Aucune étude ne démontre que la césarienne diminue la fertilité. Cependant, la cause qui a mené à cette intervention peut avoir une influence sur une seconde grossesse, comme dans le cas d'hypertension artérielle ou d'obésité. Des répercussions de la césarienne sur le psychologique peuvent être rappelées. En effet, après une césarienne, certaines femmes vivent davantage de craintes face à une seconde grossesse. Même si elles souhaitent ardemment avoir un autre bébé, le stress et l'anxiété peuvent venir y mettre un frein.

Plusieurs études dont la plus part sont rétrospectives ont démontré l'impact négatif des myomes sous-muqueux sur la fertilité et l'intérêt bénéfique de la myomectomie par voie hystéroscopique (Donnez *et al.*, 1990; Bulletti *et al.*, 1999; Fernandez *et al.*, 2001; Roy *et al.*, 2010; Shokein *et al.*, 2010; Jayakrishnan *et al.*, 2013). Les techniques de procréation médicalement assistée permettent l'obtention d'un modèle pour l'évaluation de l'impact des myomes sur la fertilité. En effet, ces études permettent de comparer la fertilité des patientes

avant et après résection de myomes, ce qui permet d'évaluer l'effet seul de la myomectomie. Dans le cadre de la prise en charge en AMP, les données publiées sont unanimes sur l'effet délétère des myomes sur la fertilité avec une diminution des taux de grossesse, du taux d'implantation, et de naissances vivantes et une augmentation des pertes fœtales.

2.9 Répartition des patientes selon les taux d'FSH, LH et E2

Nous avons réparti les 52 cas selon les résultats des bilans hormonaux, notamment, FSH, LH, œstradiol (E2) (**Figure 26 et annexe 12**). Pour la FSH, dont les valeurs normales se situent entre 2 et 9 UI en début de cycle, nous avons 2% (1 cas) avec une FSH basse, 62% (32 cas) avec une FSH normale, et 36% (19 cas) avec une FSH élevée. Pour la LH en début de cycle les valeurs de référence sont entre 7 et 10 UI, nous avons relevé 19% (10 cas) avec un taux d'LH basse, 75% (39 cas) avec un taux normal, 6% (3 cas) avec une LH élevée. Quant à l'œstradiolémie, la normale se situe entre 40 et 70 pg/ml, cependant, dans notre échantillon, nous avons relevé 39% (20 cas) avec une œstradiolémie basse, 39% (20 cas) avec un taux d'E2 normale, 22% (12 cas) avec un taux élevé (**Figure 25 et annexe 12**). Ces données servent à évaluer la réserve ovarienne ainsi le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien ainsi de discuter de la prise en charge en AMP. Nos résultats corroborent avec ceux de **Van Zonneveld (2003)**.

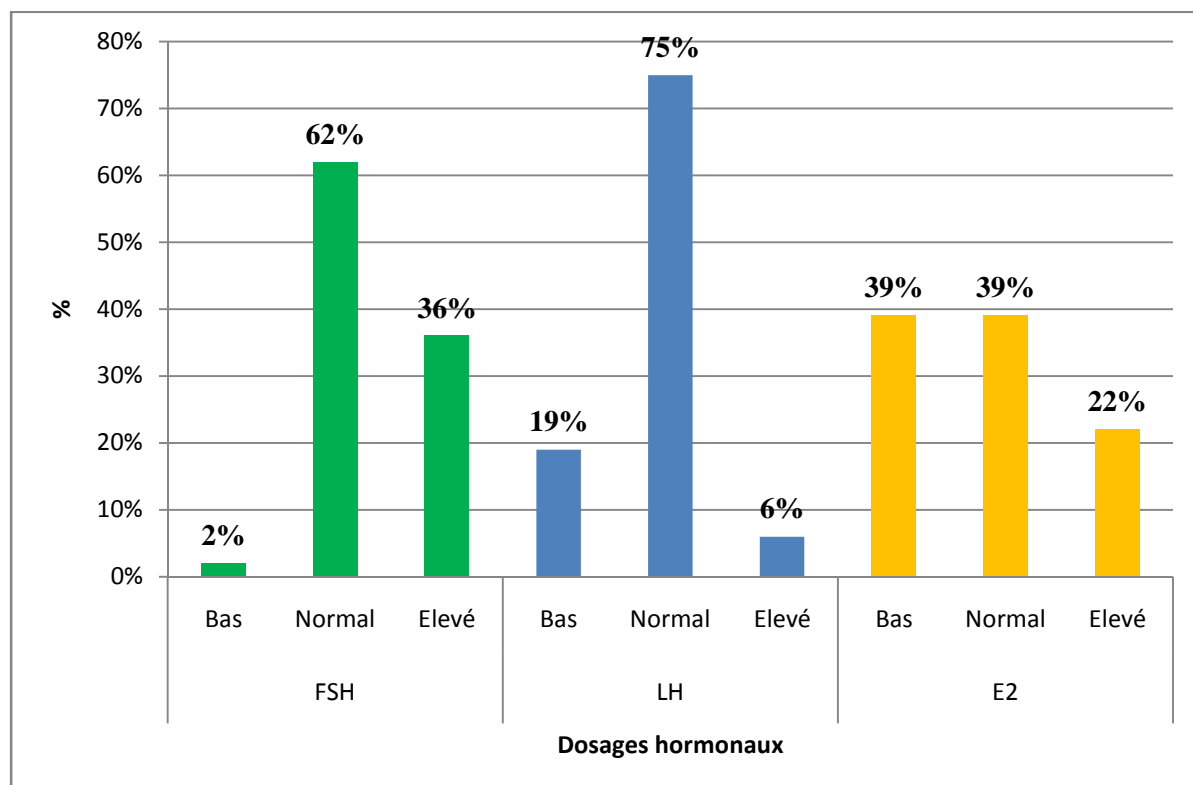


Figure 26 : Représentation graphique de la répartition en % des patientes en fonction du bilan hormonal (FSH, LH, E2)

Ce bilan permet d'observer le fonctionnement ovarien ainsi que celui de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Sa prescription comportera le dosage en début de cycle (vers le troisième jour) de : 17 beta-œstradiol (E2), FSH, LH,

Le dosage d'E2 permet d'apprécier la qualité de la sécrétion ovarienne, il est aux alentours de 40 Pg/mL en début de cycle. Si E2 est élevé cela témoigne d'une insuffisance ovarienne débutante. Quand E2 est éffondrée, cela peut être le signe d'une insuffisance ovarienne avérée telle qu'une défaillance ovarienne précoce ou une insuffisance centrale hypothalamo-hypophysaire.

Le taux de FSH est normalement inférieur à 10 UI/L. Lorsque le taux de FSH s'élève au-delà, cela signifie que la fonction ovarienne est altérée, on parle d'épuisement ovarien. Au contraire, une FSH basse signe une insuffisance hypophysaire.

Le taux de LH est normalement aux alentours de 4 UI/L. Une LH élevée (>7) doit faire évoquer un syndrome des ovaires polykystiques : le SOPK est un syndrome de dysfonction ovarienne dont la définition nécessite la présence de deux des trois traits phénotypiques suivants : oligo- et/ou anovulation, une hyperandrogénie clinique et/ou biologique, un aspect échographique d'ovaires polykystiques. Une LH basse fait évoquer une insuffisance haute : l'insuffisance gonadique hypothalamo-hypophysaire ou hypogonadisme hypogonadotrope (HH) qui est définie par une sécrétion insuffisante ou absente des gonadotrophines LH et FSH, altérant ou supprimant la fonction gonadique périphérique. Ce déficit en gonadotrophines peut être :

- d'origine primitivement pituitaire ou secondaire à une atteinte hypothalamique par anomalies sécrétoires de GnRH,
- provoqué par une lésion organique ou une atteinte fonctionnelle,
- isolé ou intégré dans un tableau plus large d'insuffisance antéhypophysaire,
- congénital ou conséquence d'une pathologie acquise,
- révélé avant ou après l'âge de la puberté.

Le diagnostic biologique d'hypogonadisme hypogonadotrope repose sur la mise en évidence: d'un taux bas d'œstradiol plasmatique, de concentrations plasmatiques éffondrées ou de phase folliculaire précoce de gonadotrophines LH et FSH et d'une prolactinémie normale (**Dechanet et al., 2009; Lansac et Cornuau, 2018**).

Le taux basal d'œstradiol a été proposé comme prédicteur de la réponse ovarienne. En effet, **Evers et al. (1998)** avaient montré qu'un taux supérieur à 60 pg/ml s'accompagnait d'un risque d'abandon des cycles de stimulation plus élevé et d'un nombre d'ovocytes récupérés plus faibles, et plus tard **Fratorelli et al. (2000)** ont confirmé ces résultats pour un taux d'œstradiol supérieur ou égal à 80 pg/ml ou inférieur à 20 pg/ml. Un taux élevé d'œstradiol en début de cycle s'explique par l'initiation plus précoce de la folliculogénèse en fin de phase lutéale du cycle précédent, ce qui se traduit par l'augmentation du taux de FSH au troisième jour du cycle. L'œstradiolémie sert à évaluer correctement le taux basal de FSH car un taux plasmatique élevé d'œstradiol (supérieur à 70 pg/ml) peut normaliser artificiellement la FSH par l'effet de rétrocontrôle négatif.

Le taux de FSH est un candidat pour l'évaluation de la réserve ovarienne. Un taux constamment élevé de FSH (supérieur à 12 UI/L, a fortiori 15 UI/L) doit faire renoncer à une prise en charge en AMP ; cependant, des taux variables (parfois normaux) sont également un signe d'insuffisance ovarienne débutante et doivent faire adapter le traitement et interrompre

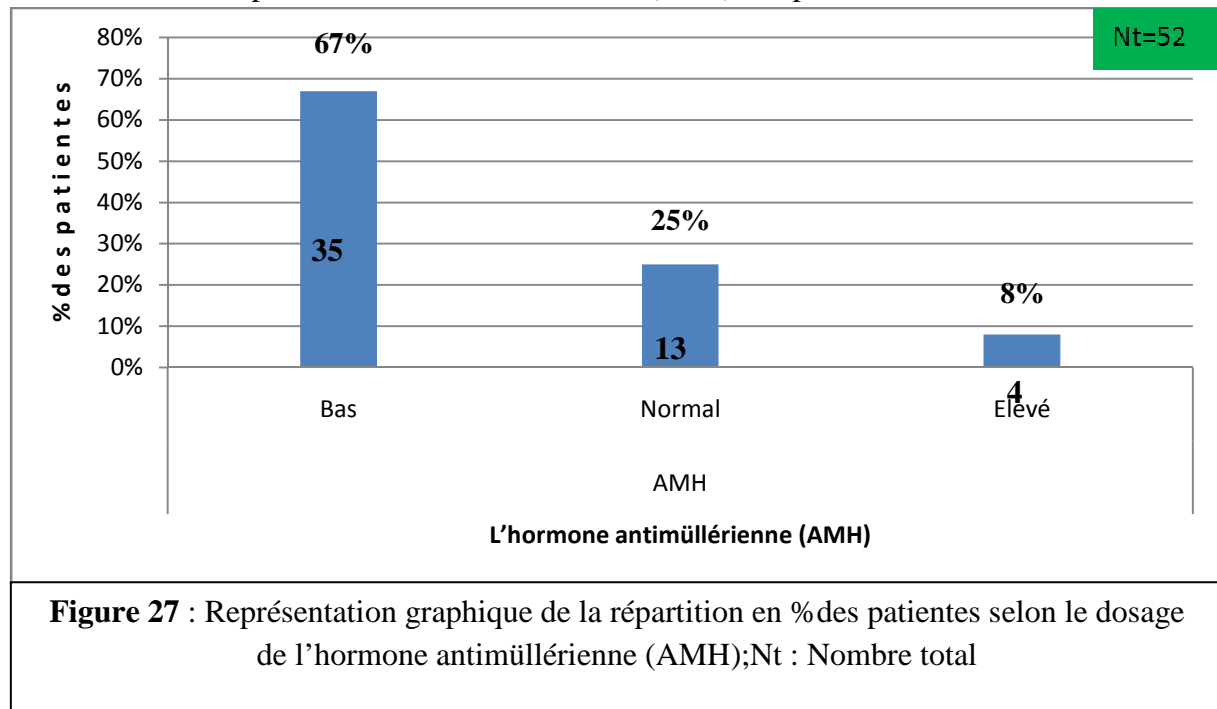
celui-ci en cas de non-réponse. **Watt et al. (2000)** ont évalué ce taux chez des femmes de plus de 40 ans et ont montré qu'un taux d'FSH supérieur à 11,1 UI/L ne s'accompagnait d'aucune grossesse en AMP. Dans une étude sur 212 patientes prises en charge en fécondation *in vitro* (FIV), **Ashrafi et al. (2005)** constatent qu'un taux d'FSH supérieur ou égal à 15 UI/L est associé à un faible nombre d'ovocytes récupérés et un grand nombre de cycles annulés. Pour **Penarrubia et al. (2000)**, le seuil d'FSH déterminant l'insuffisance ovarienne débutante se situe plus bas, à 9,5 UI/L. Des résultats repris de façon rétrospective sur 4 années au Centre hospitalier universitaire d'Amiens ayant porté sur 1 671 cycles de FIV/*intracytoplasmic spermatozoid injection* (ICSI) ayant conduit à 163 transferts embryonnaires (87,5 %) et 369 grossesses évolutives (25,2 %/transfert). Ce dernier résume ces données, en considérant les femmes âgées de moins ou de plus de 35 ans et ayant un taux de FSH basal supérieur ou inférieur à 9,5 UI/L, taux limite de FSH décrit par **Penarrubia et al. (2000)**. Il ressort qu'avec une stimulation ovarienne plus forte chez des femmes jeunes (moins de 35 ans) avec un taux de FSH supérieur ou égal à 9,5 UI/L, les taux de grossesse sont équivalents à ceux observés chez des femmes jeunes avec fonction ovarienne normale, et supérieurs à ceux des femmes de 35 ans et plus avec un taux de FSH basal inférieur à 9,5 UI/L. Ces données sont en accord avec l'étude de **Luna et al. (2007)** qui ont démontré que les taux de grossesse étaient meilleurs chez les femmes de moins de 35 ans ayant un taux basal élevé de FSH par rapport aux femmes plus âgées avec un taux normal de FSH, conduisant ainsi les auteurs à recommander une évaluation basée chez les femmes de plus de 35 ans sur la réponse folliculaire lors des stimulations antérieures et le taux d'annulations, et à ne pas interdire une prise en charge chez des femmes jeunes malgré un FSH élevée. N'oublions pas enfin que le taux basal de FSH varie d'un cycle à l'autre et d'un laboratoire à l'autre (selon la technique de détection, avec des normes supérieures variant de 7 à 15 UI/L). De plus, il existe une pulsatilité sécrétoire de la FSH toutes les 90 minutes, ce qui impliquerait normalement trois dosages à 20 minutes d'intervalle, en considérant le plus élevé ou la moyenne des trois dosages. Un rythme circadien existe également, entraînant des variations de 15 % à 20 % des taux. Enfin, il existe des modifications dans la biodisponibilité de la FSH avec des isoformes glycosylées, et une variation dans le nombre et l'affinité des récepteurs, conduisant à une différence entre FSH bioactive et immunologique. **Letterie et al. (2006)**, étudiant les différentes isoformes de la FSH secondaires à la glycosylation de celle-ci, ont montré une différence significative dans le pH des bonnes et mauvaises répondeuses (5,1 versus 5,0), conduisant à penser que ces différentes isoformes peuvent interférer avec la dynamique folliculaire et la qualité ovocytaire.

Par ailleurs, l'étude de **Noci et al. (1998)** a montré qu'un taux de LH inférieur à 3 UI/L en début de cycle s'accompagnait d'une diminution du nombre d'ovocytes récupérés.

2.10. Répartition des patientes selon le taux de l'hormone anti-mullérienne (AMH)

L'AMH est un bon marqueur pour évaluer la réserve ovarienne, son dosage a été fait chez les 52 patientes de notre échantillon. Comme les valeurs de référence diffèrent d'un laboratoire à un autre, nous avons pris comme référence la fourchette allant de 2,5 et 6 ng/ml entre J2 et J4, utilisée par la majorité des laboratoires en Algérie et les résultats recoltés sont illustrés dans la **figure 27 et l'annexe 13**. Nous avons constaté une diminution du

taux d'AMH chez la majorité des patientes 67% (35 cas), un taux normal chez 25% (13 cas) et un taux d'AMH supérieure à la normale chez 8% (4 cas) des patientes.



L'hormone antimüllérienne (AMH) est une hormone peptidique qui appartient à la famille des β -TGF, sécrétée par les cellules de la *granulosa* des follicules antraux et demeure actuellement un très bon marqueur quantitatif de la réserve ovarienne (Visser et Themmen, 2005). Le dosage de l'AMH doit être demandé lors d'une prise en charge en AMP. Son objectif est de définir la réserve ovarienne et de décider du type de prise en charge (IIU ou FIV) et d'établir un pronostic ovarien à la stimulation ovarienne. L'AMH est sécrétée par les follicules antraux avant le stade de sélection folliculaire FSH-dépendante. Par conséquent, à l'inverse de l'œstradiol et de l'inhibine B, l'AMH est indépendante des gonadotrophines. Le taux d'AMH est donc stable tout au long du cycle menstruel (Tsepilidis et al., 2007; Hehenkamp et al., 2006) et le dosage peut se réaliser à tout moment du cycle. De même, le taux d'AMH reste constant d'un cycle à l'autre et sa stabilité inter-cycle est supérieure aux autres hormones, telles que la FSH, l'œstradiol et l'inhibine B (Feyreisen et al., 2008). Une diminution de l'AMH ($< 2.5 \text{ ng/mL}$) est en faveur d'une altération de la réserve ovarienne et participe au diagnostic de déficience ovarienne (Visser et Themmen, 2005). Les taux d'AMH sont décroissants avec le vieillissement de la patiente traduisant une diminution de la réserve ovarienne liée à l'âge (Visser et Themmen, 2005), ainsi les niveaux d'AMH diminuent avec l'augmentation de l'IMC dans la plupart des études. Une étude chez des femmes en âge de procréer a montré une diminution significative de l'AMH chez les femmes obèses par rapport aux femmes de poids normal (Su Hi et al., 2008). Une autre analyse a montré cette corrélation négative entre AMH et IMC chez les femmes non ménopausées plus jeunes mais obèses, les niveaux inférieurs d'AMH chez les femmes obèses peuvent refléter une altération de la fonction folliculaire induite par l'obésité (Freenan et al., 2007).

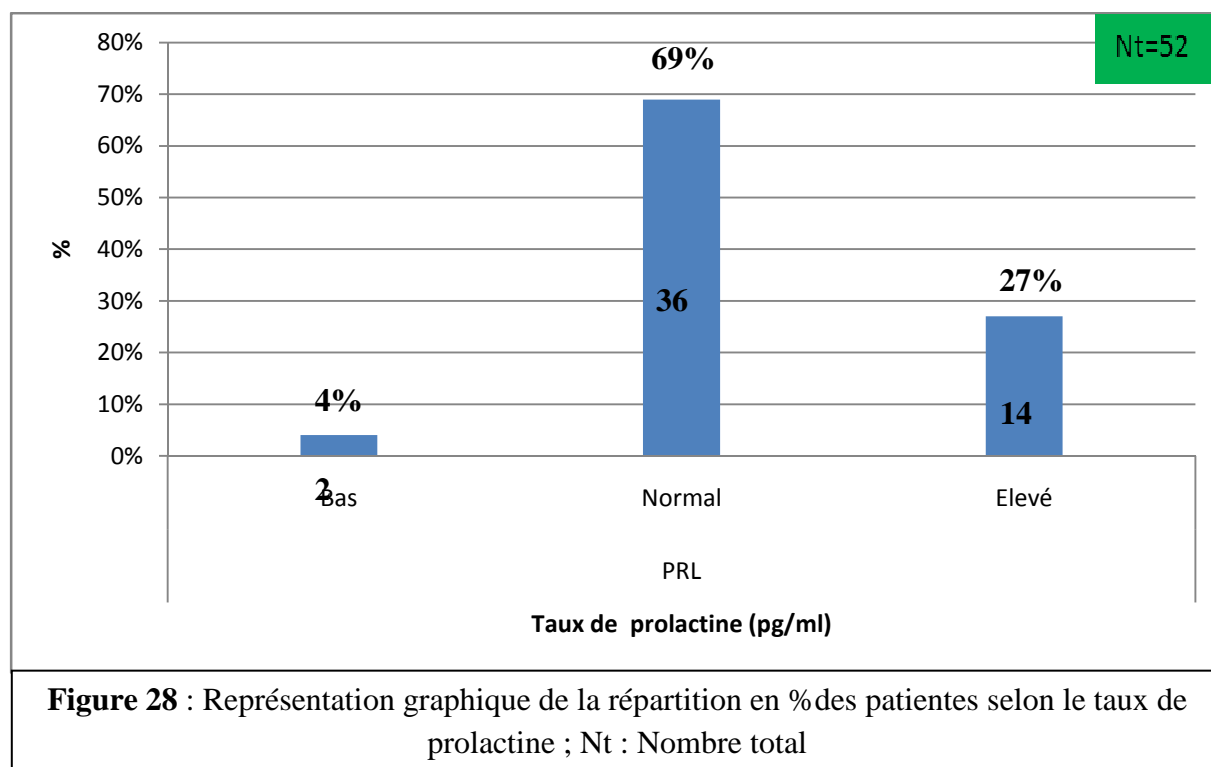
La valeur de l'AMH est étroitement corrélée au nombre d'ovocytes ponctionnés en FIV(Elgindy *et al.*, 2008; Lie Fong *et al.*, 2008)et représente un facteur pronostic de la réponse ovarienne à la stimulation en FIV.

Aussi les données de la littérature sont assez divergentes entre ceux qui ne trouvent que peu de valeur prédictive à l'AMH(Lamazou *et al.*, 2011) ou au compte folliculaire antral (Jayapraksan *et al.*, 2012) et ceux qui au contraire y voit des indicateurs pronostiques forts (Jayapraksan *et al.*, 2012 ; Lukaszuk *et al.*, 2014 ; Dewailly *et al.*, 2014). Dans l'étude de Pouly *et al.* (2012), une faible réponse ovarienne avait clairement un impact sur les taux d'accouchement après quatre tentatives, mais surtout, cet impact tend à s'accroître avec l'âge rendant la situation dramatique pour les très mauvaises répondeuses à partir de l'âge de 35 ans, mais aussi pour les répondeuses médiocres à partir de 38 ans.

L'AMH étant très fortement corrélée au nombre de petits follicules antraux, elle est retrouvée très élevée dans le syndrome des ovaires polykystiques(Pigny *et al.*, 2003 ; Fellat *et al.*, 1997 ; Laven *et al.*, 2004). L'augmentation d'AMH dans le SOPK est le reflet de l'excès folliculaire mais serait aussi due à une production accrue par follicule. En effet, Pellat *et al.*(2007)ont retrouvé une production quatre fois supérieure d'AMH dans les milieux de culture de CG (cellules de la granulosa)issues de femmes avec SOPK anovulatoires comparés à des femmes normo-ovulantes. De même, la concentration d'AMH dans le liquide folliculaire était beaucoup plus élevée dans les petits follicules issus d'OPK mis en culture comparés aux ovaires normaux. Il a été également démontré que l'expression d'AMH est deux fois plus élevée, à taille folliculaire égale, dans les follicules issus de patientes avec SOPK (Desforges *et al.*, 2009).

2.11.Répartition des patientes selon le taux de prolactinémie

La répartition des patientes selon la valeur de la prolactinémie est représentée dans la **figure 28**et l'**annexe 14** et les résultats obtenus montrent que 4% (2 cas) ont une prolactinémie inférieure à la normale (hypoprolactinémie), 69% (36 cas) ont une prolactinémie normale et 27% (14 cas) présentent une hyperprolactinémie. Les valeurs indicatives suivantes seront considérées comme normales : entre 2,8 et 29,2 microgrammes/litre ($\mu\text{g/l}$) chez la femme en phase ovulatoire, et entre 1,8 et 20,3 $\mu\text{g/l}$ chez la femme ménopausée. D'autres laboratoires peuvent avoir d'autres valeurs usuelles comme référence.



Le dosage de prolactine doit être fait dans certaines conditions : le matin aux alentours de 10 heures, sans être à jeun, dans des conditions de repos avant le prélèvement sanguin, sinon le taux de prolactine risque d'être faussement élevé en raison du stress. En cas d'hyperprolactinémie modérée il faut refaire le contrôle quel que soit le jour du cycle. Si le dosage est très élevé au-delà de 100 ng/mL, cela évoque un adénome. Dans ce cas il ne faut pas oublier de rechercher à nouveau une éventuelle prise médicamenteuse comme celle de neuroleptiques, d'antidépresseurs ou d'antihypertenseurs.

La prolactine peut être élevée dans les hypothyroïdies et dans le SOPK. Devant une hyperprolactinémie, il est très utile de demander un dosage de la prolactine monomérique pour détecter une augmentation de la big-prolactine qui ne justifie pas de traitement (Cortet Rudelli et al., 2007).

Parmi les hormones périphériques, c'est l'œstradiol qui joue un rôle prépondérant dans la régulation de la sécrétion de prolactine, avec des implications en pathologie (utilisation des contraceptions oestro-progestatives en cas d'hyperprolactinémie) qui restent encore peu claires (Touraine et Goffin, 2005). Ces hyperprolactinémies sont responsables de troubles des règles et d'infertilité; elles sont une cause majeure d'anovulation.

L'hyperprolactinémie est la cause la plus fréquente d'insuffisance gonadotrope acquise. Le déficit gonadotrope partiel résulte de l'altération de la sécrétion de GnRH (Sonigo et al., 2013). L'excès de prolactine agirait sur les neurones du noyau arqué pour inhiber l'expression de kisspeptines et ainsi ralentir la pulsativité de la GnRH (Sonigo et al., 2012 ; Arujo-Lopes et al., 2014). Or, les kisspeptines sont le point de départ de toute la cascade hormonale responsable de la cyclicité ovarienne. L'équipe Inserm de Jacques Young et de Nadine Binart a permis, en 2011, de décortiquer le mécanisme sous-jacent du blocage du fonctionnement ovarien. Ces chercheurs, en utilisant un modèle de souris de la maladie, ont démontré que la prolactine inhibe la sécrétion de kisspeptines, et que l'administration de

kisspeptines à ces souris a permis de rétablir le fonctionnement cyclique des ovaires malgré l'hyperprolactinémie. Cette découverte physiopathologique explique le lien entre l'infertilité et l'hyperprolactinémie et permet une ouverture thérapeutique originale. La validation de ce concept chez la femme vient d'être réalisé (Millar *et al.*, 2017).

Par ailleurs, la diminution des taux de prolactine chez les femmes traitées par un anti-œstrogène comme le tamoxifène plaide pour un même mécanisme de stimulation de la prolactine par les œstrogènes, ainsi une hypoprolactinémie peut se rencontrer lors de la prise de certains médicaments (opiacés, dérivés de l'ergot de seigle, dopamine, bromocriptine...); dans certaines insuffisances pituitaires; par sécrétion excessive de facteur hypothalamique inhibant la sécrétion de prolactine (Touraine et Goffin, 2005). Cependant, aucune étude n'a mis en évidence une hypoprolactinémie comme seule et unique cause d'infertilité.

2.12. Répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux

La répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux, mis en évidence par échographie, est représentée dans la **figure 29 et l'annexe 15**. Les résultats sont comme suit : pour 34% (18 cas) des patientes le nombre de follicules antraux est inférieur à 5, pour 54% (28 cas) le nombre est compris entre 5 et 12 et pour 12% (6 cas) le nombre est supérieur à 12. Van Zonneveld (2003) dans une étude a montré que le nombre de follicule antraux diminue avec l'âge avec une moyenne de 13.9 follicule chez des femmes entre 22 et 34 ans, et seulement 4.9 follicules chez des femmes de plus de 41 ans.

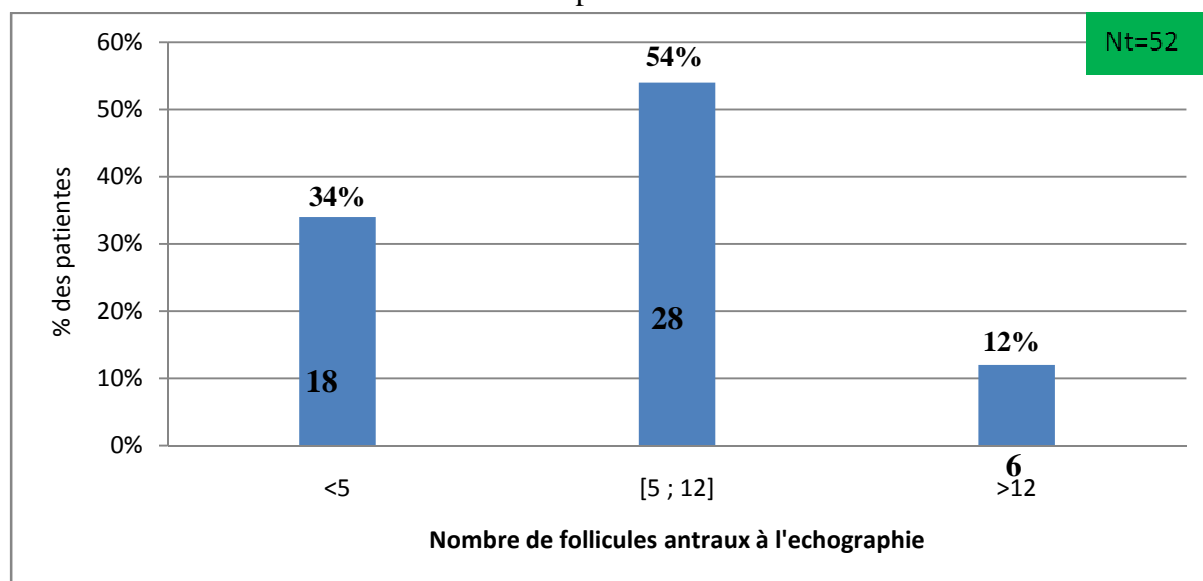


Figure 29: Représentation graphique de la répartition en % de follicules antraux à l'échographie ; Nt : Nombre total.

Il est établi qu'il existe une bonne corrélation entre le nombre de follicules primordiaux et le nombre de follicules en développement (Gougeon et Lefevre, 1984). La visualisation des follicules de plus de 2 mm est faisable (Sceffer *et al.*, 2002). Il existe une bonne corrélation entre le nombre de follicules de 2 à 10 mm et l'âge chronologique chez la femme fertile.

Le volume folliculaire moyen augmente avec l'âge, c'est pour cela que le calcul du volume ovarien apporte moins d'informations que le nombre de follicules (Sheffer *et al.*, 2003). Il s'avère que, comparativement au dosage de FSH, le compte échographique des

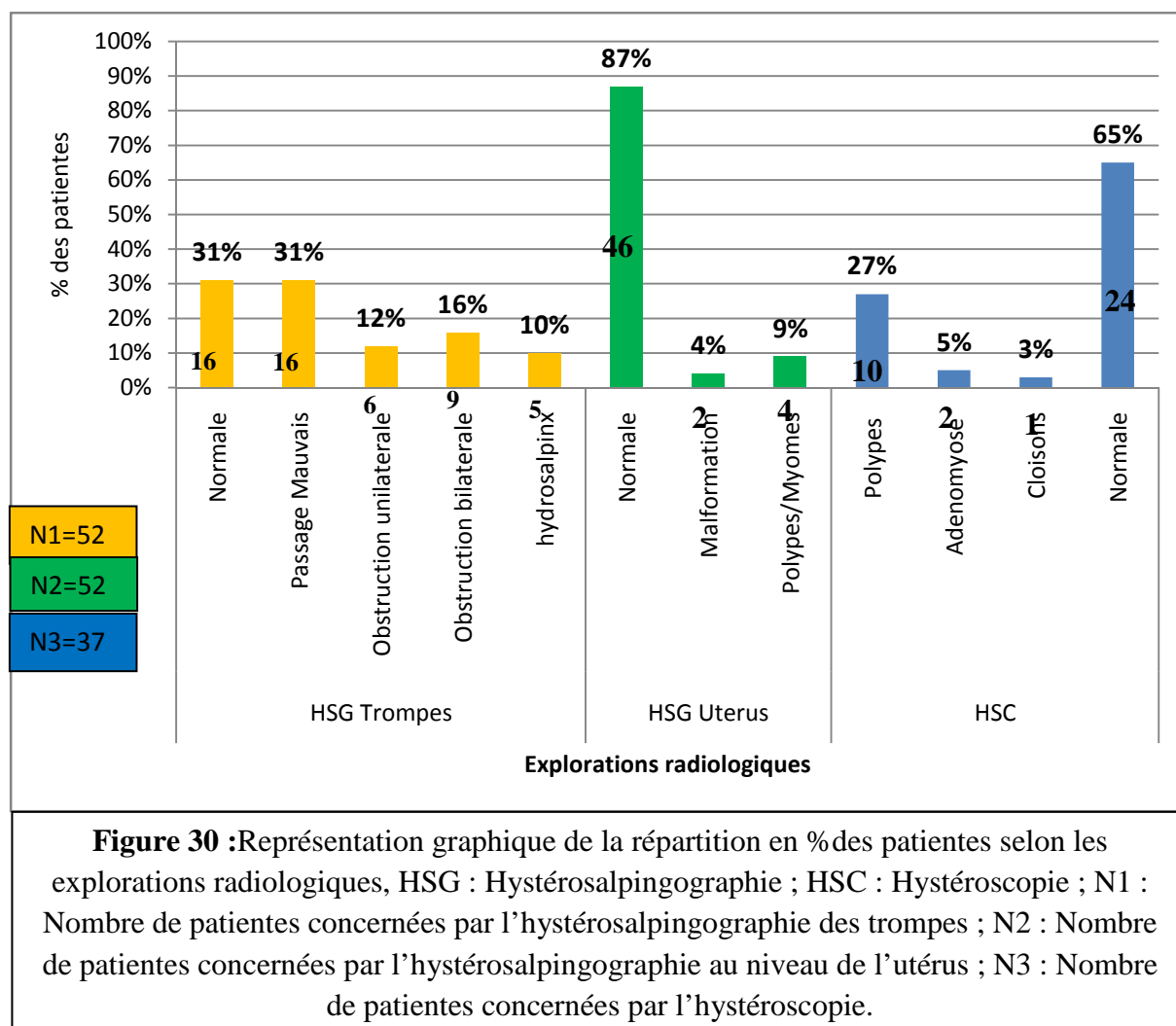
follicules antraux est un meilleur facteur prédictif de réponse ovarienne après stimulation par les gonadotrophines. Ainsi, le compte des follicules antraux de 2 à 5 mm à J1 ou J2 retrouvant moins de 4 follicules est associé à un taux de grossesse nul en FIV (**Chang et al., 1998**). Plus tard ; **Hsieh et ses collaborateurs. (2001)** rapportent aussi cette corrélation entre le compte des follicules antraux et l'issue de la FIV. Dans une autre étude, **Klinkeat et al. (2005)** ont observé que les taux de grossesse et d'implantation étaient beaucoup plus bas chez les femmes ayant un compte folliculaire inférieur à 4. Si le CFA est bas et la réponse folliculaire correcte, le pronostic reste très mauvais et seulement un tiers des CFA < 5 ont une réponse normale. Pour un CFA de 4 à 10 ovocytes, les taux de grossesse restent bas (**Klinkeat et al., 2005**). Si le CFA est bas, il peut être utile d'augmenter la dose de gonadotrophines, mais uniquement pour les femmes de moins de 38 ans (**Out et al., 2000 ; Yong et al., 2003**).

Bien qu'il n'y ait pas de consensus concernant la limite pour parler d'insuffisance ovarienne, un CFA total inférieur à quatre ou cinq follicules ne permet pas d'espérer de bons résultats en FIV. Un CFA de plus de 12 follicules par ovaire est un des trois critères de Rotterdam pour évoquer le syndrome des ovaires polykystiques. En fonction du CFA, il peut être utile d'adapter le protocole de stimulation et la dose de départ (**Salama et al., 2011**).

2.13. Répartition des patientes selon les résultats des explorations radiologiques

Nous avons reparti les 52 patientes que comporte notre échantillon selon les résultats de l'hystérosalpingographie des trompes et de l'utérus, pour les trompes les résultats étaient comme suit : pour 31% (16 cas) l'examen est sans particularités, 31% (16 cas) présentaient un mauvais passage intrapéritonéal du produit de contraste, 12% (6 cas) avaient une obstruction tubaire unilatérale, 16% (9 cas) une obstruction tubaire bilatérale, et 10% (5 cas) un hydrosalpinx. Pour l'utérus, il est normal chez 87% (46 cas), il présente des malformations chez 4% (2 cas), des polypes et/ou fibromes chez 9% (4 cas).

L'hystéroscopie est réalisée chez 37 cas et met en évidence la présence de polypes chez 27% (10 cas), d'adenomyose chez 5% (2 cas), de cloisons utérines chez 3% (1 cas), par contre, l'examen est sans particularités chez 65% soit 24 cas (**Figure 30 et annexe 16**).



La principale étiologie des obstructions tubaires est représentée par les infections bactériennes. Même lors d’une maladie inflammatoire du pelvis illustrée par cœlioscopie et bien traitée, le risque de lésions tubaires permanentes conduisant à une infertilité est de 8 à 12% et double à chaque épisode inflammatoire (Coughlan et Li, 2011). Cela, quel que soit le micro-organisme en cause (Waterlot et Chauvin, 2011). Les infections provenant du tractus génital regroupent les infections sexuellement transmissibles avec un RR (Risque relatif) d’obstruction tubaire de 7.5 et l’antécédent prouvé de salpingite avec RR de 32 (Thonneau et al., 1992). La fréquence des principaux pathogènes responsables des infections génitales hautes (IGH) est variable dans la littérature : *Chlamydia trachomatis* (12-57%), gonocoque (5-65%), anaérobies (5-50%), *Escherichia coli* (22-32%), streptocoques (11-30%). Le *Chlamydia trachomatis*, micro-organisme intracellulaire, constitue la première cause mondiale de maladies sexuellement transmissibles d’origine bactérienne. 20% des femmes présentant une chlamydie vaginale présenteront une salpingite aiguë, 3% d’entre elles développeront une stérilité séquellaire et 2% une infertilité (Audlin et al., 2007; Paavonnet et al., 1999; Walker et al., 1999; Sweet, 2011). Pour les patientes sans facteurs de risque d’atteinte tubaire et avec un test chlamydia négatif (sérologie) une cause tubaire n’est retrouvée que dans 15% des cas seulement (Thonneau et al., 1991). Deux tiers des salpingites aiguës sont asymptomatiques (Audlin et al., 2007). La salpingite crée des

dommages dans la lumière endothéliale de la trompe et détruit les cellules ciliaires. Ces cellules ont pour rôle de conduire les gamètes et l'embryon à destination. L'atteinte des cellules ciliaires ne guérit pas à la résolution de la salpingite. Les phénomènes immuno-allergiques déclenchés par l'agression bactérienne persistent même après l'élimination de l'agent pathogène. La perte des cellules ciliaires conduit à des phénomènes de fibrose, à la fois dans la trompe et à son extrémité ; créant une occlusion et de possibles adhérences pelviennes (Audlin *et al.*, 2007). Les adhérences péritonéales peuvent être suspectées en cas de stagnation du produit de contraste ou d'un passage intrapéritonéal faible (Marcelli *et al.*, 2013).

La formation de l'hydrosalpinx résulte des phénomènes de défense en réponse à une atteinte pathogène. En réponse à une agression bactérienne, les phénomènes de réparation conduisent à une atrophie et une exfoliation de la muqueuse tubaire. L'atteinte de la membrane épithéliale tubaire modifie l'activité des transporteurs membranaires, notamment le récepteur CFTR, conduisant à une sécrétion excessive de fluide tubaire et un défaut de réabsorption. L'accumulation de fluide tubaire est favorisée par l'occlusion cicatricielle des fentes lymphatiques et l'obstruction tubaire distale. La physiopathologie de l'hydrosalpinx en FIV s'illustre par deux phénomènes distincts ; l'embryotoxicité et la diminution de la réceptivité endométriale. L'écoulement rétrograde du contenu de l'hydrosalpinx constitué de cytokines proinflammatoires, modifie la composition du milieu embryonnaire. L'hydrosalpinx réalise un effet de « dilution » des protéines et des électrolytes nécessaires au développement embryonnaire. La modification de l'osmolarité du milieu le rend pauvre en bicarbonates, réalisant un stress oxydatif délétère dont l'embryotoxicité identifiée chez le modèle murin (Ajonuma *et al.*, 2002).

La mise en évidence d'une malformation utérine demande une expertise spécifique (Nahum, 1998). La fréquence des malformations utérines varie en fonction des populations étudiées, qu'elles soient fertiles ou infertiles. En effet, la fréquence des malformations utérines ayant un impact sur la reproduction reste difficile à apprécier. Elle varie de 0,5 à 47 % (Porcu et Hackenroth, 2006 ; Pellicer, 1997 ; Raga *et al.*, 1997 ; Heinonen, 2000 ; Valli *et al.*, 2001 ; Acien *et al.*, 2004). De plus, les critères diagnostiques des malformations utérines dépendent des méthodes de diagnostic utilisées. Dans les différentes études publiées, l'échographie pelvienne et l'hystérosalpingographie ont pu faire évoquer une malformation utérine.

Dans une étude, Saravelos, (2008), a retrouvé une fréquence des malformations utérines de 6,7 % dans la population générale et de 7,3 % dans la population infertile. Dans une étude rétrospective incluant 3181 femmes (fertiles et infertiles) ayant eu une hystérosalpingographie suivie d'une coelioscopie, Raga et ses collaborateurs, (1997) retrouvent un taux de malformations utérines de 4 %. En comparant les femmes infertiles aux femmes fertiles, le taux de malformations utérines était significativement plus élevé dans le groupe de femmes infertiles. Mais la malformation génitale était rarement la seule responsable de cette hypofécondité. En effet, une endométriose pelvienne était associée dans 25 à 30 % des cas et une pathologie tubaire dans 15 à 20 % des cas.

Selon Nahum (1998), certaines malformations utérines peuvent être responsables d'hypofécondité par défauts d'implantation embryonnaire, de fausses couches précoces, de pertes fœtales prématurées.

Selon les spécialistes du domaine, la façon la plus pertinente de nos jours permettant de poser le diagnostic exact des malformations utérines est l'association d'hystérocopie, coelioscopie, hystérosonographie et échographie en trois dimensions.

Le pronostic global serait fonction de l'anomalie utérine retrouvée. Le retentissement sur la fécondité serait indéniable mais mal expliqué en cas d'aplasie utérine unilatérale (**Lin, 2004**). Pour les utérus bicornes isolés (uni- ou bicervicaux), aucun argument n'a pu être retenu pour l'hypofécondité (**Acien, 1993**). Les utérus arqués n'auraient pas de conséquence sur la fertilité. (**Kaufmann et Adam (2002)**) ont établi le risque relatif (RR) d'infertilité en fonction de l'anomalie retrouvée à l'hystérosalpingographie :

- utérus en T : $RR \times 1,49$;
- constriction supra-isthmique : $RR \times 2,26$;
- combinaison des deux anomalies : $RR \times 2,63$.

Lorsque des anomalies utérines sont associées, le risque est multiplié par 7,7 et s'il existe des anomalies tubaires il serait de 2,4. **Palmer et al. (2009)** ont évoqué plusieurs étiologies pouvant expliquer cette infécondité. Elles pouvaient être en rapport avec les anomalies utérines elles-mêmes, les anomalies tubaires associées, les anomalies cervicales ou inhérentes aux traitements chirurgicaux entrepris.

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. La fréquence des polypes dans la population des femmes infertiles varie de 0 à 60 % selon les études (**Rama-raju et al., 2006 ; De Sarosa et al., 2005 ; Feghali et al., 2003 ; Oliveira et al., 2003 ; Demiroglu et al., 2004**). Dans une série de FIV, il n'y avait pas de différence en terme de taux d'implantation et d'avortements entre un groupe de 33 patientes ayant des polypes endométriaux et un groupe de 280 patientes sans polypes (**Herter et al., 1998**). **Verteih et al. (1999)** n'ont pu démontrer aucun bénéfice de la résection de polypes sur les taux de grossesse dans une étude de 23 patientes infertiles. Le mécanisme par lequel les polypes endométriaux peuvent retentir sur la fertilité reste aussi mal compris et peut être lié à l'effet mécanique sur le transport spermatique ou sur l'implantation embryonnaire ou par l'effet de l'augmentation de la sécrétion de facteurs inhibiteurs, comme la glycodéline qui peut inhiber l'action des lymphocytes *natural killer* (**Richlin et al., 2002**). Une étude évaluant l'effet de la polypectomie chez 215 patientes candidates à une insémination intra-utérine et ayant des polypes endométriaux a retrouvé une différence significative en termes de taux de grossesse après la résection hystéroscopique (**Perez-Medina et al., 2005**), dans cette étude, il n'y avait aucune relation entre le volume des polypes et les chances de grossesse et il a été retrouvé un taux de conception spontanée de 65 % après polypectomie. Le bénéfice du diagnostic et du traitement des polypes endométriaux chez les patientes d'AMP est supporté par d'autres études (**Oliviera et al., 2004 ; Mooney et al., 2003**).

Le retentissement des polypes asymptomatiques sur la fertilité spontanée reste non démontré. La lourdeur et le coût de la prise en charge en AMP imposent l'utilisation de tous les moyens pour augmenter les chances de succès et il existe un compromis de résection de tous les polypes dépassant 2 cm avant tout cycle de FIV. Cette attitude est soutenue aussi par la simplicité du geste qui est réalisable en ambulatoire à l'aide d'instruments mécaniques ou d'électrodes bipolaires (**Demiroglu et al., 2004 ; Fernandez et al., 2000**).

Par ailleurs, le retentissement des cloisons utérines sur la reproduction est toujours sujet de controverses. Leur incidence chez les femmes en âge de procréation est estimée entre 0,5 et 6% (Acien, 1997). La responsabilité des cloisons utérines dans l'infertilité est non démontrée. Leur incidence chez les patientes infertiles est variable entre 16 et 24 % selon les auteurs (Acien, 1997 ; Grimbizi et al., 2001 ; Sorensen, 1981 ; Raga et al., 1997) et entre 9 et 35 % pour d'autres (Choe et Baggish, 1992 ; Moutos et al., 1992 ; Marcus et al., 1996). Cependant, chez les patientes connues infertiles, la présence d'une cloison utérine semble réduire les chances de grossesse et de naissance vivante (Fedele et al., 1993). La majorité des études de PMA montrent des taux de naissances vivantes plus bas en cas de présence de cloisons utérines non opérées, à cause de taux d'avortements et d'accouchements prématurés plus élevés mais ne montrent pas une baisse des taux d'implantation (Ashton, 1988). Dans un essai récent, Mollo et ses collaborateurs (2009) ont comparé le taux de fécondité entre un groupe de patientes ayant une infertilité inexplicée associée à une cloison utérine traitée par résection hystéroscopique à un groupe avec infertilité inexplicée sans cloison utérine. Le taux de fécondité spontanée, dans l'année suivant la cure de cloison, a été significativement plus élevé dans le groupe avec cloison. Malgré que cet essai ne soit pas randomisé et que les patientes du groupe témoin n'ont pas de cloisons utérines, les auteurs concluent que la cure chirurgicale doit être proposée chez les patientes ayant des cloisons utérines associées à une infertilité inexplicée.

Les myomes utérins sont présents chez 20 à 50 % des femmes en âge de procréer (Vertauf, 1992). La découverte, dans le bilan d'infertilité, d'un myome isolé ou associé à d'autres facteurs est ainsi devenue une situation fréquente en pratique clinique. La prévalence exacte des myomes chez les femmes infertiles n'est pas connue. En effet, dans la plupart des séries de populations infertiles l'existence d'un myome utérin n'est ni recherchée ni comptabilisée comme cause de l'infertilité (Hull et al., 1985 ; Spira, 1986). Dans d'autres études, il n'est comptabilisé que lorsqu'il s'agit de la seule anomalie retrouvée, ce qui est rarement le cas.

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer la relation myome-infertilité : altération de la qualité de l'endomètre (Vertauf, 1992 ; Jacobsen, 1956 ; Hunt et Wallach, 1974 ; Delgidish et Lowenthal, 1970) ; distorsion ou agrandissement de la surface endométriale (Ramzy et al., 1998 ; Sehgal et Haskins, 1960) ; modification de la contractilité du myomètre (Vertauf, 1992 ; Marshall et al., 1997 ; Hunt et Wallach, 1974) ; modifications vasculaires liées à la présence du myome (Hunt et Wallach, 1974) ; modifications des rapports tubo-ovariens (Ramzy et al., 1998) ; obstruction des ostia tubaires ou du défilé cervico-isthmique (Ramzy et al., 1998 ; Hunt et Wallach, 1974 ; Kessal et al., 1988 ; Ben Ami et al., 1993 ; Gardener, 1989). Parmi ces multiples hypothèses certaines sont plausibles car elles sont fondées sur des arguments expérimentaux.

Dans les études de prévalence faites avant PMA, l'existence d'un myome est retrouvée dans 4 à 19 % des cas (Stovall, 1998 ; Seoud, 1992 ; Ramzy et al., 1998). Ces taux, incluant le taux de 9% retrouvé dans notre étude, est inférieur à celui observé au sein de la population générale (Stevensen, 1964 ; Marshall et al., 1997). Cette différence s'explique vraisemblablement par une sélection des patientes. En effet, dans certains centres de PMA, les myomes sont systématiquement opérés avant la réalisation d'une fécondation *in vitro* (FIV) ou d'une *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) lorsqu'ils sont trop volumineux ou qu'ils

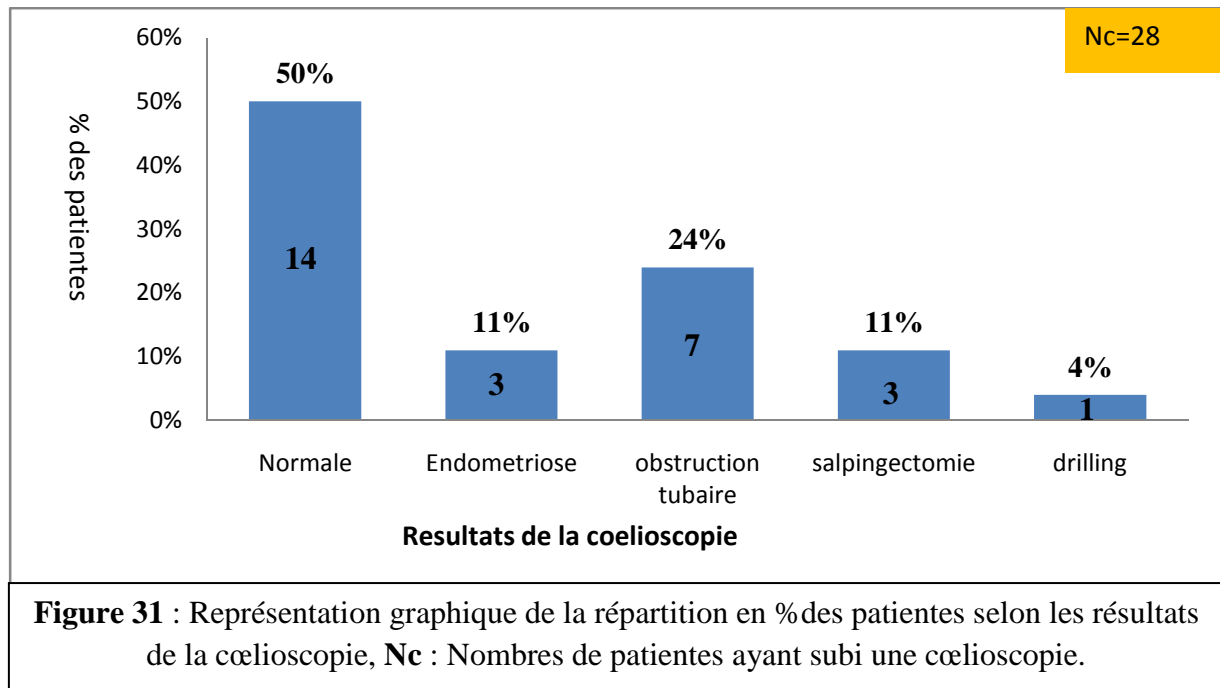
déforment la cavité (Stovall, 1998 ; Seoud, 1992). Par ailleurs, il est possible qu'une partie des patientes porteuses de myomes et présentant une infertilité conçoivent spontanément après une intervention chirurgicale. Ainsi, pour plusieurs auteurs, les myomes utérins ne seraient reconnus comme seule cause d'infertilité au sein d'une population de femmes infertiles que chez 1 à 2 % des patientes (Vertauf, 1992 ; Buttram, 1981 ; Narayan et al., 1994).

Bulletti et al. (1999), en comparant une population de femmes infertiles porteuses de myomes à une population de femmes infertiles sans myome, obtiennent un taux de conception significativement diminué en cas de myomes (11 % de taux de conception vs 25 %). Cette étude, qui souffre, cependant, d'un manque de précision sur la taille, le nombre et la localisation des myomes, a permis de démontrer la responsabilité des myomes sur la fertilité en cas de procréation spontanée. Antérieurement, Hasan et al. (1991) retrouvent, sur une population de 60 femmes enceintes porteuses de myomes non opérés, 43 % d'infertilité supérieure en deux ans. L'existence d'une telle association entre myome et infertilité peut, au moins partiellement, s'expliquer par l'âge des femmes au moment de la conception, du fait que l'incidence des myomes augmente avec l'âge (Stevenson, 1964 ; Poncelet et al., 1999).

L'adénomyose est une pathologie de la zone de jonction très largement sous-estimée car le plus souvent considérée comme une variante de la normale après 40 ans. De ce fait, elle est rarement recherchée lors des bilans d'infertilité alors que Kunz et al. (2005) retrouvent une prévalence de 28 % dans une population de 33 ans d'âge moyen. Dans une étude prospective, après analyse multivariée, Naftalin et al. (2014) ont mis en évidence l'existence d'une association significative entre l'adénomyose et l'âge, la gestité, ainsi que l'existence d'une endométriose pelvienne. Cette pathologie semble avoir un impact négatif sur le transport des spermatozoïdes, l'implantation et la placentation et responsable d'une diminution de 30 % des chances de grossesse en AMP ainsi qu'une augmentation du taux de fausses couches spontanées (Vercellini et al., 2014).

2.13. Répartition des patientes selon les résultats de la cœlioscopie

Parmi les 52 patientes de notre échantillon seules 28 d'entre elles ont subi une cœlioscopie, les résultats sont représentés dans la **Figure 31 et l'annexe 17**. L'examen cœlioscopie est sans particularité chez 50% (14 cas), l'endométriose à différents stades est retrouvée chez 11% (3 cas), et une obstruction tubaire unilatérale ou bilatérale est retrouvée chez 24% (7 cas). En outre, 11% (3 cas) ont subi une cœlioscopie dans un but curatif pour salpingectomie suite à des grossesses extra utérines et 4% (1 cas) pour un *drilling* ovarien probablement suite au diagnostic d'un SOPK.



La fiabilité de l'HSG n'étant pas absolue dans la pathologie tubaire obstructive, et d'autant moins dans les autres étiologies d'infertilité péritonéopelviennes telles que l'endométriose ou les adhérences tubo-ovariennes, l'intérêt d'une coelioscopie diagnostique s'avère important dans certaines situations cliniques (**Kehila et al., 2014**).

L'endométriose, pathologie inflammatoire dont la physiopathologie reste mal élucidée, est source de douleurs pelviennes et d'infertilité. L'hétérogénéité est une des caractéristiques principales de l'endométriose. Cette hétérogénéité se manifeste tant sur le plan clinique qu'anatomique. Il existe trois phénotypes d'endométriose :

- l'endométriose superficielle constituée d'implants adhérents à la surface du péritoine ;
- l'endométriose ovarienne qui est un kyste ovarien endométriosique à paroi épaisse et à contenu hématique ;
- l'endométriose profonde, arbitrairement définie par une pénétration de la lésion d'au moins 5 mm sous le péritoine, ou encore par l'envahissement de la musculature de l'organe cible.

L'endométriose a un impact sur la fertilité des patientes à trois niveaux: la cavité abdomino-pelvienne ; l'ovaire ; l'utérus (**De Ziegler et al., 2010**).

Le phénomène de régurgitation menstruelle à l'origine de l'endométriose est responsable d'une importante réaction inflammatoire dans la cavité abdomino-pelvienne. Cette inflammation perturbe l'interaction entre spermatozoïde et ovocyte. Il en résulte une diminution des chances de conception spontanée ou *in vivo*. Les données de la littérature suggèrent que suite à une prise en charge chirurgicale, les possibilités de conception spontanée dans les 6 à 18 mois suivant l'intervention sont augmentées. Dans une étude rétrospective, **Vercellini et al. (2009)** ont rapporté que le taux de conceptions spontanées suite à une chirurgie était d'environ 50 %, indépendamment du stade de la maladie. Ces résultats, en accord avec de nombreuses publications, sont corrélés à la qualité du geste chirurgical (**Stepniewska et al., 2009 ; Vercellini et al., 2009**).

La localisation ovarienne de l'endométriose se traduit par la formation d'endométrioses. Ceux-ci sont le résultat d'une invagination des lésions

endométriologiques primaires qui, secondairement, se remplissent de sang accumulé au moment des menstruations au sein du tissu ectopique. Les endométriomes interfèrent avec le développement des follicules ovariens, non seulement en cas de fertilité spontanée (**Bengalia et al., 2009**) mais également dans un contexte de fécondation *in vitro* (FIV) où l'on note une diminution du nombre d'ovocytes recueillis lors de la stimulation ovarienne. Cependant, des études récentes retrouvent 43 % de conceptions spontanées à 6 mois dans une population de patientes porteuses d'endométriome ovarien (**Maggiore et al., 2010**).

Des données récentes ont montré que l'endomètre ectopique était anormal en cas d'endométriose (**Wang et al., 2011**). Ces altérations fonctionnelles rencontrées en cas d'endométriose semblent altérer la qualité de la réceptivité endométriale et expliquent ainsi les échecs de grossesse en AMP (**Giudice et al., 2002; Pabona et al., 2012**). Les principaux mécanismes en cause, notamment, la résistance à la progestérone, l'inflammation et l'existence d'une stéroïdogenèse accrue (**De Ziegler et al., 2010; Aghajonova et al., 2010**).

La chirurgie ovarienne (*drilling ovarien*). La chirurgie permet, en effet, soit la récupération d'une ovulation spontanée et éventuellement la survenue d'une grossesse spontanée (sans risque d'hyperstimulation ni de grossesse multiple), soit une meilleure sensibilité aux traitements inducteurs. Selon la **Haute Autorité de santé : HAS (juin 2008)**, la technique consiste en la réalisation de cinq à dix perforations par ovaire (Multiperforation ovarienne : *drilling ovarien*) à l'aide, si possible, d'une sonde bipolaire. Le geste peut se faire sous coelioscopie, mais aussi plus simplement sous fertioscopie (**Fernandez et al., 2001**). Ses inconvénients sont liés au risque opératoire, surtout chez ces patientes résistantes aux traitements médicaux majoritairement obèses, et aux risques d'adhérences pelviennes avec leur impact sur la fertilité, bien qu'à priori minime (**Robin et al., 2012**).

Conclusion

A terme de cette étude et en s'appuyant sur les résultats que nous avons obtenus, nous pouvons rapprocher l'infertilité au sein de notre groupe de patientes essentiellement à leur âge avancé; 37% des femmes ayant dépassé 30 ans et 46% ont dépassé 35 ans. En effet, les résultats des études statistiques que nous avons réalisées en exploitant les données de l'interrogatoire et celles des explorations complémentaires appuient notre déduction. Ainsi, parmi les résultats marquant, nous citons en l'occurrence : 67% des patientes avec AMH basse, 39 % avec un CFA < 5 et 39% avec une FSH élevée associée à 61% avec une oestradiolémie basse ou élevée. Ces résultats convergent donc vers un épuisement de la réserve ovarienne et une altération de la qualité de l'endomètre, ajouté à des pourcentage variant de 3 à 20% des pathologies dont l'incidence augmente avec l'âge tel que l'adénomyose (5%), les myomes (9%), et ce à partir d'un effectif total de 52 patientes, La présence d'anticorps antithyroïdiens chez près de 20% des 19 patientes ayant fait le bilan thyroïdien, orientant le diagnostic vers la thyroïdite de Hashimoto dont l'un de ses facteurs de risque est l'âge, renforce davantage notre suggestion. Aussi, les données de la littérature sont en faveur d'un mauvais pronostic en AMP pour les femmes ayant dépassées 35 ans.

Par ailleurs, les pathologies tubaires conservent une importante part dans ces infertilités, avec 69% des patientes avec différentes atteintes tubaire, cependant, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

Le principal problème de la fertilité au sein de notre population féminine reste donc la chute de la fertilité avec l'âge, accentuées deux dernières décennies par l'âge de mariage tardif des femmes et du désir tardif d'enfant. Si le message passe peu auprès des médecins, il passe encore moins auprès des femmes. Une campagne d'information des femmes est souhaitable car ce sont des patientes qu'il faut informer et convaincre tout en étant conscient de l'aspect social et politique du problème. Le slogan du planning familial « un enfant quand je veux » a été mal compris et mal adopté. Les femmes l'ont pris au pied de la lettre. Il faudrait lui substituer « un enfant tant que je peux ». Il faut faire passer un message optimiste et positif. Le but est d'éviter à toutes ces femmes « jeunes dans la vie, âgées pour la reproduction » qu'elles sortent en larmes des consultations et dont la vie est gâchée par manque d'informations.

Références bibliographiques

Bibliographie

- Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J. and Glinoe D. (2007).** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (8 Suppl.): S1–147.
- Abraham G.E., Maroulis G.B. and Marshall J.R. (1974).** Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet Gynecol*. Oct; 44 (4): 522-5.
- Acien P. (1993).** Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 8: 122-6.
- Acien P. (1997).** Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod*; 12: 1372-6.
- Acien P., Acien M. and Sanchez-Ferrer M. (2004).** Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum Reprod* 19: 2377-84.
- Aghajanova L., Velarde M.C. and Giudice L.C. (2010).** Altered gene expression profiling in endometrium: evidence for progesterone resistance. *Semin Reprod Med*; 28: 51–8.
- Agostini A.F., Franchi F., Bretelle V., Roger L. et Cravello B. Blanc. (2005).** Place de l'hystérocopie diagnostique dans le bilan de l'infertilité EMC-Gynécologie Obstétrique 2: 163–166.
- Ajonuma L. C. E. H. Y. Ng. and Chan H. C. (2002).** "New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome". *Hum. Reprod. Update*, vol. 8, no. 3, pp. 255–264.
- Alonso C. et Coe C.L. (2001).** Disruptions of social relationships accentuate the association between Emotional distress and menstrual pain in young women. *Health Psychol*; 20: 411–416
- Al-Saleh I., Shinwari N. and Al-Amodi M. (2009).** Accumulation of mercury in ovaries of mice after the application of skin-lightening creams. *Biol Trace Elem Res*; 131: 43–54.
- Araujo-Lopes R., Crampton J.R., Aquino N.S., Miranda R.M., Kokay I.C., Reis A.M., Franci C.R., Grattan D.R., Szawka R.E. (2014).** Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats. *Endocrinology*; 155: 1010–20.
- Ashrafi M., Madani T0, Tehranian A.S. and Malekzadeh F. (2005).** Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Int J Gynaecol Obstet*; 91: 53-7.
- Ashton D., Amin H.K., Richart R.M. and Newirth R.S. (1988).** The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilisation. *Obstet Gynecol*; 72: 28-30.
- Ayida G., Chamberlain P., Barlow D. and Kennedy S. (1997).** Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparison of transvaginal scanning, saline contrast hysterosonography and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 10: 59-62
- Balbi C., Musone R., Menditto A., Di Prisco L., Cassese E., D'Ajello M. (2000).** Influence of menstrual factors and dietary habits on menstrual pain in adolescence age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 91: 143–148.
- Barillier Hélène (2007).** La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France. Sciences pharmaceutiques. Université de Caen. Français. <NNT : 2007CAEN4023>.

Bibliographie

- Barrand L. (2012).** Test postcoïtal de Hühner: intérêts et limites [Internet]. CNGOF; Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/Barrand_test_Huhner.pdf
- Bazot M., Fedida B., Dechoux-Vodovar S., Beldjord S. et Thomassin-Naggara I. (2016).** Ovaires : Variations physiologiques et pathologies fonctionnelles Feuillet de radiologie.
- Benaglia L., Somigliana E., Vercellini P.,Abbiati A., Ragni G., Fedele L. (2009).** Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod*; 24: 2183–6.
- Ben-Ami M., Battino S. and Shalev E. (1993).** Pregnancy following Gn RH agonist therapy of uterine leiomyoma obstructing a single fallopian tube. *Hum Reprod* 8: 780-1.
- Bergeron C. (2006).** Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC (Elsevier SAS, Paris),Gynécologie, 31-L-10.
- Bergeron C. (2000).** Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation. *Human Reproduction*, Vol. 15, (Suppl. 1), pp. 119-128
- Bettahar-Lebugle K. (2011).** Bilan initial d'un couple hypo-fécond in physiologie et pathologie de la reproduction.
- Blacker C.M., Ginsburg K.A., Leach R.E., Randolph J. and Moghissi K.S. (1997).** Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril*; 67(3): 437-42.
- Block E. (1952).** Quantitative morphological investigations of the follicular system in women: variations at different ages. *Acta Anat* 14: 108-23.
- Bohbot J.M. (2011).** Chlamydia trachomatis: l'ennemi de la trompe. *Gynecol Obstet Fertil*; 39: 6369.
- Bonne S., Sananes N. et Rongieres C. (2014).** Fausses couches précoces à répétition : quelles sont les chances de naissance vivante ? Étude rétrospective sur 10 ans. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*.
- Bouret S.G., Caron E., Steculoru M.S., Yoku I., Sachot C. (2008).** Leptine et contrôle hypothalamique de la reproduction. *Médecine de la Reproduction. Gynécologie. Endocrinologie*; 10 :74–84.
- Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J.J. and Hofmann M.C. (2005).** In vitro cytotoxicity of Nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci*; 88: 412–9.
- Brewer C.J. and Balen A.H. (2010).** The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 140: 347–64
- Bringer J., Lefebvre P. et Renard E. (1999).** Nutrition et fonction ovarienne. *Médecine Science Synthèse*; 2: 197–203.
- Bronte A., Stone P.D., Ringler A.L., Stein A.L. and Marrs R.P. (1999).** Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcome of 9963 consecutive cycles. *Obstet Gynecol* 180: 1522-64
- Brussow K.P., Ratky J. and Rodriguez-Martinez H.(2008).** Fertilization and early embryonic development in the porcine fallopian tube. *Reprod. Domest. Anim*; 43(Suppl.2): 245–51.

Bibliographie

- Bulletti C., De Ziegler D., Polli V. and Flamigni C. (1999).** The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*; 6: 441-5.
- Buttram V.C. Jr. and Reiter R.C. (1981).** Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil. Steril*; 36: 433-45.
- Bydlowski M. (2003).** Facteurs psychologiques dans l'infertilité féminine *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 31: 246–251.
- Cameron I.T., O'Shea F.C., Rolland J.M., Hughes E.G., De Kretser D.M. and Healy D.L. (1988).** Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, and elevated follicle stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 67: 1190-4.
- Carrillo L., Seidman D.S., Cittadini E. and Meirou D. (2016).** The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*; 33(3): 317–23.
- Caserta D., Maranghi L., Mantovani A., Marci R., Maranghi F. and Moscarini M. (2008).** Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*; 14: 59–72.
- Chang M.Y., Chiang C.H., Hsieh T.T., Soong Y.K. and Hsu K.H. (1998).** Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*; 69: 505-10.
- Choe J.K. and Baggish M.S. (1992).** Hysteroscopic treatment of septate uterus with neodymium YAG laser. *Fertil Steril*; 57: 81-4.
- Claahsen-van der Grinten H.L., Stikkelbroeck N.M., Sweep C.G., Hermus A.R. and Otten B.J. (2006).** Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19(5): 677–85
- Cobellis L., Latini G., De Felice C., Razzi S., Paris I., Ruggieri F., Mazeo P., Petraglia E. (2003).** High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*; 18: 15125.
- Cole L.A., Ladner D.G. and Byrn F.W. (2009).** The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertil Steril*; 91: 522–7.
- Cook C.L., Siow Y., Brenner A.G. and Fallat M.E. (2002).** Relationship between serum mullerian inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002; 77(1):141–6.
- Cooper J.M., Houck R.M. and Rigberg H.S. (1983).** The incidence of uterine abnormalities found at hysteroscopy in patients undergoing elective hysteroscopic sterilisation. *J Reprod Med*; 28: 659.
- Cortet-Rudelli C., Sapin R., Bonneville J.F. and Brue T. (2007).** Diagnostic étiologique d'une hyperprolactinémie. *Ann Endocrinol*; 68: e15–22
- Coughlan C. and L T.C. (2011).** "An update on surgical management of tubal disease and infertility". *Obstet Gynaecol Reprod Med*, vol. 21, no. 10, pp. 273–280.
- Créquat J., Pennehouat G., Cornier E. (1993).** Évaluation de la pathologie endo-utérine et de la perméabilité tubaire par échographie de contraste. *Contracept Fertil Sex* 21: 861-4.

Bibliographie

- Dadoun Y., Azais V., Keller L., D'Orazio A., Collinet P., Decanter C. (2017).** Proposition systématique de préservation de la fertilité par congélation d'ovocytes en cas de tumeur ovarienne bénigne. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie*.
- De Sa Rosa e de Silva A.C., Rosa e Silva J.C., dos Reis F.J. (2005).** Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction. *J Reprod Med*; 50: 501-6.
- De Ziegler D., Borghese B. and Chapron C. (2010).** Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*; 376: 730-8.
- De Ziegler Dominique M.D., Paul Pirtea M.D., Daniela Galliano M.D., Ettore Cicinelli M.D. and David Meldrum M.D. (2016).** Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation *Fertility and Sterility®* Vol. -, No. -, - 2016 0015-0282/\$36.00 Copyright ©2016 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.023>.
- Deligdish L. and Loewenthal M. (1970).** Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol* 23: 676-80.
- Demiroglu A. and Gurgan T. (2004).** Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online*; 8: 590-4.
- Desforges-Bullet V., Gallot C., Lefebvre C., Pigny P., Dewailly D., and Catteau-Jonard S. (2009).** Increased anti-Müllerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril*; sous presse.
- Devoto L., Fuentes A., Kohen P., Cespedes P., Palomino A., Pommer R. (2009).** The human corpus luteum: life and function in natural cycles. *Fertil Steril*; 92: 1067-79.
- Dewailly D., Andersen CY., Balen A., Broekmans F., Dilaver Net al. (2014).** The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*; 20: 370-85.
- Dewailly D. (2012).** Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 20(3): 243-8.
- Dhont M. (2005).** WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. *International Congress Series* 1279 3-9
- Dimitriadis E., White C.A., Jones R.L. (2005).** Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Human Reprod Updates* 11: 613-30.
- Di Zerega GS., Hodgen GD. (1980).** Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocr Rev* ; 2 : 27-54
- Donnez J., Gillerot S., Bourgonjon D., Clerckx F. and Nisolle M. (1990).** Neo-dymium: YAG laser hysteroscopy in large submucous fibroids. *Fertil Steril*; 54: 999-1003.
- Drake RL., Vogl W., Mitchell WM. (2006).** Gray's anatomie pour les étudiants 2eme édition Elsevier masson ISBN 978-2-84299-774-8
- Durlinger AL., Kramer P., Karels B. (1999).** Control of primordial follicular recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 140 : 5789-96

Bibliographie

- Eagleson C.A. (2000).** Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 4047–52.
- Elgindy E.A., El-Haieg D.O. and El-Sebaey A. (2008).** Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*; 89: 1670-6.
- El-Toukhy T., Khalaf Y., Hart R., Taylor A. and Braude P. (2002).** Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve--an eight year study. *Hum Reprod* 17: 1519-24.
- Erdem A., Erdem M., Atmaca S. (2008).** Factors affecting birth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotrophin stimulation. *Reprod Biomed Online* 17: 199-206
- Evers J.L., Slaats P., Land J.A., Dumoulin J.C. and Dunselman G.A. (1998).** Elevated levels of basal estradiol-17 beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 69: 1010-4.
- Fallat M.E., Siow Y., Marra M., Cook C. and Carrillo A. (1997).** Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril*; 67(5): 962–5.
- Fedele L., Arcaini L. and Parazzini F. (1993).** Reproductive prognosis after abdominal metroplasty in 102 women: life table analysis. *Fertil Steril*; 59: 768-72.
- Féghali J., Bakar J., Mayenga J.M., Ségard L., Hamou J., Driguez P. (2003).** Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil*; 31: 127-31.
- Fernandez H., Gervaise A. and De Tyrac R. (2000).** Operative hysteroscopy for infertility using normal saline solution and coaxial bipolar electrode: a pilot study. *Hum Reprod*; 15: 1773-5.
- Fernandez H., Kadoch O., Capella-Allouc S., Gervaise A., Taylor S. and Frydman R. (2001).** Hysteroscopic resection of submucous myomas: long term results. *Ann Chir*; 126: 58-64
- Fernandez H. (2001).** Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome: a new minimally invasive surgery. *Fertil Steril*; 75: 607–11.
- Feyereisen E., Mendez Lozano D.H., Taieb J., Hesters L., Frydman R. and Fanchin R. (2006).** Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online*; 12: 695-703.
- Franks S. (1998).** Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids*; 63: 306-7.
- Frattarelli J.L., Bergh P.A., Drews M.R., Sharara F.I. and Scott R.T. (2000).** Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*; 74: 518-24
- Freeman E.W., Gracia CR., Sammel MD., Lin H., Lim LC., Strauss JF 3rd. (2007).** Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*; 87: 101–6.
- Galettis A., Campbell S., Morris J.M., Jackson CJ., Twigg SM., Gallery ED. (2004).** Monocyte Adhesion to Decidual Endothelial Cells Is Increased in Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes but not by Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 27: 2514-5.

Bibliographie

- Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., et al. (2012).** Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*; 18: 988-1028.
- Gardner R.L. and Shaw R.W. (1989).** Cornual fi broids: a conservative approach to restoring tubal patency using a gonadotropin-releasing hormone agonist (goserelin) with successful pregnancy. *Fertil Steril* 52: 332-4.
- Garlantézec R., Monfort C., Rouget F. and Cordier S. (2009).** Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med*; 66: 456-63.
- Giachini F.R.C., Carriel V., Capelo L.P., Tostes RC., Carvalho MH., Fortes ZB., Zorn TM., and San MartinS.(2008).** Maternal diabetes affects specific extracellular matrix components during placentation. *J Anat* 212: 31-41
- Giudice L.C. (1999).** Growth factor action on ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 28: 325-39.
- Giudice L.C., Telles T.L., Lobo S. and Kao L. (2002).** The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Ann N Y Acad Sci*; 955: 252-64 discussion 93-5, 396-406.
- Glatt A.E., Zinner S.H. and McCormack W.M. (1990).** The prevalence of dyspareunia. *Obstet Gynecol*; 75(3Pt1): 433-6.
- Gougeon A. and Lefevre B. (1984).** Histological evidence of alternating ovulation in women. *J Reprod Fertil*; 70: 7-13.
- Gougeon A., Ecochard R. and Thalabard J.C. (1994).** Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 50: 653-63.
- Gougeon A. (2005).** The biological aspects of risks of infertility due to age: the female side. *Rev Epidemiol Sante Publique* 53: 2S37-2S45
- Gougeon A. (2011).** Régulation de l'initiation de la croissance folliculaire. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 39 (2011) 511-513.
- Gougeon A. (1996).** Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses. *Endocrine Review* Vol. 17, No. 2
- Goverde A., McDonnell, Vermeiden R. Schats R., Rutten FF., Schoemaker J. (2000).** Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost effectiveness analysis. *Lancet* 355: 13-18.
- Graesslin O., Dedecker R., Quereux F., Quereux C. (2004)** Dysménorrhées *EMC-Gynécologie Obstétrique* 1 (2004) 55-67
- Grimbizis G.F., Camus M. and Tarlatzis B.C. (2001).** Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic results. *Hum Reprod*; 7: 161-74.
- Harris I.D., Missmer S.A. and Hornstein M.D. (2010).** Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. *Fertil Steril* (in press).

Bibliographie

- Hasan F., Arumugam K. and Sivanesaratnam V. (1991).** Uterine leiomyomata in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 34: 45-8
- Haute Autorité de santé.** Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations professionnelles, avril 2007
- Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P., de Jong F.H., Te Velde E.R. and Broekmans F.J. (2006).** Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*; 91 :4057-63.
- Heinonen P.K. (2000).** Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow-up of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91: 183-90.
- Hekimsoy Z., Kafesciler S., Güçlü f. and Özmen B. (2010).** The prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J*; 57 (12): 1011–5.
- Helleday J., Siwers B., Ritzen EM. and Carlstrom K. (1993).** Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 76(4): 933–6.
- Henson M.C. and Castracane V.D. (2006).** Leptin in Pregnancy: An Update. *Biol Reprod* 74: 218-29
- Hereter L., Carreras O. and Pascual M.A. (1998).** Repercussion de la presence des polypes endometriaux en cycle FIV *Prog Obstet Gynecol*; 41: 5-7
- Hinckley M.D. and Milki A.A. (2004).** 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JSL*; 8: 103-7.
- Holmes-Walker D.J., Conway G.S., Honour J.W., Rumsby G. and Jacobs H.S. (1995).** Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43(3): 291–6.
- Hsieh Y.Y., Chang C.C. and Tsai H.D. (2001).** Antral follicle counting in predicting the retrieved oocyte number after ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet*; 18: 320-4.
- Hull M.G., Glazener C.M., Kelly N.J., Conway D.I., Foster P.A., Hinton R.A., Coulson C., Watt EM., and Desai K.M. (1985).** Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291: 1693-7
- Hunt J.E. and Wallach E.E. (1974).** Uterine factors in infertility– an overview. *Clin Obstet Gynecol* 17: 44-64.
- Huyghe E. M., Bonalb M. et Daudinc S. (2013).** Dysfonctions sexuelles et infertilité *Progrès en urologie* 23, 745-751.
- Jacobsen L.J. and DeCherney A. (1997).** Results of conventional and hysteroscopic surgery. *Hum Reprod*; 12: 1376–81.
- Jacobson F.J. and Enzer N. (1956).** Uterine myomas and the endometrium; study of the mechanism of bleeding. *Obstet Gynecol* 7: 206-10.
- Jayakrishnan K., Menon V., and Nambiar D. (2013).** Submucous fibroids and infertility: effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *J Hum Reprod Sci*; 6: 35-9.

Bibliographie

- Jayaprakasan K., Chan Y., Islam R., Haoula Z., Hopkisson J., Coomarasamy A., Raine-Fenning N. (2012).** Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*; 98: 657–63.
- Jensen D.M., Korsholm L., Ovesen P., Beck-Nielsen H., Moelsted-Pedersen L., Westergaard J.G., Moeller M., Damm P. (2009).** Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1046-8
- Joshi J.V., Bhandarkar S.D., Chadha M., Balaiah D., Shah R. (1993).** Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med*; 39: 137-41.
- Judlin P. A., Zaccabri A. Koebele A. Barbarino and Burlet G. (2007).** “Salpingites aiguës non spécifiques” [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitescgy 00-25786](http://wwwem-premium.com/datatraitescgy/00-25786).
- Kaufman R.H. and Adam E. (2002).** Findings in female offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 99: 197-200.
- Kessel B., Liu J., Mortola J. Berga S., Yen S.S. (1988).** Treatment of uterine fibroids with agonist analogs of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 49: 538-41
- Khoshnood B., Bouvier-Colle M.H., Leridon H. and Blondel B. (2008).** Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *J Gynécologie Obstet Biol Reprod* 37: 733-47
- Kierszenbaum AL. (2002).** Histology and cell biology 9eme edition Elsevier science ISBN 2-8041-4910-2
- Kim A.H., Mc Kay H., Keltz M.D., Nelson H.P., Adamson G.D. (1998).** Sonohysterographic screening before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 69: 841-4
- Kitajima M., Dolmans M.M., Donnez O., Masuzaki H., Soares M. and Donnez J. (2014).** Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*; 101(4): 1031–7.
- Klein N.A., Battaglia D.E., Fujimoto V.Y., Davis G.S., Bremner W.J. and Soules M.R. (1996).** Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1038-45
- Klein N.A., Battaglia D.E., Miller P.B., Branigan E.F., Giudice L.C. and Soules M.R. (1996).** Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1946-51
- Klein N.A., Harper A.J., Houmard B.S., Sluss P.M. and Soules M.R. (2002).** Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5746-50
- Kleinkauf-Houcken A., Hüneke B., Lindner C. and Braendle W. (1997).** Combining B-mode ultrasound with pulsed wave Doppler for the assessment of tubal patency. *Hum Reprod* 12: 2457-60
- Klinkert E.R., Broekmans F.J., Looman C.W., Habbema J.D. and te Velde E.R. (2005).** Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*; 20: 611-5.
- Krassas G.E. (2000).** Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 74: 1063–70.

Bibliographie

- Krassas G.E., Poppe K. and Glinooer D. (2010).** Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 31 : 702–55
- Kunz G., Beil D., Huppert P., Noe M., Kissler S. and Leyendecker G. (2005).** Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*; 20(8): 2309-16.
- La Sala G.B., Montanari R., Dessanti L., Cigarini C. and Sartori F. (1998).** The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*; 70: 378-80.
- Lamazou F., Genro V., Fuchs F., Grynberg M., Gallot V., Achour-Frydmanb N., Fanchina R., Frydmana R.(2011).** Serum AMH level is not a predictive value for IVF in modified natural cycle : analysis of 342 cycles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 40: 205–10.
- Lamazou F., Levailant JM. (2010).** Sonographic assessment at day 3 of the cycle for infertility evaluation. *Imagerie de la Femme* 20, 199—210
- Lansac J., Guérif F., Barrière P. et Bouchot O. (2005).** AMP: L'assistance médicale à la procréation en pratique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Lansac J., et Cornuau M. (2018).** Dosages biologiques en gynécologie in *Gynécologie pour le praticien de Jacques Lansac et Henri Marret*. 9 eme edition© 2018, Elsevier Masson SAS ISBN : 978-2-294-75637-5
- Lasmar R.B., Barrozo P.R., Parente R.C., Lasmar B.P., da Rosa D.B., Penna I.A., (2010).** Hysteroscopic evaluation in patients with infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet* 32: 393-7.
- Laven J.S., Mulders A.G., Visser J.A., Themmen A.P., De Jong F.H. and Fauser B.C. (2004).** Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(1): 318–23.
- Lavergne N., Aristizabal J., Zátka V., Erny R. and Hedon B. (1996).** Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 68: 29–34.
- Lejeune V. (2006).** Fausses couches spontanées précoces répétées : quelle prise en charge proposer en 2006 ? *Gynécol Obst et Fertil* 34: 927-37.
- Lenton E.A., Landgren B.M. and Sexton L. (1984).** Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *Br J Obstet Gynaecol*; 91(7): 6859.
- Leone Roberti Maggiore U., Scala C., Venturini P.L., Remorgida V., Ferrero S.(2015).** Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod*; 30: 299–307.
- Leridon J. (2004).** Can assisted reproduction technology compensate for the material decline in fertility with age. *Hum Reprod* 19: 1548-53.
- Lie Fong S., Baart E.B., Martini E., Schipper I., Visser J.A., Themmen A.P., de Jong F.H., Fauser B.J., Laven J.S.(2008).** Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online*; 16: 664-70.
- Lin K.C., Sagawa N., Yura S., Itoh H., Fujii S.(2005).** Simultaneous increases of leptin and gonadotropin-releasing hormone following exogenous estrogen administration in women with normally menstrual cycle. *Endocr J*; 52: 449–54.

Bibliographie

- Lin P.C. (2004).** Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health* 13: 33-9.
- Lintsen A.M., Eijkemans M.J., Hunault C.C., Bouwmans C.A., Hakkaart L., Habbema J.D., Braat D.D. (2007).** Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod*; 22: 2455-62.
- Litta P., Pozzan C., Merlin F., Sacco G., Saccardi C., Ambrosini G., Capobianco G., Dessole S. (2004).** Hysteroscopic metroplasty under laparoscopic guidance in infertile women with septate uteri: follow-up of reproductive outcome. *J Reprod Med*; 49: 274-8.
- Lukaszuk K., Liss J., Kunicki M., Jakiel G., Wasniewski T., Woclawek-Potocka I., Pastuszek E. (2014).** Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol*; 14: 176-81.
- Luna M., Grunfeld L., Mukherjee T., Sandler B. and Copperman A.B. (2007).** Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 87: 782-7.
- Magni P., Vettor R., Pagano C., Calcagno A., Beretta E., Messi E., Zanisi M., Martini L., Motta M. (1999).** Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology*; 140: 1581-5.
- Malhotra N., Anupama B., Mani K. and Suneeta M. (2012).** Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis. *Arch Gynecol Obstet*; 286:525-530.
- Marcelli M. S., Marciano B., Courbière L., Cravello M., Gamberre and Agostini A. (2013).** "Hystérosalpingographie" EMC - Gynécologie, vol. 8, no. 2, pp. 1-9.
- Marcus S., Ai-Shawaf T. and Brinsden P. (1996).** The obstetric outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation. *Am J Obstet Gynecol*; 175: 85-9.
- Marjorie C., Alexandra B. et Michaël G. (2018).** Les insuffisances ovariennes prématurées: préservation de la fertilité MCEd n°92.
- Marshall L.M., Spiegelman D., Barbieri R.L., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Willett W.C., Hunter D.J. (1997).** Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 90: 967-73.
- Matalliotakis I.M., Cakmak H., Fragouli Y.G., Goumenou A.G., Mahutte N.G. and Arici A. (2008).** Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*; 277: 389-93.
- Mehdi K., Rim B. H., Sonia B. Kh., Sami M. et Mohamed B. (2010).** Concordance et Apports de l'hystérosalpingographie et de la coelioscopie dans l'exploration tubaire et pelvienne en cas d'infertilité. *The Pan African Medical Journal*.
- Merviel P., Heraud M.H., Grenier N., Lourdel E., Sanguinet P., Copin H. (2010).** Predictive factors for pregnancy after intrauterine Insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 93: 79-88

Bibliographie

- Merviel P., Cabry R., Brzakowski M., Dupond S., Boulard V., Lourdel E. et Sevestre H. (2011).** Cycle menstruel. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 30-A-10.
- Millar R.P., Charlotte S., Richard A. Anderson, Jyothis G., Luigi M., Sylvie B-T., Philippe Ch., Nadine B. and Jacques Y. (2017).** Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Reactivation by Kisspeptin-10 In Hyperprolactinemic Women With Chronic Amenorrhea Vol. 1, Iss. 11 doi: 10.1210/js.2017-00328 | Journal of the Endocrine Society | 1362–1371.
- Mollo A., De Franciscis P., Colacurci N., Cobellis L., Perino A., Venezia R.,Alviggi C., De Placido G.(2009).**Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril*; 91: 2628-31.
- Mooney S.B. and Milki A.A. (2003).** Effect of hysteroscopy performed in the cycle preceding controlled ovarian hyperstimulation on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 79: 637-8.
- Moutos D.M., Damewood D.M., Rock J.A. (1992).** A comparison of the reproductive outcome between women with an unicornuate uterus and women with didelphic uterus. *Fertil Steril*; 58: 88-93.
- Muzii L., Achilli C., Lecce F., Bianchi A., Franceschetti S., Marchetti C. et al.(2015).** Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril*; 103(3): 738–43.
- Naftalin J., Hoo W., Pateman K.,Mavrelos D., Holland T., Jurkovic D.(2012).** How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic.*Hum Reprod*; 27: 3432–9.
- Nahum G.G. (1998).**Uterine abnormalities. How common are they and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 43: 876-87.
- Narayan R. and Rajat Goswamy K. (1994).**Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1: 307-11
- Nawroth F., Foth D. and Schmidt T. (2003).** Minihysteroscopy as routine diagnostic procedure in women with primary infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*; 10: 396-8.
- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. (2014).** Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 384: 766–81
- Noci I., Biagiotti R., Maggi M., Ricci F., Cinotti A. and Scarselli G. (1998).**Low day 3 luteinizing hormone values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. *Hum Reprod*; 13: 531-4.
- Nunns D., Mandal D., Byrne M., McLelland J., Rani R., Cullimore J. et al. (2010).**Guidelines for the management of vulvodynia. *Br J Dermatol*; 162: 1180–5.
- Nuoja-Huttunen S., Tomas C., Bloigu R.,Tuomivaara L., Martikainen H.(1999).**Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 14: 698-703.
- Oei S.G., Bloemenkamp K.W., Helmerhorst F.M., Naaktgeboren N. and Keirse M.J. (1996).**Evaluation of the postcoital test for assessment of “cervical factor” infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 64: 217-20.
- Ojo B.A., Akanbi A.A., Odimayo M.S. and Jimoh A.K. (2008).** Endometrial tuberculosis in the Nigerian middle belt: an eight-year review. *Trop Doct*; 38(1): 3–4.

Bibliographie

- Oliveira F.G., Abdelmassih V.G., Diamond M.P., Dozortsev D., Nagy Z.P. and Abdelmassih R. (2003).** Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril*; 80:1371-5
- Out H.J., Braat D.D., Lintsen B.M., Gurgan T., Bukulmez O., Gokmen O., Keles G., Caballero P., González J.M., Fábregues F., Balasch J., Roulier R.(2000).** Increasing the daily dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) does not compensate for the age-related decline in retrievable oocytes after ovarian stimulation. *Hum Reprod*; 15: 29-35.
- Paavonen J. and Eggert-Kruse W. (1999).** “Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 5, no. 5, pp. 433–447.
- Pabona J.M., Simmen F.A., Nikiforov M.A., Zhuang D., Shankar K., Velarde M.C., Zelenko Z., Giudice L.C., Simmen R.C.(2012).** Kruppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*; 97: E376–92.
- Palmer J.R., Hatch E.E., Rao R.S., Kaufman R.H., Herbst A.L., Noller K.L., Titus-Ernstoff L., Hoover R.N.(2001).** Infertility among women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *J Epidemiol* 154: 316-2.
- Pampiglione J.S., Sharma V., Riddle A.F., Mason B.A. and Campbell S. (1988).**The effect of cycle length on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 50: 603-6.
- Papaioannous S., Afnan M., Girling A.J., Ola B., Olufowobi O., Coomarasamy A., and Sharif K. (2003).**Diagnostic and therapeutic value of selective salpingography and tubal catheterization in an unselected infertile population. *Fertil Steril*; 79: 613-7.
- Pellatt L., Hanna L., Brincat M., Galea R., Brain H., Whitehead S., and Mason H.(2007).** Granulosacell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*;92(1): 240–5.
- Pellicer A. (1997).** Shall we operate on mullerian defects? An introduction to the debate. *Hum Reprod* 12: 1371-2.
- Penarrubia J., Balasch J., Fabregues F., Carmona F., Casamitjana R., Moreo V. (2000).**Day 5 inhibin B concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod*; 15: 1499-504.
- Pérez-Medina T., Bajo-Arenas J., Salazar F., Redondo T., Pilar Alvarez L.S. and Engels V. (2005).**Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Hum Reprod*; 20: 1632-5.
- Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S., and Dewailly D.(2003).**Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*; 88(12): 5957–62.
- Poppe K., Glinoeer D., Van Steirteghem A., Tournaye H., Devroey P., Schiettecatte J.,Velkeniers B.(2002).** Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*; 12: 997-1001.
- Poppe K., Velkeniers B., Glinoeer D. (2007).**Thyroid disease and female reproduction.*Clin Endocrinol (Oxf)*; 66: 309-21.

Bibliographie

- Poppe K., Velkeniers B. and Glinooer D. (2008).**The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*; 4: 394-405.
- Porcu G. et Heckenroth H. (2005).** Malformations utérines et infertilité. *Encycl Med Chir (Paris, Elsevier SAS) Gynécologie*: 739-A-20
- Porpora M.G., Koninckx P.R., Piazze J., Natili M., Colagrande S. and Cosmi E.V. (1999).**Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*; 6: 429-34.
- Pouly J.L., Ouziel L., Gremeau A.S., De Mouzon J., Janny L., Vignancour S., Dejoui L., Brugnon F.(2012).** Factors affecting the cumulative live birth rate in IVF cycles.Retrospective analysis of a 1001 couples cohort. *Gynecol Obstet Fertil*; 40: 219–25.
- Prazzini(2001).** Relation entre le stade, le site et les caractéristiques morphologiques de l'endométriose pelvienne et de la douleur. *Hum Reprod. Décembre*; 16 (12): 2668-71.
- Pundir J., Pundir V., Omanwa K.,Khalaf Y., El-Toukhy T.(2014).** Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*; 28: 151–61.
- Raga F., Bauset C., Remohi J.,Bonilla-Musoles F., Simón C., Pellicer A.(1997).** Reproductive impact of congenital mullerian anomalies.*Hum Reprod* 12: 2277-81
- Raga F., Bauset C., Remohi J., Bonnilla-Musoles F., Simon C. and Pellicer A. (1997).**Reproductive Impact of congenital mullerian anomalies. *Hum Reprod*; 12: 2277–81.
- Raga F., Bonilla-Musoles F., Blanes J. and Osborne N.G. (1996).** Congenital Müllerian anomalies: diagnostic accuracy of three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril*; 65: 523-8.
- Rama Raju G.A., Shashi Kumari G., Krishna K.M., Prakash G.J. and Madan K. (2006).**Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet*; 274: 160-4.
- Ramzy A.M., Sattar M., Amin Y. Mansour R.T., Serour G.I.andAboulgharM.A.(1998).**Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 13: 198-202
- Rawal N., Haddad N., Abbott G.T. (2005).** Selective salpingographie and fallopian tube recanalisation: experience from a district general hospital. *J Obstet Gynaecol*; 25: 586-8.
- Richlin S., Ramachandran S., Shanti A., Murphy A.A. and Parthasarathy S. (2002).** Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications and implantation. *Hum Reprod*; 17: 2742-7
- Robin G., Ferte-Delbende C., Proust-Richard C., Karouz W., Dewailly D. et Catteau-Jonard S. (2012).** Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC - Gynécologie*; 7(3): 1-26 [Article 739-B 10].
- Rouanet J.P., Mares P., Dechaud H., Viala Trentini M. et Maubon A. (2012).** Imagerie interventionnelle des obstructions tubaires « proximales » et infertilité. *Acad Natl Chir*; 11(1): 06-12.
- Rouanet J.P., Maubon A., Ferru J.M. (1998).** Salpingographie sélective et radiologie interventionnelle tubaire. In: Ardaens Y, Cornud F, editors. *Imagerie et infertilité du couple*. Paris: Masson: p. 145-51.

Bibliographie

- Roy K.K., Singla S., Baruah J., Sharma J.B., Kumar S. and Singh N. (2010).** Reproductive outcome following hysteroscopic myomectomy in patients with infertility and recurrent abortions. *Arch Gynecol Obstet*; 282: 553-60.
- Rustamov O., Krishnan M., Roberts S.A. and Fitzgerald C.T. (2016).** Effect of salpingectomy, ovarian cystectomy and unilateral salpingo-oophorectomy on ovarian reserve. *Gynecol Surg*; 13: 1738.
- Salama S., Muratorio C., Torre A., Paillusson B., Wainer R. (2011).** Exploration du couple infertile. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 3-1310.
- Salim R., Regan L., Woelfer B., Backos M. and Jurkovic D. (2003).** A comparative study of morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*; 18: 162-6.
- Saravelos S.H., Cocksedge K.A. and Li T.C. (2008).** Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Human Reprod Update* 14: 415-29.
- Sarfati J., Young J. et Christin-Maitre S. (2010).** Obésité et fertilité de la femme. *Annales d'Endocrinologie* ; 71: S49-53.
- Scheffer G.J., Broekmans F.J., Bancsi L.F., Habbema J.D., Looman C.W. and Te Velde E.R. (2002).** Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 20: 270-5.
- Scheffer G.J., Broekmans F.J., Looman C.W., Blankenstein M., Fauser B.C., Jong F.H. and Velde E.R. (2003).** The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod*; 18: 700-6.
- Schrager S. and Potter B.E. (2004).** Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician*; 69: 2395-400
- Schwartz D. (1981).** Importance de la durée d'infécondité dans l'appréciation de la fertilité du couple. *Population* 2: 237-50
- Sehgal N. and Haskins A.L. (1960).** The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am Surg* 26: 21-3.
- Seoud M.A., Patterson R., Muasher S.J. and Coddington C.C. (1992).** Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 9: 217-21.
- Shaheen R., Subhan F. and Tahir F. (2006).** Epidemiology of genital tuberculosis in infertile population. *J Pak Med Assoc*; 56(7): 306-9.
- Sharma J.B., Roy K.K., Pushparaj M., Kumar S., Malhotra N. and Mittal S. (2008).** Laparoscopic findings in female genital tuberculosis. *Arch Gynecol Obstet*; 278(4): 359-64.
- Shokeir T., El-Shafei M., Yousef H., Allam A.F. and Sadek E. (2010).** Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril*; 94: 724-9.
- Smith S.K., Lenton E.A., Landgren B.M. and Cooke I.D. (1984).** The short luteal phase and infertility. *Br J Obstet Gynaecol*. Nov;91(11):1120-2.

Bibliographie

Sonigo C., Bouilly J., Carré N., Tolle V., Caraty A., Tello J., Simony-Conesa F.J., Millar R., Young J., Binart N. (2012). Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*; 122: 3791–5.

Sonigo C., Young J. et Binart N. (2013). Hyperprolactinémie et infertilité : approche physiopathologique. *Médecine/Sciences*; 29: 242–4.

Sorensen S.S. (1981). Minor müllerian anomalies and oligomenorrhea in infertile women. A new syndrome. *Am J Obstet Gynecol*; 140: 636–44.

Spira A. (1986). Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1: 111–5.

Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R. et al. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*; 21(10): 1081–125.

Stegg J.W., Steures P., Eijkemans M.J., Habbema J.D., Hompes P.G., Burggraaff J.M., Oosterhuis G.J., Bossuyt P.M., van der Veen F, Mol BW. (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*; 23: 324–8.

Steege J.F. (1984). Dyspareunia and vaginismus. *Clin Obstet Gynecol*; 27: 750–9.

Stepniewska A., Pomini P., Bruni F., Mereu L., Ruffo G., Ceccaroni M., Scioscia M., Guerriero M., Minelli L. (2009). Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod*; 24: 1619–25.

Stevenson C.S. (1964). Myomectomy for Improvement of Fertility. *Fertil Steril* 15: 367–84

Stovall D.W., Parrish S.B., Van Voorhis B.J., Hahn S.J, Sparks A.E., Syrop C.H. (1998). Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 13: 192–7.

Su H.I., Sammel M.D., Freeman E.W., Lin H., DeBlasis T., Gracia C.R. (2008). Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause*; 15: 857–61.

Swart P., Mol B.W., van der Veen F., van Beurden M, Redekop W.K., Bossuyt P.M. (1995). The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology : a meta-analysis. *Fertil Steril*; 64: 486–91.

Sweet R. L. (2011). “Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease”. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*

Tachdjian G., Brisset S., Courtot AM., Schoëvaert D., Tosca L. (2016). Embryologie et histologie humaines. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés ISBN : 978-2-294-73779-4

Templeton A., Morris J.K. and Parslow W. (1996). Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*; 348: 1402–6

Thonneau P., Marchand S., Tallec A., Ferial M.L., Ducot B., Lansac J., Lopes P., Tabaste J.M., Spira A. (1991). “Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989)” *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 6, no. 6, pp. 811–816.

Thonneau P., Quesnot S., Ducot B., Marchand S., Fignon A., Lansac J., Spira A. (1992). “Risk factors for female and male infertility: results of a case-control study,” *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 7, no. 1, pp. 55–58.

Bibliographie

- Thurmond A.(1991).**Selective salpingography and fallopian tube recanalization.AJR Am J Roentgenol; 156: 33–8.
- Thurmond A.S.(1994).**Pregnancies after selective salpingography and tubal recanalization.Radiology; 190: 11–3.
- Tomlinson M.J., Amissah-Arthur J.B.,Thompson K.A., Kasraie J.L., Bentick B.(1996).**Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): Statistical model for success. Hum Reprod; 11: 1892-6.
- Torre A., Pouly J.L. and Wainer B. (2010).**Anatomic evaluation of the female of the infertile couple.J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris); 39: S34–44.
- Touboul C., Fernandez H., Deffieux X., Berry R., Frydman R. and Gervaise A. (2009).**Uterine synechiaefter bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility.Fertil Steril; 92:1690-3
- Tsepelidis S., Devreker F., Demeestere I., Flahaut A., Gervy C. and Englert Y. (2007).** Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. Hum Reprod; 22:1837-40
- Valli E., Zupi E., Marconi D., Vaquero E., Giovannini P., Lazzarin N., Romanini C.(2001).**Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. J Assoc Gynecol Laparosc; 8: 398-401
- Van den Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A., van Wely M., van der Post J.A., Goddijn M. (2011).**Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update; 17: 605-19.
- Van Noord-Zaadstra B.M., Looman C.W., Alsbach H., Habbema J.D., te Velde E.R. and Karbaat J. (1991).**Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. Br Med J; 302: 1361-5.
- Van Zonneveld P., Scheffer G.J., Broekmans F.J.,Blankenstein M.A., de Jong F.H., Looman C.W., Habbema J.D., te Velde E.R. (2003).** Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. Hum Reprod 18: 495-501.
- Varasteh N.N., Neuwirth R.S, Levin B. and Keltz M.D. (1999).** Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. Obstet Gynecol; 94:168-71.
- Vercellini P., Consonni D., Dridi D., Bracco B., Frattaruolo M.P., Somigliana E.(2014).**Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod; 29: 964-77.
- Vercellini P., Somigliana E., Viganò P.,Abbiati A., Barbara G., Crosignani P.G.(2009).** Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. Hum Reprod; 24: 254–69.
- Verkauf B.S. (1992).**Myomectomy for fertility enhancement and preservation. Fertil Steril; 58: 1-15
- Visser J.A. and Themmen A.P. (2005).** Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis.Mol Cell Endocrinol; 234: 81-6.
- Wainer R., Albert M., Dorion A.,Bailly M., Bergère M., Lombroso R., Gombault M., and Selva J.(2004).** Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. Hum Reprod; 19: 2060-65.

Bibliographie

- Walker C.K., Workowski K. A., Washington A. E., D. Soper, and Sweet R. L. (1999).**“Anaerobes in pelvic inflammatory disease: implications for the Centers for Disease Control and Prevention’s guidelines for treatment of sexually transmitted diseases,” Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am., vol. 28 Suppl 1, pp. S29-36.
- Wang G., Tokushige N. and Fraser I.S. (2011).**Nerve fibers and menstrual cycle in peritoneal endometriosis. Fertil Steril; 95: 2772-4.
- WatreLOT A. and Chauvin G. (2011).** “Current practice in tubal surgery and adhesion management: a review”. Reprod. Biomed. Online, vol. 23, no. 1, pp. 53-62.
- Watt A.H., Legedza A.T., Ginsburg E.S., Barbieri R.L., Clarke R.N. and Hornstein M.D. (2000).**The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet; 17: 264-8.
- Webber L.J. (2003).**Formation and early development of follicles in the polycystic ovary.Lancet; 362: 1017-21.
- Wémeau J.L. (2010).** Les maladies de la thyroïde. Paris : Elsevier Masson.
- Wickenheisser J.K., Nelson-Degrave V.L. and McAllister J.M. (2005).** Dysregulation of cytochromeP450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab; 90: 1720-7.
- Wilcox A.J. (2010).** Fertility and Pregnancy An Epidemiologic Perspective. Oxford university press.
- Wood J.W. (1989).**Fecundity and natural fertility in humans. In: Milligen SR, ed. Oxford Reviews of Reproductive Biology. Oxford, Oxford University Press, Volume 2: 61-109.
- Wu D., Wang X., Chen D., Niu T., Ni J., Liu X.,andXu X.(2000).**Metabolic gene polymorphisms and risk of dysmenorrhea. Epidemiology; 1:648-653.
- Yazbeck C., Fauconnier A. and Pouly J.L. (2010).**Reproductive surgery. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris); 39 : S75-87.
- Yong P.Y., Baird D.T., Thong K.J., McNeilly A.S. and Anderson R.A. (2003).** Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. Hum Reprod; 18: 35-44.
- Yucebilgin M.S., Aktan E., Bozkurt K., Kazandi M., Akercan F., Mgoyi L., et al. (2004).** Comparison of hydrosonegography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of infertile patients. Clin Exp Obstet Gynecol; 31:56-8.
- Zorn JR. (2006).** Place actuelle du test de Hühner dans l’exploration de la stérilité conjugale. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 142-146

Annexes

Annexe 1 : Répartition des patientes en fonction de l'âge

Age	%	Nombre de cas
[20;30]	17%	9
[31;35]	37%	19
>35	46%	24

Annexe 2 : Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Valeurs de l'IMC	Nombre de cas	Pourcentage
<18,5	1	2%
[18,5 ; 25]	19	36%
]25 ; 30]	17	33%
>30	15	29%

Annexe 3 : Répartition des patientes selon le type de l'infertilité

Type d'infertilité	Pourcentage	Nombre de cas
infertilité primaire	94%	49
infertilité secondaire	6%	3

Annexe 4 : Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité

Durée de l'infertilité (Années)	%	Nombre de cas
<2	6%	3
2 à 5	54%	28
>5	40%	21

Annexe 5 : Répartition des patientes selon l'ovulation

Ovulation	%	Nombre de cas
Non	77%	40
Oui	23%	12

Annexe 6 : Répartition des patientes selon la présence de troubles de l'ovulation en fonction de l'âge

Age	Ovulation	%	Nombre de cas
[20;30]	Oui	89%	8
	Non	11%	1
[31;35]	Oui	79%	15
	Non	21%	4
>35	Oui	71%	17
	Non	29%	7

Annexe 7 : Répartition des patientes en fonction de la durée moyenne du cycle menstruel

Durée du cycle (j)	%	Nombre de cas
<28	10%	5
[28 ; 30]	78%	41
>30	12%	6

Annexe 8 : Répartition des patientes selon la présence de dysménorrhées et de dyspareunies

Paramètres	Oui/Non	%	Nombre de cas
Dysménorrhée	Oui	54%	28
	Non	46%	24
Dyspareunie	Oui	35%	18
	Non	65%	34
Dysménorrhée + dyspareunie	Oui	29%	15
	Non	71%	37

Annexe 9 : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux et chirurgicaux

Antécédents	Type	Pourcentage	Nombre de cas	Total cas
Médicaux	Hypothyroïdie	27%	3	11
	Hyperthyroïdie	9%	1	
	Diabète	46%	5	
	Allergies	18%	2	
Chirurgicaux	Utérus	33%	7	21
	Trompes	43%	9	
	Ovaires	14%	3	
	Autres	10%	2	

Annexe 10 : Répartition des patientes selon la présence d'anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG).

Anticorps antithyroïdiens	Positif/Négatif	%	Nombre de cas
Anticorps anti (TPO)	Positif	16%	3
	Négatif	84%	16
Anticorps anti-(TG=)	Positif	21%	4
	Négatif	79%	15

Annexe 11: Répartition des patientes selon la répartition des antécédents chirurgicaux

Niveau	Nature de l'intervention	%	Nombre de cas
Utérus	césarienne	5%	1
	myomectomie et/ou polypectomie	28%	6
Trompes	salpingectomie bilatérale	19%	4
	salpingectomie unilatérale	14%	3
	désobstruction tubaire	9%	2
Ovaires	ovariectomie unilatérale	5%	1
	kystectomie	10%	2
Hors appareil reproducteur	appendicectomie	5%	1
	cholécystectomie	5%	1

Annexe 12: Répartition des patientes selon les bilans hormonaux FSH LH E2

Hormone	Dosage	%	Nombre de cas
FSH	Bas	2%	1
	Normal	62%	32
	Elevé	36%	19
LH	Bas	19%	10
	Normal	75%	39
	Elevé	6%	3
E2	Bas	39%	20
	Normal	39%	20
	Elevé	22%	12

Annexe 13 : Répartition des patientes selon le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH)

Hormone	Dosage	%	Nombre de cas
AMH	Bas	67%	35
	Normal	25%	13
	Elevé	8%	4

Annexe 14 : Répartition des patientes selon le dosage de la prolactine

Hormone	Dosage	%	Nombre de cas
PRL	Bas	4%	2
	Normal	69%	36
	Elevé	27%	14

Annexe 15 : Répartition des patientes selon le nombre de follicules antraux mis en évidence par échographie

Nombre de follicules	%	Nombre de cas
<5	34%	18
[5 ; 12]	54%	28
>12	12%	6

Annexe 16: Répartition des patientes selon les résultats des explorations radiologiques

Radiologie	Résultats	%	Nombre de cas
HSG Trompes	Normale	31%	16
	Passage Mauvais	31%	16
	Obstruction unilatérale	12%	6
	Obstruction bilatérale	16%	9
	hydrosalpinx	10%	5
HSG Uterus	Normale	87%	46
	Malformation	4%	2
	Polypes/Myomes	9%	4
HSC	Polypes	27%	10
	Adenomyose	5%	2
	Cloisons	3%	1
	Normale	65%	24

Annexe 17 : Répartition des patientes selon les résultats de la cœlioscopie

Cœlioscopie	%	Nombre de cas
Normale	50%	14
Endométriose	11%	3
obstruction tubaire	24%	7
salpingectomie	11%	3
<i>drilling</i>	4%	1

Annexe 18 : Echographe

Annexe 19 : Table d'hystérosalpingographie



Annexe 20 : Hystéroscope



Résumé

L'infertilité est depuis plusieurs années considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 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. Elle est le siège de nombreux enjeux de société, et tout ce qui la concerne est fortement médiatisé, notamment les facteurs favorisants et les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP). Cependant, ses contours restent souvent flous, sa fréquence difficile à mesurer, ses causes nombreuses. Par ailleurs, l'infertilité s'inscrit dans un contexte mondial de diminution des naissances dans lequel il n'est toujours aisé, en ce qui concerne les données démographiques, de séparer l'infertilité involontaire de la diminution volontaire des projets familiaux, mais aussi dans celui de l'augmentation de l'AMP et de l'âge des couples qui cherchent à procréer.

L'objectif de ce travail est de faire le point au vu des données de la littérature les étiologies de l'infertilité féminine au sein d'une population algérienne, les facteurs interférant avec et l'avenir des couples en PMA.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur la base de 178 dossiers d'infertilité dont 52 où la raison de l'infertilité au sein du couple est strictement féminine.

Les résultats des études statistiques que nous avons réalisées en exploitant les données de l'interrogatoire et celles des explorations complémentaires appuient notre déduction. Ainsi, parmi les résultats marquants, nous citons en l'occurrence : 67% des patientes avec AMH basse, 39 % avec un CFA <5 et 39% avec une FSH élevée associée à 61% avec une oestradiolémie basse ou élevée. Ces résultats convergent donc vers un épuisement de la réserve ovarienne et une altération de la qualité de l'endomètre, ajouté à des pourcentage variant de 3 à 20% des pathologies dont l'incidence augmente avec l'âge tel que l'adénomyose (5%), les myomes (9%), et ce à partir d'un effectif total de 52 patientes. La présence d'anticorps antithyroïdiens chez près de 20% des 19 patientes ayant fait le bilan thyroïdien, orientant le diagnostic vers la thyroïdite de Hashimoto dont l'un de ses facteurs de risque est l'âge, renforce davantage notre suggestion. Aussi, les données de la littérature sont en faveur d'un mauvais pronostic en AMP pour les femmes ayant dépassées 35 ans.

Mots clés : OMS, Infertilité, Endométriose, AMH, Salpingite, Infections, CFA, Dysovulation, Hystérosalpingographie, Hystérocopie, Réserve ovarienne