



**HAL**  
open science

# Évaluation de la prévalence de l'endométrite chronique dans le cadre d'échecs répétés d'implantation en fécondation in vitro ou de fausses-couches à répétition

Camille Forget

► **To cite this version:**

Camille Forget. Évaluation de la prévalence de l'endométrite chronique dans le cadre d'échecs répétés d'implantation en fécondation in vitro ou de fausses-couches à répétition . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01655198

**HAL Id: dumas-01655198**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655198>**

Submitted on 4 Dec 2017

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

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

# Évaluation de la prévalence de l'endométrite chronique dans le cadre d'échecs répétés d'implantation en fécondation in vitro ou de fausses-couches à répétition

Camille Forget

► **To cite this version:**

Camille Forget. Évaluation de la prévalence de l'endométrite chronique dans le cadre d'échecs répétés d'implantation en fécondation in vitro ou de fausses-couches à répétition . Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01655198>

**HAL Id: dumas-01655198**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655198>**

Submitted on 4 Dec 2017

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

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

**Université Bordeaux 2  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année : 2017

Thèse N°3102

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 12 Octobre 2017 par  
**Camille FORGET**  
Née le 12 Août 1989 à Soyaux

**Evaluation de la prévalence de l'endométrite  
chronique dans le cadre d'échecs répétés  
d'implantation en fécondation in vitro ou de  
fausses-couches à répétition.**

**Directeur de thèse**

Madame le Docteur Marie LAMBERT

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Claude HOCKE

Président

Madame le Professeur Claudine MATHIEU

Juge

Madame le Maître de Conférence des Universités Bertille DE-BARBEYRAC

Juge

Madame le Docteur Sandrine FRANTZ

Juge

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Bruno SALLE

## Remerciements :

### **A Monsieur le Professeur Claude Hocké**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. J'ai beaucoup appris à votre contact durant les présentations que vous avez pu faire, les cours, les discussions en staff d'AMP et les consultations du mardi après-midi. Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

### **A Madame le Professeur Claudine Mathieu**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie. Je vous remercie également pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre depuis les bancs de la faculté jusqu'à ma formation en tant qu'interne. Je vous suis aussi très reconnaissante de toutes les démarches effectuées afin de me permettre de réaliser mon dernier semestre sur Lyon.

### **A Madame le Maître de Conférence des Universités Bertille De Barbeyrac**

Je vous remercie pour l'intérêt suscité à mon travail, pour m'avoir accueillie plusieurs fois dans votre service avec beaucoup de gentillesse et pour le travail supplémentaire réalisé pour analyser l'ensemble des prélèvements. Je suis heureuse que vous ayez accepté de participer à mon jury.

### **A Madame le Docteur Sandrine Frantz**

Je vous remercie pour l'implication que vous avez eue dans cette étude, et d'avoir accepté d'en juger la qualité. Merci pour les connaissances multiples que vous avez pu m'apporter en gynécologie, dans l'AMP, le don d'ovocyte, l'orthogénie et pour vos qualités humaines.

### **A Madame le Docteur Marie Lambert**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, d'avoir toujours été disponible malgré la distance et aussi patiente. Merci également pour toutes les connaissances que tu m'as transmises durant les semestres passés à tes côtés. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi pour tes connaissances médicales, ta rigueur et ta gentillesse. Tu es un exemple pour moi.

### **A Monsieur le Professeur Bruno Salle**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de relire mon travail et de m'avoir accueillie six mois dans votre service. Vous m'avez permis de compléter mes connaissances dans le domaine de l'AMP et offert une approche différente.

A Madame le Docteur Marion Marty

Je vous remercie pour votre implication dans mon travail de thèse, pour avoir pris le temps de relire les lames et d'avoir réalisé un grand nombre d'immunomarquages en plus.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir pris le temps de me recevoir et de m'avoir montré et expliqué plusieurs lames.

Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe de bactériologie et d'anatomopathologie pour le travail supplémentaire effectué pour cette étude.

A Madame de Docteur Céline Musset et Madame le Docteur Hélène Creux

Merci pour les hystérosopies que vous avez réalisé dans le cadre de travail.

A l'ensemble des membres du services d'AMP, médecins, sages-femmes, secrétaires, internes, l'équipe du bloc opératoire, et aux obstétriciens, cette étude n'aurait pas été possible sans votre coopération.

Je remercie également l'ensemble des équipes médicales que j'ai pu rencontrer aux cours de ces dix de formations médicales.

Je remercie l'intégralité des équipes médicales qui m'ont accueilli et formé au fil de cet internat : l'endocrinologie, l'équipe de la maternité de Dax, l'équipe de la maternité de Bayonne, l'équipe d'AMP de Bordeaux, le laboratoire de biologie de la reproduction de Bordeaux, l'équipe de gynécologie de Libourne et l'équipe du centre d'AMP de Lyon.

A mes co-internes de gynécologie médicale rencontrées au fil des cours et des stages

A ma famille,

A mes parents tout d'abord pour avoir toujours été là, pour leur soutien infaillible, je n'y serai jamais arrivé sans vous.

A mon père pour tes conseils, ton soutien, tes emails du matin (Papa, c'est normalement ta dernière dédicace de mes études de médecine).

A ma mère pour ta patience, tes encouragements, tes conseils, tous nos moments mère-filles.

Merci pour vos relectures et pour votre aide pour l'organisation de ce moment !

A tous l'amour que vous me donnez depuis toujours et aux moments de bonheurs partagés avec vous et à ceux qui viendront

A ma sœur,

nous avons grandi ensemble et toujours partagé les moments importants, je suis heureuse que tu sois là. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi et c'est réciproque. Merci pour ta traduction en anglais, tu relèves le niveau anglais de la famille !

A mes grands-parents de Bordeaux et de St Jean, qui m'ont toujours encouragé dans tout, à tous les moments de vacances passés avec vous

A mon arrière Grand-Mère, qui même si tu n'es plus là, tu es toujours présente dans mon cœur

A ma Marraine et mon Parrain, toujours présents quand nécessaire et prêts à donner de bons conseils

A mes Oncles et mes tantes et nos réunions de familles

A mes cousins et mes cousines les germains et les moins germains, à toutes les bêtises que l'on a pu faire ensemble

A mes amis, en commençant par les plus anciens,

A Florian, mon associé, ça y'est on va y arriver à cette association !

A Quitterie et Charlotte, mes deux sous colleuses de chocs et à nos longues discussions autour d'une boîte de gâteaux les mercredis après-midi

A mes dacquoises surfeuses Marion et Julia

A ma Lucie, que ferais-je sans tes précieux conseils et ta patience

A Leire toujours de bonne humeur, malgré mon humeur des fois râleuse !! Un grand merci pour ta relecture !

A Juju et nos soirées filles

A Sandra et nos virés Repetto/Pyla

A Aude et Anna, à notre rencontre il y a maintenant deux ans, à nos discussions, et nos planches apéro pour l'happy hour

Aux copains du vendredi soir et à la bière pour réfléchir

A mes co-internes pour m'avoir supporté, à Phuong Hélène pour mes premiers pas en gyneco, Pauline, Mathy, à mes bio préférés Mariya Juliette Edouard et Pierre, à Maylis, Marie, Fred et tous les autres

A mes co-interne de Lyon Fanny, Lucie, Sarah-Lyne, Camille, Alix, Laurie et Julie, pour votre accueil, et ce stage passé avec vous, vous me manquerez mais certainement pas les quenelles et les gâteaux de foie du self !

A tout ceux que j'oublie en cette fin de rédaction de thèse mais qui comptent quand même ...

A Petit Chat ...

Ton soutien et tes attentions ont été pour moi une précieuse aide au cours de cette période. Tu as toujours le petit mot qu'il faut pour me redonner le sourire. Je suis heureuse d'avoir pu de retrouver sur Lyon et ce début de vie à deux.

Je sais que je n'ai pas besoin d'en dire plus, tu seras lire entre les « ... » !!!

## Abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMH : Hormone Antimüllérienne

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CFA : Compte des Follicules Antraux

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ESHRE : *European Society of Human Reproduction and Embryology*

FCR : Fausses Couches à Répétition

FCS : Fausse Couche Spontanée

FFER : Fédération Française de l'Etude de la Reproduction

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GEU : Grossesse Extra-Utérine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HES : Hématoxyline Eosine Safran

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

Ig : Immunoglobuline

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés

IOP : Insuffisance Ovarienne Préaturée

LH : Hormone Lutéinisante

Lymphocyte NK : Lymphocyte Natural Killer

NB : Nombre

OATS : Oligo-Asthéno-TératoSpermie

PO : Par voie Orale

SA : Semaines d'Aménorrhée

SAPL : Syndrome des Anti Phospholipides

TSHus : Hormone thyro-stimulante ultra-sensible

## Table des matières

1	Introduction :	9
2	Généralités :	10
2.1	Définition :	10
2.2	Epidémiologie :	10
2.3	Physiopathologie :	10
2.4	Symptomatologie : (CNGOF 2007) :	12
2.5	Le diagnostic :	12
2.5.1	L'hystérocopie :	12
2.5.2	L'histologie :	15
2.5.3	La bactériologie :	16
2.5.4	L'immunomarquage :	17
2.6	Traitement :	18
3	Revue de la littérature :	19
3.1	L'échec d'implantation :	19
3.1.1	Définition :	19
3.1.2	Etiologies :	19
3.1.3	Bilan complémentaire :	21
3.1.4	Quelle est la place de l'endométrite chronique ? :	21
3.1.5	Traitement :	23
3.2	Les fausses-couches à répétition :	24
3.2.1	Définition :	24
3.2.2	Etiologies :	24
3.2.3	Bilan complémentaire :	25
3.2.4	Quelle est la place de l'endométrite chronique ? :	25
3.2.5	Traitement :	28
4	Matériels et méthodes :	29
4.1	Intérêt et justification de l'étude :	29
4.2	Objectifs de l'étude :	30
4.2.1	Objectif principal :	30
4.2.2	Objectif secondaire :	30
4.3	Protocole de l'étude :	30
4.3.1	Caractéristiques de l'étude :	30
4.3.2	Sélections des patientes :	31
4.3.3	Diagramme de flux :	32
4.3.4	Le déroulement de l'étude :	33
4.4	L'analyse statistique :	38
5	Résultats :	39
5.1	Les échecs répétés d'implantation en FIV :	39
5.1.1	Les caractéristiques générales de la population :	39
5.1.2	Résultats des explorations :	41
5.1.3	Les taux de grossesse après traitement :	44
5.2	Les fausses couches à répétition :	46
5.2.1	Les caractéristiques générales de la population :	46
5.2.2	Résultats des explorations :	48
5.2.3	Les taux de grossesse après traitement :	50
6	Discussion :	53

6.1	Les principaux résultats de notre étude : .....	53
6.2	Les forces et les faiblesses de l'étude : .....	54
6.2.1	<i>Les forces de l'étude</i> : .....	54
6.2.2	<i>Les faiblesses</i> : .....	55
6.3	Comparaison des résultats à la littérature : .....	58
6.3.1	<i>Concernant les échecs répétés d'implantation</i> : .....	58
6.3.2	<i>Concernant les fausses-couches à répétition</i> : .....	59
6.3.3	<i>Concernant les différentes explorations dans le diagnostic de l'endométrite chronique</i> : ...	60
6.3.4	<i>Concernant l'efficacité du traitement par antibiotiques</i> : .....	63
6.4	Les perspectives : .....	65
7	<b>Conclusion</b> : .....	<b>68</b>
8	<b>Annexes</b> : .....	<b>69</b>
8.1	Annexe 1 : Procédure du centre d'AMP : .....	69
8.2	Annexe 2 : Ordonnance utilisée pour l'étude : .....	74
9	<b>Références</b> : .....	<b>75</b>
10	<b>Serment d'HIPPOCRATE</b> : .....	<b>84</b>

## 1 Introduction :

L'implantation embryonnaire est une étape clé pour l'obtention d'une grossesse évolutive. Elle s'effectue lors d'une brève période, environ six à dix jours après l'ovulation, l'embryon est alors au stade blastocyste. Toute pathologie siégeant au niveau de l'endomètre au cours de cette fenêtre d'implantation est susceptible de la compromettre.

L'endométrite chronique, inflammation de la muqueuse utérine, est une pathologie le plus souvent asymptomatique, difficile à mettre en évidence. Le diagnostic est posé après analyse anatomopathologique d'un fragment d'endomètre obtenu par biopsie. On peut alors observer sur les lames une infiltration plasmocytaire. D'autres outils paracliniques peuvent être utilisés pour aider au diagnostic, tels que l'hystérocopie (visualisation de l'aspect de la muqueuse endométriale), la recherche d'un germe en bactériologie et l'immunomarquage des lames histologiques.

La revue de la littérature récente, concernant cette pathologie, retrouve une prévalence augmentée dans deux situations particulières : les échecs répétés d'implantation lors de fécondation in vitro (FIV), et les fausses-couches à répétition (FCR). Il s'agit de patientes pour lesquelles le clinicien en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être en difficulté. Une étiologie est retrouvée dans un faible nombre de cas, offrant peu de solutions thérapeutiques.

Les études montrent également, qu'un traitement efficace par antibiothérapie améliorerait les taux de naissance vivante.

Nous avons donc décidé d'évaluer la prévalence de l'endométrite chronique au sein des couples suivis pour des échecs répétés d'implantation en FIV ou pour des FCR, dans le centre d'AMP du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux. Pour cela, nous avons mis en place une étude prospective de 14 mois. Le suivi a été poursuivi sur trois mois supplémentaires afin d'obtenir le nombre de grossesse suite au traitement de l'endométrite chronique.

## 2 Généralités :

### 2.1 Définition :

L'endométrite chronique est une maladie inflammatoire localisée au niveau de la muqueuse utérine, siège de l'implantation embryonnaire lors d'une grossesse.

Cette affection est le plus souvent liée à un germe d'origine bactérienne persistant dans le temps.

### 2.2 Epidémiologie :

La prévalence dans la population est difficile à évaluer et est très variable selon les différentes études. Elle est estimée entre 0,8 et 19 %. (1)

Après évaluation anatomopathologique, 10 à 11 % des hystérectomies réalisées dans le cadre de pathologies bénignes retrouvent une endométrite chronique.(2)

Une recherche systématique chez des patientes infertiles avant la réalisation de leur première FIV retrouve 2,8 % d'endométrites (15/678 patientes). (3)

### 2.3 Physiopathologie :

L'inflammation de l'endomètre entraîne des modifications au niveau des cellules immunitaires. La présence de lymphocytes B et de plasmocytes peut être mise en évidence ; ces cellules n'étant pas présentes dans un endomètre sain. (4)

L'endométrite chronique secondaire à une infection bactérienne engendre l'expression de molécules chimiotactiques (tel que le CXCL13 et le CXCL1) ayant pour conséquence l'extravasation des lymphocytes B et des plasmocytes au niveau de l'endomètre et des cellules glandulaires.

Ces lymphocytes B sont ensuite capables de se différencier en plasmocytes, sécrétant des immunoglobulines (Ig) IgM, IgA1, IgA2, IgG1, et IgG2 avec une sécrétion prédominante de IgG2, qui ont des effets négatifs sur l'implantation de l'embryon.

Nous pouvons rappeler également la nécessité d'une certaine tolérance de la muqueuse lors de l'implantation de l'embryon vis à vis de cette greffe héli-allogénique, le profil immunitaire est à dominance TH2.

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont un des piliers essentiels de cette tolérance immunitaire, il s'agit principalement des lymphocytes granulés CD56+. Il existe plusieurs sous-populations, les CD56 bright étant un des précurseurs. (5) Durant la phase sécrétoire du cycle menstruel, ainsi que durant le premier trimestre de la grossesse, leur taux est très important et représente près de 70 % des lymphocytes endométriaux.(6) Chez les femmes présentant des FCR, on observe une diminution du nombre de lymphocytes CD56 bright CD16-.(7) On retrouve les mêmes conclusions chez les femmes présentant des échecs d'implantation avec une diminution significative des lymphocytes CD56 bright CD16- et des CD56+ CD16-.(8)

L'inflammation chronique de la muqueuse utérine a plusieurs conséquences au long terme.

Tout d'abord, elle peut modifier le profil de contraction de l'utérus. En effet, durant le cycle ovarien, l'utérus se contracte de manière différente selon le moment du cycle grâce aux cellules myométriales.

Durant la phase folliculaire, les contractions s'effectuent dans un sens antérograde (du fond vers le col de l'utérus) afin d'éliminer les menstruations. (9) Elles peuvent être perçues comme douloureuses par les femmes, allant jusqu'à la dysménorrhée.

Pendant le reste du cycle, les contractions utérines ne sont pas perçues par la femme, elles n'intéressent que les couches sub-endométriales.

En période péri-ovulatoire, les contractions vont dans un sens rétrograde afin d'aider la progression des spermatozoïdes vers les trompes pour permettre la fécondation de l'ovocyte.

Durant la phase lutéale, sous l'action de la progestérone, on observe une diminution des contractions utérines afin de favoriser l'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine.

Lors d'une endométrite chronique, on observe des profils de contractions différents. (10)

En phase péri-ovulatoire on n'observe pas de flux rétrograde, et en phase lutéale il n'y a pas de diminution des contractions utérines.

Ensuite, l'analyse anatomopathologique de l'endomètre atteint permet d'observer des anomalies au niveau de la vascularisation.(11) On peut retrouver un épaissement de la paroi des vaisseaux avec un épaissement hyalin, des thrombus ainsi que des signes de

vascularite. Ces anomalies vasculaires sont observées dans 85,7 % des prélèvements présentant une endométrite chronique.

## 2.4 Symptomatologie : (CNGOF 2007)

Les signes cliniques de cette affection sont non spécifiques. Elle est d'ailleurs dans de nombreux cas totalement asymptomatique (23 % des cas), ce qui rend son diagnostic difficile. (12)

Les symptômes possibles sont :

- Des métrorragies sans autres causes retrouvées
- Des leucorrhées persistantes
- Des douleurs pelviennes chroniques
- Des dysménorrhées
- Des dyspareunies

## 2.5 Le diagnostic :

### 2.5.1 L'hystérocopie :

L'hystérocopie est un examen permettant d'explorer la cavité utérine grâce à l'introduction d'un fibroscope.

Elle peut être réalisée à l'aide d'un hystérocopie souple ou rigide, avec ou sans anesthésie.

La cavité utérine est distendue à l'aide de gaz CO<sub>2</sub> ou de sérum physiologique stérile.

Il est préférable de réaliser cet examen en première partie de cycle après les menstruations afin de ne pas être gêné par les saignements. Il est conseillé de ne pas la réaliser en deuxième partie du cycle, la muqueuse étant plus épaisse et pouvant déjà être le siège d'une grossesse en cours d'implantation.

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) propose la réalisation d'une hystérocopie pour vérifier l'intégrité de la cavité utérine avant toute AMP. (13)

L'hystérocopie retrouve des anomalies chez 45 % des patientes asymptomatiques. Ces anomalies regroupent des endométrites chroniques, des polypes endométriaux, des myomes,

des dystrophies endométriales. Leurs traitements améliorent de manière significative les taux de grossesse en FIV. (14)(15)

Lors de l'hystérocopie, il est possible de réaliser en fin d'examen un prélèvement d'endomètre.

En cas d'endométrite chronique, l'hystérocopie peut retrouver classiquement (1) :

- Un œdème stromal endométrial
- Un aspect « en fraise » de la muqueuse avec des plages d'endomètre rouges sombres, congestives, centrées par un piqueté blanc, localisées ou disséminées à l'ensemble de la cavité utérine. Cet aspect est lié à la dilatation des orifices glandulaires au sein du stroma.
- La présence de micro-polypes endométriaux (moins d'un millimètre) qui peuvent être sporadiques ou recouvrir l'intégralité de l'endomètre. Cet aspect est observé lors d'une hystérocopie réalisée à l'aide de sérum physiologique. La présence de micro polypes à l'hystérocopie est retrouvée chez 93,7 % des patientes présentant une endométrite chronique selon l'équipe de Cicinelli et al.(16) La présence de micro-polypes oriente vers le diagnostic d'endométrite chronique avec une sensibilité de 54 %, une spécificité de 99 %, une valeur prédictive positive de 94 % et négative de 89 %.

Ces signes peuvent être plus ou moins facilement visibles lors de l'hystérocopie.

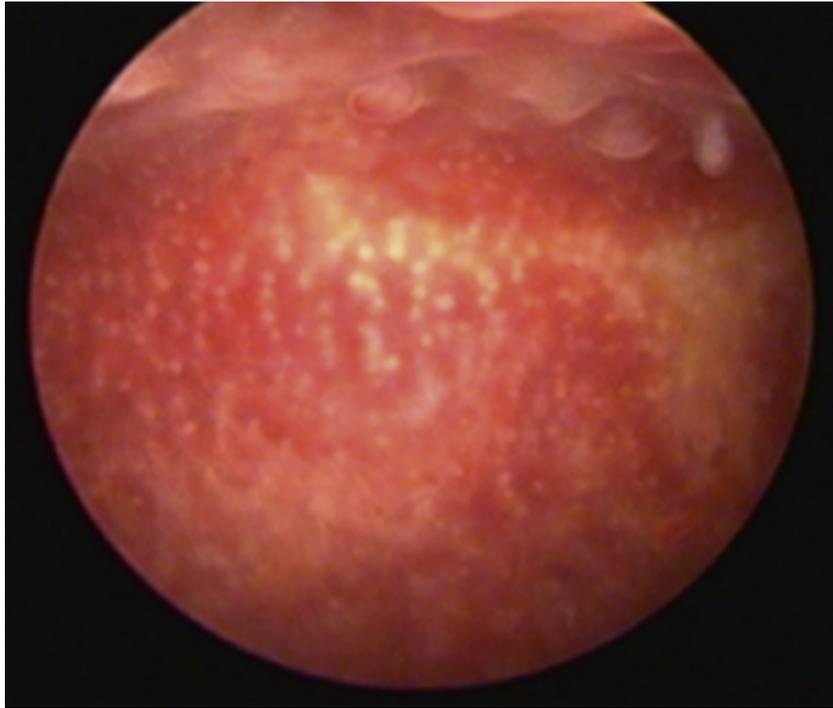
On retrouve une corrélation entre l'aspect hystérocopique et l'analyse histologique.(17)

Une atteinte focale de la muqueuse correspond le plus souvent à une atteinte modérée en histologie. En revanche, une hyperémie diffuse et des micro polypes diffus sont observés lors d'atteintes plus sévères en histologie.

L'hystérocopie peut également s'avérer normale.

Le diagnostic hystérocopique d'endométrite chronique est difficile. La sensibilité de cet examen est estimée entre 16,7 % et 40 % et sa spécificité entre 80 % et 93,2 %. (18)(19)(20)

Il s'agit d'un examen dont l'interprétation est opérateur-dépendant.



*Figure 1 : Aspect hystéroscopique d'endométrite chronique en aspect de « fraise »*

*Bouet Fertility and Sterility 2016*



*Figure 2 : Aspect hystéroscopique d'endométrite chronique avec présence de micro-polypes*

*Cicinelli Fertility and Sterility 2008*

### 2.5.2 L'histologie :

Le diagnostic d'endométrite chronique est établi grâce à une analyse histologique de tissus endométriaux prélevés à l'aide d'une pipelle de Cornier.

La présence de plasmocytes au sein du stroma endométrial permet de poser le diagnostic avec certitude, le seuil retenu par certains auteurs est d'un plasmocyte par champs au grossissement x120, d'autres signes moins spécifiques aident à poser le diagnostic.

Les lames sont analysées après coloration à l'Hématoxyline Eosine Safran (HES) qui est une des colorations les plus classiques utilisées en anatomopathologie. (Figure 3)

D'autres signes moins spécifiques peuvent être observés(1) :

- Présence de polynucléaires neutrophiles prédominant dans la moitié la plus superficielle de la muqueuse glandulaire
- Œdème muqueux
- Augmentation de la densité cellulaire du stroma
- Hémorragies artériolaires sous épithéliales
- Infiltration vasculaire intra-luminale de polynucléaires neutrophiles
- Infiltration de polynucléaires éosinophiles (21) (dont la présence est retrouvée dans 72 % des prélèvements présentant une endométrite chronique dans l'étude d'Adegboyega et al)

L'analyse histologique est l'examen « Gold Standard » pour le diagnostic d'endométrite chronique.

La concordance inter-observateur concernant cette pathologie est très bonne, atteignant 88 % dans certaines études. (22)

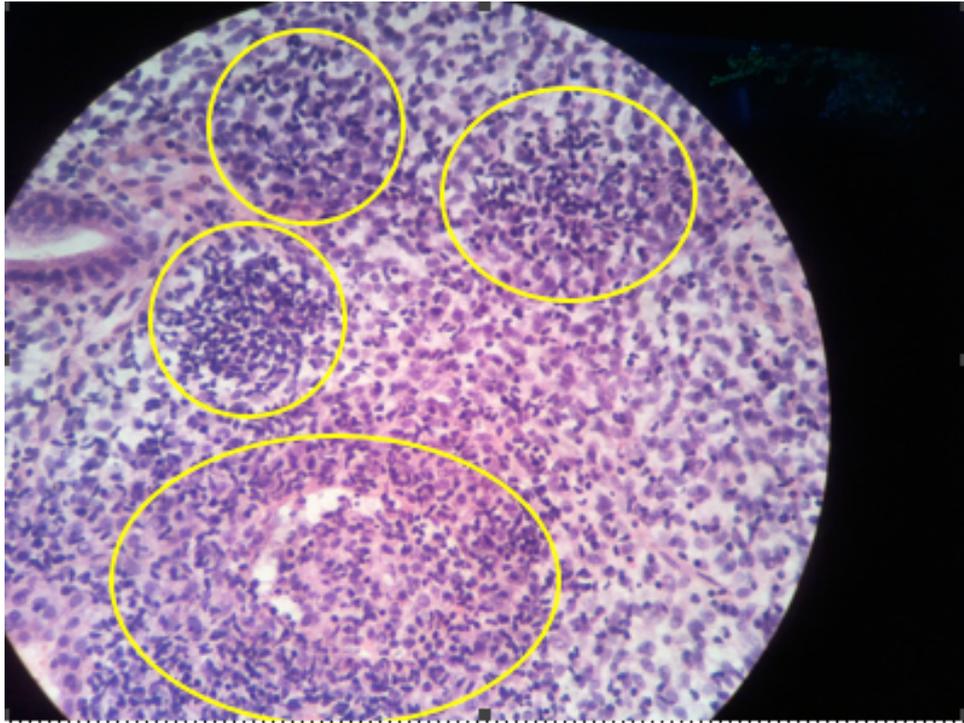


Figure 3 : Lame en coloration HES d'endométrite chronique : présence de plasmocytes

### 2.5.3 La bactériologie :

La mise en culture de la muqueuse endométriale peut révéler la présence de bactéries dans 73,1 % des prélèvements histologiques porteurs d'endométrite chronique.(23)

Dans la plupart des cas, il s'agit de germes communaux type *Streptococcus Agalacticae*, *Streptococcus Bovis*, *Enterococcus Faecalis*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumonia*, et *Staphylococcus Epidermidis/Aureus/Milleri*.

La présence de mycoplasmes type *Ureaplasma Urealyticum* est observée dans 25 % des cultures bactériologiques.(18)

De manière beaucoup moins fréquente, on peut retrouver la présence de *Chlamydiae Trachomatis* et de *Neisseria Gonorrhoeae*. (19) Leur prévalence peut varier de 0 à 2,7 %. (23) Cependant, la recherche bactérienne est très discordante entre un prélèvement endométrial et vaginal ; le même germe était retrouvé dans 32 % des cas selon Cicinelli et al.

Dans une autre étude, Cicinelli et al évaluaient cette concordance à 50,2 % pour les germes communaux ; la concordance entre le prélèvement endométrial et endocervical était de 48,3 % pour les germes communaux. (24) Dans de nombreux cas, la culture s'avère négative.

#### 2.5.4 L'immunomarquage :

Le diagnostic anatomopathologique peut être difficile à établir en histologie classique avec les colorations type HES. L'immunomarquage peut donc être une aide complémentaire. (2)

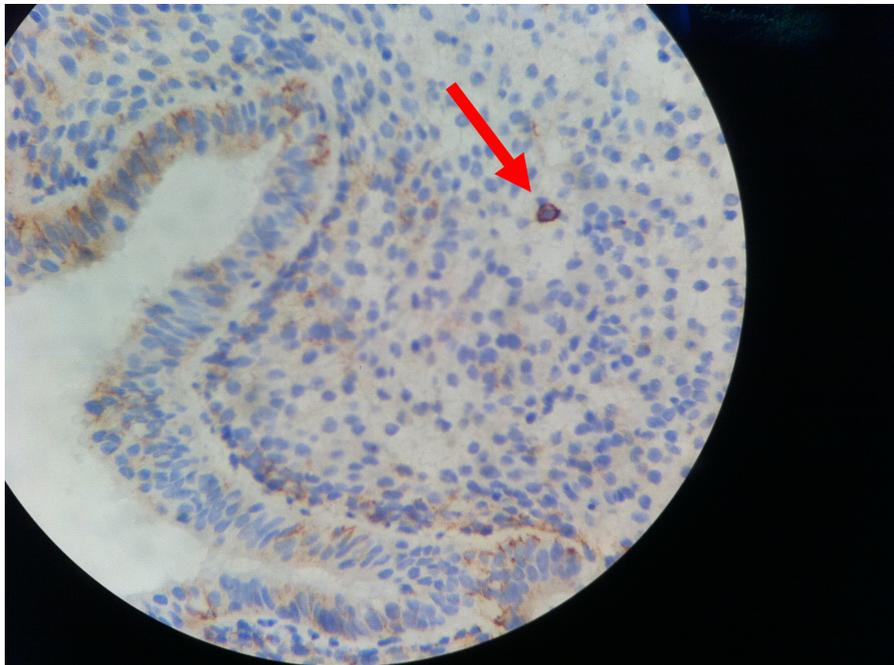
Après coloration HES des lames histologiques, le diagnostic était porté à tort chez 25 % des patientes, et 35 % des lames n'étaient pas diagnostiquées en comparaison à l'analyse complémentaire par immunomarquage au CD138. (25)

L'immunomarquage au CD138 ou Syndecan-1 permet un meilleur diagnostic de l'endométrite chronique. (26) (Figure 4)

Il s'agit d'un protéoglycane fixé spécifiquement à la surface de la membrane des cellules plasmocytaires. Ces protéoglycanes interviennent dans l'adhésion, la migration et la prolifération des cellules.

Il s'agit d'un marquage relativement spécifique des plasmocytes, toutes les biopsies atteintes d'endométrite chronique ayant un marquage positif. (27)

L'immunomarquage diagnostique statistiquement plus d'endométrite chronique que l'analyse histopathologique avec coloration classique HES. (28)



*Figure 4 : Lame d'endométrite chronique en immunomarquage : présence d'un plasmocyte positif au CD138+*

## 2.6 Traitement :

Le traitement de l'endométrite chronique est une antibiothérapie. Après identification du germe lors de la culture bactériologique, il est possible d'adapter l'antibiothérapie.

Il existe plusieurs schémas étudiés dans la littérature.

Un traitement pendant 14 jours de Doxycycline 100 mg deux fois par jour par voie orale a permis dans une étude Johnston-MacAnanny et al la guérison de six patientes sur neuf. (29) Kitaya et al ont montré une guérison totale de toutes leurs patientes atteintes d'endométrite chronique après un traitement de 2 semaines par Doxycycline. (30)

McQueen et al ont utilisé plusieurs types de bi-antibiothérapie de deux semaines combinant Ofloxacine 400 mg et Métronidazole 500 mg, Doxycycline seule, Doxycycline et Métronidazole ou Ciprofloxacine et Métronidazole. (31) La grande majorité des patientes (26/35 patientes) ont reçu comme protocole thérapeutique Ofloxacine et Métronidazole. 78 % des endométrites avaient disparu lors du prélèvement de contrôle ; les patientes avec persistance d'endométrite au contrôle avaient toutes reçu comme traitement de l'Ofloxacine associé au Métronidazole. Malgré l'absence d'un second traitement chez cinq des sept patientes après une première antibiothérapie, leurs contrôles sans traitement étaient négatifs.

Nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature, d'études proposant une abstention thérapeutique ou un traitement par anti-inflammatoire pour la prise en charge de l'endométrite chronique.

## 3 Revue de la littérature :

### 3.1 L'échec d'implantation :

#### 3.1.1 Définition :

L'échec répété d'implantation en FIV se définit par l'absence de grossesse après plusieurs embryons transférés au cours d'une prise en charge de FIV classique ou par Injection intracytoplasmique de sperme (ICSI).

Selon les auteurs, le seuil du nombre d'embryons transférés pour parler d'échec d'implantation répété est variable.

*L'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* a proposé en 2005 comme définition le seuil de trois tentatives avec transfert d'embryon de bonne qualité, ou au moins 10 embryons transférés frais ou congelés sans l'obtention d'une grossesse à l'échographie cinq semaines après le transfert. (32)

Rinehart et al en 2007 utilisaient le seuil d'au moins 8 embryons transférés à 8 cellules ou d'au moins 5 blastocystes. (33)

Simon et al ont proposé en 2012 comme définition le seuil d'un à deux embryons de bonne qualité sur trois cycles de FIV. (34)

La prévalence des couples en échec répété d'implantation parmi la population des couples dit infertiles est évaluée entre 15 % et 20 %.(35)

#### 3.1.2 Etiologies :

Plusieurs étiologies peuvent expliquer les échecs répétés d'implantation. Elles peuvent être réparties en deux classes, celles liées à la mère et celles liées à l'embryon.

Les étiologies liées à la mère :

- L'obésité, d'autant plus que l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> (36)(37)
- Le tabagisme actif, mais aussi passif peuvent réduire les chances d'implantation jusqu'à 50 % (38)

- Toute anomalie anatomique de la cavité utérine, telle que la présence de fibromes utérins intra-muraux déformant la cavité utérine ou sous muqueux, de polypes mais aussi la présence d'hydrosalpinx réduit les taux d'implantation. (39)(40)(41)
- La qualité de l'endomètre : une épaisseur minimale est nécessaire pour la bonne implantation des embryons, elle doit être au moins supérieure à 6-8 mm (42)
- Le profil immunitaire de l'endomètre est également capital, avec un équilibre entre le système TH1 et TH2 et la présence de lymphocyte NK. L'étude de N. Lédée retrouve une dysrégulation chez 81,7 % des patientes en échec d'implantation. (6) Ces dysrégulations concernent l'activation des lymphocytes NK (sur-activés ou sous-activés) et l'équilibre immunitaire TH1 et TH2 pour l'angiogenèse (forte dominance TH1, ou sous dominance TH2).
- La thrombophilie biologique constitutionnelle ou acquise (43).

Les étiologies liées à l'embryon :

- La qualité de l'embryon joue un rôle dans les chances d'implantation (34)
- Les conditions de culture des embryons (44)
- Les anomalies chromosomiques notamment à type de translocation (45)

Des anomalies spermatiques peuvent également réduire significativement les chances d'implantation, une fragmentation élevée de l'acide désoxyribo-nucléide (ADN) du spermatozoïde notamment. (34)

La technique de transfert peut aussi avoir un impact sur les taux d'implantation. Les transferts réalisés sous échographie présentent de meilleurs résultats. (46)

### 3.1.3 Bilan complémentaire :

Il n'existe pas de consensus clairement établi concernant le bilan systématique à faire.

Cependant il est fréquemment proposé de réaliser : (44)

- Les caryotypes pour les deux membres du couple
- Un bilan à la recherche d'une thrombophilie biologique constitutionnelle ou acquise
- Une hystérocopie diagnostique : 18 à 27 % des hystérocopies faites dans le cadre de ces bilans mettent en évidence des anomalies alors qu'elles avaient été jugées normales en début de prise en charge (47)
- Une biopsie de l'endomètre

### 3.1.4 Quelle est la place de l'endométrite chronique ?

La prévalence de l'endométrite chronique parmi les patientes en échec d'implantation en FIV est estimée entre 14 % et 57,5 % selon les études.

L'étude menée par Bouet et al retrouvait 14 % d'endométrite chronique. (18)

Il s'agissait de patientes de moins de 35 ans présentant une absence de grossesse après transfert d'au moins trois embryons frais ou congelés de bonne qualité ou âgées de plus de 35 ans avec un échec après transfert d'au moins quatre embryons frais ou congelés de bonne qualité.

Johnston-MacAnanny et al évaluaient la prévalence de l'endométrite chronique à 30,3 % (10/33), après une recherche suite à une deuxième ou troisième tentative ou le transfert de 10 embryons de bonne qualité. (29) Tous les prélèvements étaient analysés par immunomarquage au CD138. Une antibiothérapie par Doxycycline pendant 2 semaines était réalisée, puis en cas de persistance, une bi-antibiothérapie par Ciprofloxacine et Métronidazole. Les patientes ayant d'autres facteurs de risque d'échecs d'implantation étaient exclues. Après traitement, les taux de grossesse des patientes initialement atteintes et traitées, les saines, et une population contrôle étaient comparables.

Une étude prospective, plus récente, réalisée par Kitaya et al observait une prévalence d'endométrite chronique à 33,7 % (142/421) chez des patientes ayant eu le transfert d'au moins trois embryons. (35) Un traitement par Doxycycline deux semaines et en cas de

persistance par Ciprofloxacine et Métronidazole était réalisé. Les taux de bactéries entre les deux groupes étaient comparables, il s'agissait pour la majorité de germes commensaux. L'évaluation des taux de grossesse et de naissance vivante après le traitement était statistiquement meilleure dans le groupe traité pour une endométrite chronique après une et trois tentatives de FIV que dans le groupe sain.

Cicinelli et al estimaient la prévalence de cette pathologie à 66 % (70/106). Le diagnostic était posé en hystérocopie, 57,5 % avaient une histologie positive et 45 % une culture bactériologique positive. (48) Dans cette étude, une patiente était considérée en échec d'implantation après le transfert d'au moins dix embryons de bonne qualité.

Dans 70,7 % des cas, il s'agissait de germes commensaux.

Toutes les patientes atteintes bénéficiaient d'un traitement par antibiothérapie. En cas de bactéries à gram négatif un traitement par Ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour pendant dix jours était mis en place ; pour les bactéries à gram positif de l'Amoxicillin-Acide Clavulanique 1 g deux fois par jour pendant 8 jours ; pour le Mycoplasme et l'*Ureaplasma Urealyticum*, un traitement par Josamycine 1 g deux fois par jour pendant douze jours. Les patientes dont la culture était négative recevaient une injection intramusculaire de Ceftriaxone 250, de la Doxycycline 100 mg deux fois par jour associée à du Métronidazole 500 mg deux fois par jour pendant deux semaines.

Le contrôle était négatif après la première ligne d'antibiothérapie dans 37 % des cas, après la seconde ligne d'antibiothérapie dans 30,4 % et après la troisième ligne d'antibiothérapie dans 32,6 % des cas.

L'évaluation des taux de grossesse six mois après le traitement et leur tentative de FIV était statistiquement supérieure en cas de guérison de l'endométrite chronique (65 % vs 33 %  $p=0,039$ ) en comparaison aux patientes avec une persistance. Il en était de même concernant les naissances vivantes (61 % vs 13 %  $p=0,02$ ).

### 3.1.5 Traitement :

Le traitement de la cause quand elle est retrouvée doit-être mis en place.

L'instauration de règles hygiéno-diététiques et le sevrage de tous les toxiques sont indispensables.

Les anomalies anatomiques de la cavité utérine ainsi que les hydrosalpinx doivent être prises en charge chirurgicalement afin d'améliorer les taux d'implantation.(47) (49)

Concernant la qualité de l'endomètre, la réalisation d'une brèche dans le but de créer une réaction inflammatoire avant le début de la FIV améliorerait les taux de grossesse. (50)

L'utilisation de l'Acide Acétylsalicylique pourrait améliorer l'implantation. (51)

Un soutien psychologique au cours de cette prise en charge semblerait avoir un impact positif. (52)

La revue de la littérature propose d'autres alternatives pour tenter de lutter contre ces échecs répétés d'implantation mais dont leur niveau de preuve est discutable. Il s'agit de la réalisation d'un protocole Matrice LAB analysant le profil immunitaire de l'endomètre, se discute le changement de protocole, la réalisation de cycle naturel, l'utilisation de l'IMSI afin d'optimiser le choix du spermatozoïde, la co-culture, l'assistance du hatching ou la réalisation d'un séquençage génétique mais cette dernière technique n'est pas autorisée en France.(6)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)

## 3.2 Les fausses-couches à répétition :

### 3.2.1 Définition :

Le CNGOF définit comme FCR la perte d'au moins 3 grossesses consécutives de manière précoce, soit avant 14 semaines d'aménorrhées (SA). (60)

L'ESHRE utilise aussi le seuil de trois fausses-couches spontanées (FCS) consécutives.

Mais selon les auteurs, la valeur seuil pour définir les FCR varie entre 2 ou 3 FCS ; le caractère consécutif n'est pas non plus systématiquement utilisé selon les études.(61)

Les américains fixent le seuil à deux FCS successives. (62)

Sa prévalence dans la population est estimée entre 1 % et 5 % des patientes fertiles. (63)

### 3.2.2 Etiologies :

Les étiologies des FCR sont nombreuses :

- L'âge avancé de la femme, notamment après 36 ans (64)
- L'obésité (65)
- Le diabète d'autant plus s'il est déséquilibré (66)
- L'altération de la réserve ovarienne (67)
- La présence d'une malformation utérine congénitale retrouvée chez 5 à 13 % des patientes présentant des FCR (68)
- La carence vitaminique en B9/B12 et l'hyperhomocystéinémie d'origine génétique ou acquise (69)
- Les facteurs psychologiques dont le stress (70)
- Le tabagisme notamment féminin actif mais aussi passif à partir d'une heure (71)
- Une consommation de caféine supérieure à 100 mg/j en péri-conceptionnel (64)
- La présence d'une anomalie chromosomique parentale (72)
- La présence d'un polymorphisme génétique
- Les dysthyroïdies à type d'hypothyroïdie ainsi que la présence d'anticorps anti-thyroïdiens (Anticorps anti-thyréoperoxydase et Anticorps anti-thyréoglobuline) (73) (74)

- Certaines maladies auto-immunes comme le lupus systémique et le syndrome des anti phospholipides (SAPL) (75)

### 3.2.3 Bilan complémentaire :

Un bilan est systématiquement proposé à ces couples, mais la cause n'est pas souvent retrouvée.

Le bilan comprend : (60)

- Glycémie à jeun
- Recherche d'un SAPL
- Bilan thyroïdien : Hormone thyro-stimulante ultra-sensible (TSHus), Anticorps anti-thyréopéroxydase, Anticorps anti-thyréoglobuline
- Bilan vitaminique : vitamine B9 et B12, homocystéinémie
- Bilan hormonal : prolactine, bilan de réserve ovarienne (Hormone folliculo-stimulante (FSH), Hormone lutéinisante (LH), Estradiol, Hormone antimüllérienne (AMH) et compte des follicules antraux (CFA))
- Une hystérocopie à la recherche de malformations utérines
- Caryotype du couple

### 3.2.4 Quelle est la place de l'endométrite chronique ?

Il est recommandé dans le bilan des FCR la réalisation d'une hystérocopie diagnostique afin de rechercher une anomalie de la cavité utérine (malformation, cloison, fibrome, polype ...). Cet examen permet l'évaluation de l'état de la muqueuse utérine et la réalisation si nécessaire d'une biopsie de l'endomètre.

Plusieurs études se sont intéressées à la recherche d'une endométrite chronique dans cette population. Sa prévalence est estimée entre 9,3 % à 57,8 % selon les études.

Une étude menée par Kotaro Kitaya et al incluait 54 patientes ayant fait au moins 3 FCS consécutives avant 22SA. (76) Toutes les patientes de cette étude avaient bénéficié d'un bilan complet de FCR. Le diagnostic d'endométrite était porté sur la lecture des lames en anatomopathologie en coloration classique HES et en immunomarquage par deux médecins anatomopathologistes de manière indépendante.

La prévalence de l'endométrite chronique était de 9,3 % (5/54) et 12,3 % (4/31) chez les patientes dont le bilan n'avait pas retrouvé de cause aux FCR.

Les patientes atteintes ont toutes été traitées par antibiothérapie par Céphalosporine de troisième génération pendant 15 jours.

Seuls deux des cinq patientes ont eu un contrôle qui montrait une guérison.

Parmi les 5 patientes atteintes, 4 ont eu une grossesse spontanée dans les 6 mois et seulement une a fait une FCS.

McQueen et al estimaient la prévalence de l'endométrite chronique à 7 % (21/285) des patientes présentant des FCR définies par deux FCS avant 10 SA.(31)

Les patientes avaient toutes bénéficié d'un bilan complet. Le diagnostic était porté par la mise en évidence de plasmocytes. Un traitement par antibiothérapie était mis en place chez les patientes atteintes pour une durée de 14 jours.

La majorité des patientes a été traitée par 400 mg d'Ofloxacine associé à 500g de Métronidazole deux fois par jour ; le reste des patientes a été traité par Doxycycline seul, Doxycycline et Métronidazole ou Ciprofloxacine et Métronidazole.

Lors du contrôle, 23 % étaient toujours porteuses d'une endométrite chronique, seulement deux patientes ont accepté de renouveler le traitement par antibiothérapie. Un second contrôle à distance a été réalisé : une guérison totale de la population porteuse d'endométrite a été observé, et ce malgré l'absence d'un traitement antibiotique après le premier contrôle positif pour certaines d'entre elles.

Zolghadri et al ont évalué le taux d'endométrite chronique chez des patientes ayant eu au moins trois FCS consécutives à 42,9 % à l'analyse histologique, contre 18,2 % dans une population contrôle sans trouble de la fertilité. (77) La différence est statistiquement significative entre ces deux populations.

Bouet et al ont retrouvé, dans une étude prospective de deux ans et demi, une prévalence à 27 % (14/51) chez des patientes ayant eu au moins deux FCS consécutives avant 14 SA.(18)

Le diagnostic était établi après analyse histologique, confirmé par immunomarquage par le même observateur pour toutes les lames. Les patientes atteintes étaient traitées par Doxycycline 200 mg par jour pendant 14 jours. Aucun contrôle n'a été réalisé après le traitement dans cette étude.

Cicinelli et al ont évalué à 57,8 % le taux d'endométrites chroniques après hystéroscopie dont 91,3 % étaient confirmées par analyse histologique (soit une prévalence à 52,7 %), parmi une population de femmes ayant eu au moins trois FCS consécutives avant 20SA sans autre cause retrouvée à ces FCR. (78)

68,3 % de ces patientes avaient une culture bactériologique positive, il s'agissait dans la majorité des cas (77,5 %) de bactéries commensales. Un traitement par antibiotique était entrepris, pour les bactéries Gram négatif par Ciprofloxacine 500 mg deux par jour pendant dix jours, pour les bactéries Gram positif Amoxicilline-Acide Clavulanique 1 g deux fois par jour pendant huit jours, et pour le Mycoplasme et l'*Ureaplasma Uréalyticum* de la Josamycine 1 g deux fois par jour pendant 12 jours.

Après contrôle suite à une première ligne d'antibiothérapie, 43,2 % des patientes étaient toujours porteuses d'une endométrite chronique.

Les patientes ont ensuite été recontactées 1 an après leur traitement : 78,4 % des patientes qui présentaient des signes d'endométrite chronique histologiques et hystéroscopiques dont le contrôle était négatif après traitement ont obtenu une grossesse. Parmi les patientes présentant une persistance d'endométrite chronique, les taux de grossesse étaient de 17 % à 30 % après un an de tentative de conception spontanée.

L'étude retrouvait de manière statistiquement significative plus de grossesses chez les patientes guéries par rapport aux autres.

### 3.2.5 Traitement :

En cas de cause curable retrouvée, un traitement adapté peut être mis en place.

Le sevrage des toxiques est recommandé, associé à des règles hygiéno-diététiques ciblés sur le poids.

La supplémentation en acide folique est recommandée en péri-conceptionnel mais ne permet pas de réduire le taux de FCS.(79)

La réassurance à l'aide d'échographies répétées et un soutien psychologique adapté diminueraient le risque de récurrence de FCS.(70)

Chez les patientes porteuses d'un SAPL associé à des FCR, il est recommandé de mettre en place un traitement par Acide acétylsalicylique associé à une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM).(80)

L'association Acide acétylsalicylique-corticothérapie n'a pas prouvé être efficace dans la prévention des FCR chez les patientes porteuse d'auto-anticorps sans SAPL.(81)

Un traitement de l'hypothyroïdie par L-thyroxine et des patientes présentant des anticorps thyroïdiens permet une diminution des taux de FCR.(82)

Il est nécessaire de contrôler le taux de prolactine par Bromocriptine.(83)

Une supplémentation en progestérone diminue le risque de survenue de FCS chez des patientes ayant eu des FCR ; mais il n'y a pas de recommandation actuellement. (84)

L'association en anté-conceptionnel de vitamine B6 (250 mg 3/jours PO) et B9 (15mg/jour PO) poursuivie au cours de la grossesse chez des patientes carencées et/ou avec une hyperhomocystéinémie permet la réduction du risque de survenue de FCS.(85)

La substitution en Vitamine B12 (250 à 500 µg/jour PO ou 1000 µg/semaine parentérale) réduit les récurrences des FCS en cas de carence. (86)

La résection des cloisons utérines est recommandée.(87)

Il est également nécessaire de prendre en charge les anomalies de cavité à type de fibrome sous-muqueux, polype et synéchie.(88)

La mise sous Acide acétylsalicylique seule ou sous HBPM seule ou en association ne réduit pas les taux de récurrence de FCS. Il n'est donc pas recommandé d'en prescrire.(89)

L'AMP n'est pas recommandée dans la prise en charge des FCR.

Le recours à un don d'ovocytes est une alternative chez les patientes ayant une réserve ovarienne altérée. (90)

## 4 Matériels et méthodes :

### 4.1 Intérêt et justification de l'étude :

Les échecs répétés d'implantation chez les couples pris en charge en FIV et les FCR sont deux situations pouvant mettre le clinicien et le couple en échec de thérapeutique.

Un bilan dans chacune des situations est proposé mais malheureusement les résultats sont souvent relativement pauvres.

Les centres d'AMP sont soumis à de nombreuses réglementations, et des évaluations des pratiques professionnelles (EPP) doivent être régulièrement réalisées.

Dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux, une EPP a été organisée en Janvier 2016 avec pour sujet l'impact de l'endométrite chronique dans les échecs d'implantations répétés et les FCR.

En effet, la littérature commence à s'enrichir concernant ce domaine.

Les différents auteurs à s'y être intéressés, retrouvaient des prévalences variables allant de 9,3 % à 66 %. (76)(48)

Certaines études se sont intéressées aux taux de grossesse obtenues secondairement après un traitement efficace de l'endométrite chronique.

Beaucoup de ces études s'accordent à démontrer qu'après un traitement efficace par antibiothérapie de l'endométrite chronique, les chances de grossesse en FIV et en spontané sont statistiquement supérieures par rapport aux patientes non traitées ou traitées sans efficacité.(48)(78)

Suite à ces résultats, il nous a semblé intéressant d'en faire l'évaluation dans le centre du CHU de Bordeaux.

## 4.2 Objectifs de l'étude :

### 4.2.1 Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'endométrite chronique dans deux populations : les couples présentant des FCR et les couples étant en échec répété d'implantation embryonnaire dans le cadre de FIV classique ou avec micro-injection du spermatozoïde.

### 4.2.2 Objectif secondaire :

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer les taux de grossesse parmi les couples en échec répété d'implantation ou présentant des FCR après traitement de l'endométrite chronique par antibiothérapie.

## 4.3 Protocole de l'étude :

### 4.3.1 Caractéristiques de l'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Bordeaux au sein du service d'AMP du centre Aliénor d'Aquitaine. Nous avons inclus des patientes sur une période de 14 mois allant de Février 2016 à Avril 2017. Le suivi a été poursuivi jusqu'au 30 Juin 2017, soit une durée de 17 mois.

#### 4.3.2 Sélections des patientes :

##### 4.3.2.1 *Les critères d'inclusion :*

Concernant les patientes en échec d'implantation :

- Patientes âgées de 18 ans à 42 ans
- Prises en charge en FIV classique ou avec ICSI dans le centre, en intraconjugal au moment de l'inclusion
- Ayant bénéficié d'un transfert d'au moins 8 embryons frais ou congelés ou ayant déjà réalisé trois tentatives de FIV sans grossesse évolutive aboutissant à une naissance
- Consentement oral de la patiente pour la réalisation de l'hystérocopie avec biopsie de l'endomètre dans le même temps

Concernant les patientes présentant des FCR :

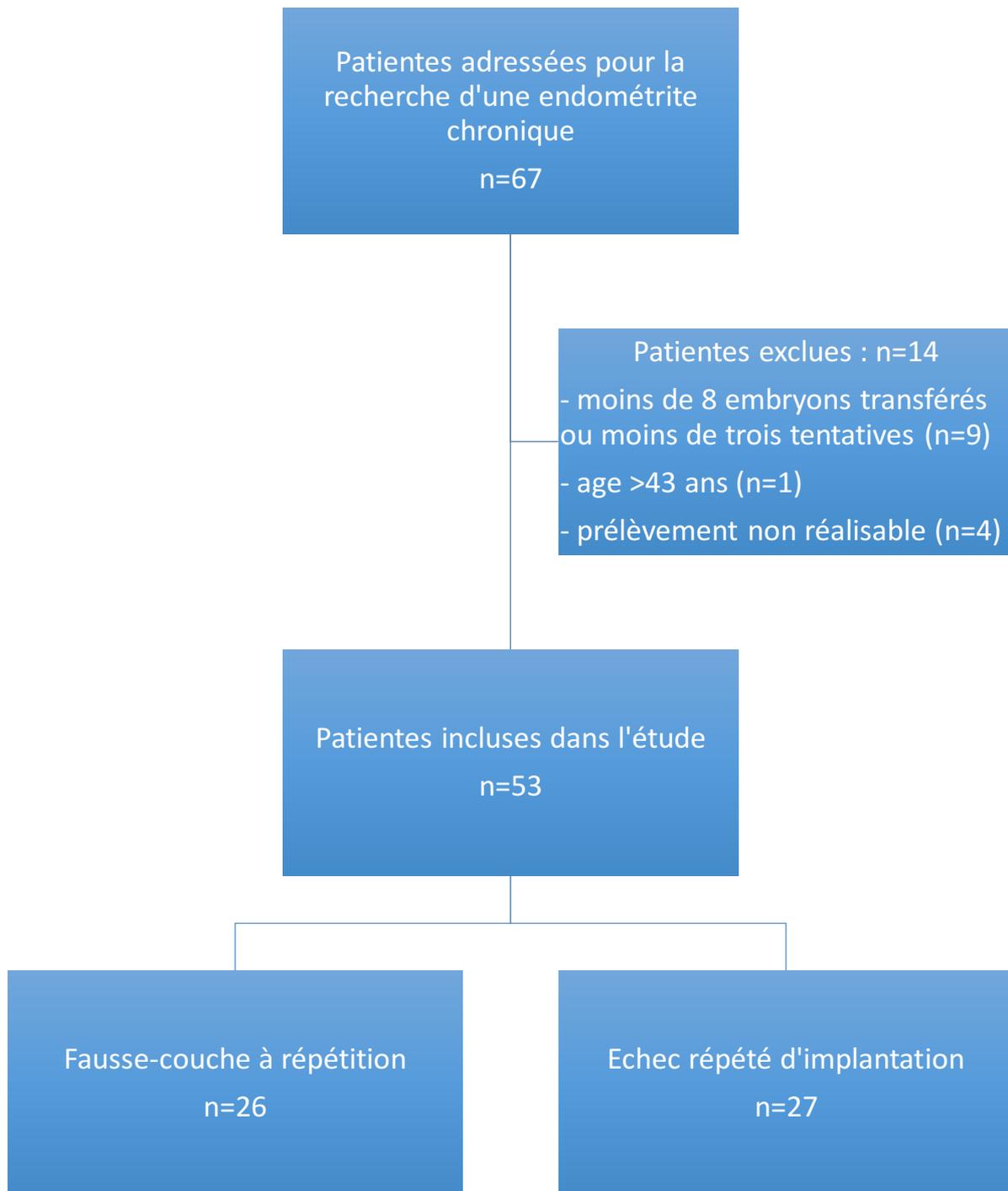
- Patientes âgées de 18 ans à 42 ans
- Adressées dans le centre pour la réalisation d'une hystérocopie prescrite dans le cadre du bilan de FCR
- Ayant présenté au moins deux FCS consécutives précoces dans le couple actuel
- Consentement oral de la patiente pour la réalisation de l'hystérocopie avec biopsie de l'endomètre dans le même temps

##### 4.3.2.2 *Les critères d'exclusion :*

Les patientes suivantes ont été exclues de l'analyse :

- Hystérocopie non réalisable ou non interprétable (métrorragies avec mauvaise visibilité de l'ensemble de la cavité utérine, col utérin sténosé avec impossibilité d'accès à la cavité sans anesthésie, examen trop douloureux pour sa réalisation complète ...)
- Echec de prélèvement (spasme secondaire ou sténose du col, absence de matériel lors du prélèvement...)
- Refus du prélèvement d'endomètre

#### 4.3.3 Diagramme de flux :



#### 4.3.4 Le déroulement de l'étude :

##### 4.3.4.1 *Elaboration d'une procédure :*

Suite à l'EPP de Janvier 2016, une procédure décrivant le déroulement de l'étude a été mise en place, validée par l'équipe du centre clinico-biologique et référencée dans les documents de qualité du service.

Cette procédure a été diffusée à l'ensemble des médecins du pôle Gynécologie-Obstétrique et Reproduction, à l'équipe du bloc opératoire du centre par e-mail, ainsi qu'aux différents praticiens attachés au centre d'AMP du CHU de Bordeaux par courrier.

La référence de cette procédure est PR-PRM-12. (Voir Annexe 1)

Elle était consultable par tous les médecins du pôle.

##### 4.3.4.2 *L'hystéroscopie :*

Chaque patiente incluse bénéficiait d'une hystéroscopie diagnostique réalisée au bloc opératoire du CHU de Bordeaux.

Les hystéroscopies étaient réalisées en première partie de cycle, après la fin des règles afin d'avoir une meilleure visibilité de la cavité utérine.

Un hystéroscope souple était utilisé. La cavité utérine était distendue à l'aide d'une solution saline stérile à température ambiante.

Le geste était réalisé en externe, sur un créneau d'une demi-heure, au bloc opératoire, sans anesthésie locale ni générale.

Une désinfection au Dakin® cutanée et vaginale était systématiquement réalisée avant l'introduction de l'hystéroscope dans la cavité utérine.

Un prélèvement de la muqueuse utérine était réalisé à l'aide d'une pipelle de Cornier une fois l'hystéroscopie faite, pour ne pas troubler l'interprétation des images de la muqueuse utérine.

Une partie du prélèvement était envoyée à l'anatomopathologie après fixation dans du Formol, l'autre partie était placée dans un tube de 3 mL d'UTM-RP pour recherche bactériologique.

Ces hystéroscopies étaient organisées sur les créneaux du bloc opératoire de l'après-midi, dans la salle utilisée pour les gestes en externes.

Seulement trois opérateurs expérimentés, ont réalisé les hystérosopies dans le cadre de l'étude.

Ces médecins étaient tous assistés par la même infirmière de bloc.

Une fois l'hystéropie réalisée, les patientes pouvaient rejoindre seule leur domicile.

Un double du compte-rendu de l'hystéropie leur était remis.

Leur consentement oral était recueilli avant le début de l'exploration.

Les patientes à inclure étaient repérées à l'aide d'une ordonnance spécifique remise par les médecins responsables de leur prise en charge. Cette ordonnance a été incluse dans le logiciel de prescription du CHU, afin qu'elle puisse être accessible par tous les médecins. (Voir annexe 2) Les noms des patientes incluses étaient référencés dans un cahier spécifique rempli après chaque hystéropie et laissé au bloc opératoire pendant toute la durée de l'étude.

#### 4.3.4.3 L'analyse bactériologique :

Chaque prélèvement a été analysé au laboratoire de bactériologie du CHU de Bordeaux sur le site de Pellegrin.

Il s'agissait d'un prélèvement de muqueuse utérine de quelques millimètres.

Différents bouillons ont été utilisés pour la culture :

- Une gélose de cheval cultivée pendant 2 jours
- Une gélose anaérobie cultivée pendant 2 jours
- Polyvitex chocolat cultivé pendant 2 jours
- Un bouillon aérobie anaérobie Schaedler pendant 7 jours

La recherche du *Mycoplasma Genitalium* a été faite sur un milieu de culture adapté au mycoplasme.

La recherche du gonocoque et du *Chlamydiae Trachomatis* a été faite par « *Polymerase Chain Reaction* » (PCR).

En cas de prélèvement positif, un antibiogramme adapté au germe était proposé.

Une présentation concernant cette étude avait été faite devant l'ensemble des techniciens, internes et médecins de l'équipe de l'unité de bactériologie, afin de les informer de la problématique de cette étude et de son déroulement. Cette réunion a également permis d'établir une gestion optimale des prélèvements et des différentes techniques utilisées de manière collégiale.

#### 4.3.4.4 *L'analyse anatomopathologique :*

La seconde partie du prélèvement était envoyée en anatomopathologie sur le site Sud du CHU de Bordeaux (Haut-Lévêque).

Tous les prélèvements ont été analysés de manière conventionnelle au laboratoire :

- Fixation au formol tamponné 10 % puis inclusion en totalité en paraffine
- Coupes de 3 µm et coloration standard HES
- Analyse microscopique

Selon l'appréciation du médecin, une technique complémentaire par immunomarquage était parfois réalisée, afin d'étayer la présence d'un infiltrat inflammatoire.

Dans notre étude, tous les prélèvements ne présentant pas de signe d'endomérite chronique sur la coloration HES, ont bénéficié secondairement d'un immunomarquage avec l'anticorps anti-CD138 (Syndécan), marqueur plasmocytaire, afin de rechercher un infiltrat discret, qui aurait été sous-estimé.

Ces analyses immunohistochimiques supplémentaires ont été réalisées par le même médecin spécialisé dans ce domaine, après relecture des lames en coloration standard.

Les critères microscopiques, non spécifiques, décrits pour porter le diagnostic d'endomérite sont : (91)

- Présence d'un infiltrat plasmocytaire. La population plasmocytaire est le critère majeur pour retenir le diagnostic d'endomérite, car les plasmocytes ne sont pas présents au niveau de l'endomètre normal. Cependant leur présence seule ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Ces plasmocytes sont habituellement situés autour des glandes et des follicules lymphoïdes ; leur nombre n'est pas corrélé à la sévérité des lésions ;
- Augmentation du nombre de lymphocytes et de follicules lymphoïdes, dont des follicules secondaires avec centres germinatifs ;
- Présence de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium de surface et les glandes, formant parfois des micro abcès. Ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être présents dans l'endomètre normal ; ils peuvent être associés à des polynucléaires éosinophiles ;
- Modifications réactionnelles du stroma : les cellules deviennent fusiformes, prenant l'aspect de fibroblastes, et adoptent une disposition storiforme ;

- Altérations du développement des glandes et modifications épithéliales : on note volontiers un retard de maturation à la phase sécrétoire avec des glandes sous-développées, ne montrant pas d'aspect tortueux ni de sécrétion luminale. Le revêtement épithélial peut montrer en regard de l'inflammation des territoires de métaplasie squameuse ou éosinophile, ainsi que des modifications régénératives.

Les lésions peuvent être focales ou diffuses, allant d'un minime infiltrat inflammatoire à une importante réaction. La population inflammatoire est souvent polymorphe, associant des éléments lymphoplasmocytaires et fréquemment des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Pour cette étude, des seuils de positivité pour l'immunomarquage ont été élaborés comme suit :

- 0 : pas de plasmocyte révélé sur l'immunomarquage
- 1 : rares plasmocytes épars (<2 sur l'ensemble des fragments biopsiques)
- 2 : mise en évidence de quelques plasmocytes (>2)
- 3 : mise en évidence de plasmocytes assez nombreux en amas

Les stades 0 et 1 étaient considérés comme négatif.

#### 4.3.4.5 *Le traitement par antibiothérapie :*

En cas d'endométrite chronique, une antibiothérapie était proposée à la patiente.

Le diagnostic était porté devant une positivité à l'analyse histologique et/ou bactériologique.

Un protocole d'antibiothérapie a été mis en place lors de l'EPP réalisée dans le service d'AMP du CHU de Bordeaux en Janvier 2016, basé sur les données de la littérature.

Ce protocole a été entièrement décrit dans la procédure signée par les différents membres du service et diffusée aux médecins.

Toute antibiothérapie était mise en place pour une durée de 14 jours.

Les protocoles étaient adaptés aux résultats de l'analyse bactériologique :

- En cas de culture négative : Amoxicilline-Acide Clavulanique (AUGMENTIN®) 1g deux fois par jour associé à de la Doxycycline (DOXY® 100) 100 mg deux fois par jour
- En cas de bactérie Gram Positif : Amoxicilline-Acide Clavulanique (AUGMENTIN®) 1 g deux fois par jour

- En cas de bactérie Gram Négatif : Ofloxacine (OFLOCET®) 200 mg deux comprimés matin et soir
- En cas de Mycoplasme : Doxycycline (DOXY® 100) 100 mg deux fois par jour

Le médecin encadrant la patiente était laissé seul juge pour l'adaptation des traitements en fonction des différents terrains allergiques et de la tolérance des patientes. Le plus souvent en cas d'allergie à la pénicilline, les patientes avaient eu de l'Ofloxacine ou de la Clindamycine. Après information de la patiente par courrier ou téléphone de la présence d'une endométrite chronique, l'ordonnance du traitement leur était le plus souvent envoyée.

#### 4.3.4.6 *Le contrôle :*

Un contrôle des patientes porteuses d'endométrite chronique était systématiquement demandé.

L'ordonnance spécifique pour la recherche de l'endométrite chronique dans le cadre de l'étude leur était envoyée par courrier avec le traitement par antibiotique, et les coordonnées du secrétariat pour reprendre un rendez-vous d'hystéroscopie en consultation externe.

Le contrôle consistait en une nouvelle hystéroscopie avec une biopsie de l'endomètre dans les mêmes conditions que la première.

Un prélèvement d'endomètre était envoyé en histologie et en bactériologie.

En l'absence d'endométrite chronique sur les prélèvements, un immunomarquage au CD138 était réalisé toujours par le même médecin.

En cas de persistance d'une endométrite chronique, une nouvelle antibiothérapie de deux semaines était à nouveau proposée aux patientes. Le protocole dans le choix de l'antibiothérapie était le même que cité précédemment.

Le traitement était à nouveau transmis à la patiente par courrier après information téléphonique de la prise en charge ; une nouvelle ordonnance pour un nouveau contrôle était jointe à l'antibiothérapie.

Après analyse de la revue de la littérature en cas d'échec de la première ligne de traitement, il avait été décidé en EPP que l'on pouvait proposer aux patientes jusqu'à trois antibiothérapies successives, chacune contrôlée comme décrit dans ce paragraphe.

#### 4.3.4.7 Les grossesses :

Les taux de grossesse dans les deux populations de l'étude ont été recherchés jusqu'au 30 Juin 2017 à l'aide de deux logiciels du CHU de Bordeaux :

- JFIV pour les patientes suivies dans le centre de PMA
- DxCare afin de chercher d'éventuels consultations aux urgences gynécologiques ou de consultations de suivi de grossesse

Pour les patientes suivies du groupe FCR, non suivies dans le service, dont les données n'ont pu être retrouvé nous avons contacté leur médecin. En dernier recours, les patientes ont été interrogées par téléphone sur la survenue d'une grossesse spontanée.

#### 4.4 L'analyse statistique :

Les données sociodémographiques et les caractéristiques cliniques ont été recueillies et analysées.

Les variables quantitatives ont été exprimées en termes d'effectif et de pourcentage ; les variables qualitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type.

Un test de Khi exact a été utilisé pour comparer les taux de grossesse après traitement.

Le test n'était réalisable que si le nombre de patientes par groupe était d'au moins cinq patientes. Les perdues de vue ou les patientes n'ayant pas eu de nouvelle tentative de FIV ont été exclues de l'analyse des taux de grossesse.

Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme significative dans l'interprétation des résultats.

## 5 Résultats :

### 5.1 Les échecs répétés d'implantation en FIV :

#### 5.1.1 Les caractéristiques générales de la population :

Vingt-sept patientes ont été incluses dans le groupe présentant des échecs répétés d'implantation lors des 14 mois d'inclusions.

Les patientes étaient âgées en moyenne de 36 ans.

La durée de l'infertilité était de 3 à 16 ans, avec en moyenne une durée de 7,2 ans.

Treize patientes (soit 48,1 %) présentaient une infertilité primaire, seules trois patientes (soit 11,1 %) avaient déjà eu une naissance vivante.

Concernant la survenue de FCS, six patientes avaient présenté une FCS et deux patientes en avaient eu quatre lors de leur prise en charge en FIV.

Les étiologies de l'infertilité étaient pour 25,9 % en lien avec une cause féminine, 29,6 % étaient d'origine masculine, 18,6 % étaient mixtes et 25,9 % présentaient une infertilité idiopathique.

Lors de l'inclusion dans l'étude, 4 couples (soit 14,8 %) allaient entreprendre leur 3<sup>ème</sup> tentative, 18 leur 4<sup>ème</sup> tentative (soit 66,6 %) et 5 leur 5<sup>ème</sup> tentative (soit 18,6 %).

En moyenne, les couples avaient déjà eu le transfert de 7,4 embryons, avec des écarts allant de 3 à 12 embryons transférés. Il s'agissait pour quasiment tous les couples d'embryons transférés au stade du deuxième ou troisième jour embryonnaire.

Vingt patientes (soit 74,1 %) ont bénéficié d'un bilan d'échec d'implantation. Ce bilan s'est révélé positif dans six cas (soit 22,2 %).

Les anomalies observées étaient :

- Une hypothyroïdie avec une TSHus à 6mU/L (n=1)
- Un syndrome de l'X-fragile (n=1)
- Des anticorps anti-nucléaires (n=3)
- Des anticorps antithyroïdiens associés à des anticorps anti-nucléaires (n=1)

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des vingt-sept patientes présentant un échec répété d'implantation en FIV

<b>Valeur clinique</b>	
Age (ans)	36,3 +/- 3,4
Infertilité primaire (%)	13(48,1)
Infertilité secondaire (%)	14 (51,8)
- FCS (%)	12 (44,4)
- FCR (%)	2 (7,4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=25)	24,84 +/- 5,55
Tabac (n=19)(%)	3 (11,1)
Symptomatologie : Dysménorrhées (%)	4 (14,8)
<b>Cause infertilité</b>	
Féminine : (%)	7 (25,9)
- Tubaire	1
- Endométriose	2
- IOP	3
- Ovulatoire	1
Masculine : (%)	8 (29,6)
- OATS	7
- Azoospermie (paillette de biopsie testiculaire)	1
Mixte (%)	5 (18,5)
Idiopathique (%)	7 (25,9)
<b>Réserve ovarienne</b>	
CFA	12,4 +/- 6,5
AMH (ng/ml)(n=20)	2,06 +/-1,33
<b>Prise en charge en AMP</b>	
Durée infertilité (ans)	7,29 +/-3,01
Bilan de Non Implantation : Anormal (n=20) (%)	6 (30)
Nombre de tentatives	4,1 +/- 0,69
Nombre d'embryons transférés	7,4 +/- 2,15

IMC=indice de masse corporelle ; FCS=Fausse-couche spontanée ; FCR=Fausses-couches répétée ; IOP= Insuffisance Ovarienne Prématurationnée ; OATS=Oligo-astheno-tératospermie ; CFA=compte des follicules Antraux ; AMH=hormone antimüllérienne ; AMP=aide médicale à la procréation

Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre avec le pourcentage. Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 27 patientes sauf quand cela est précisé par n.

## 5.1.2 Résultats des explorations :

### 5.1.2.1 Prévalence de l'endométrite chronique :

Parmi les 27 patientes incluses dans l'étude, 12 étaient atteintes d'endométrite chronique soit 44,4 % de la population.

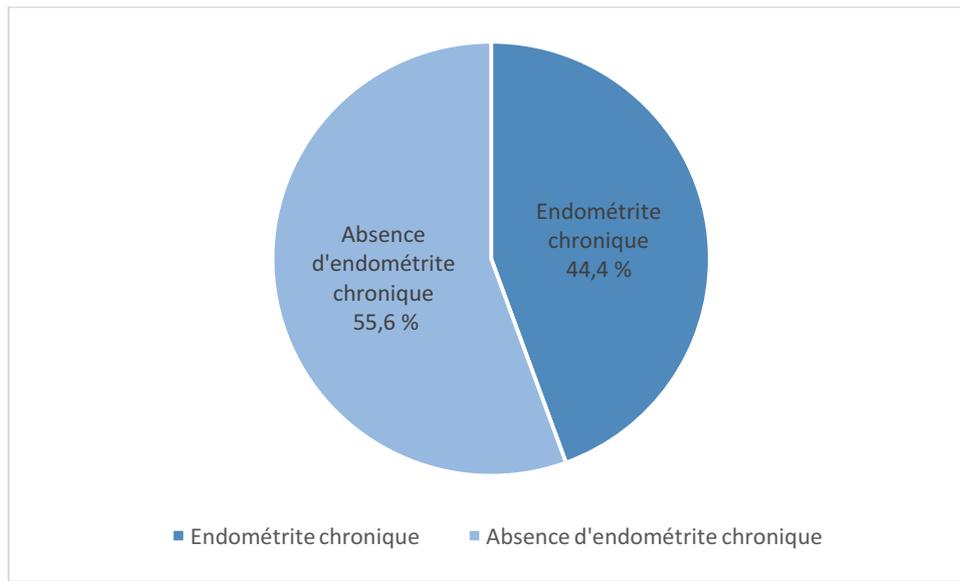


Figure 5 : Représentation de la prévalence de l'endométrite chronique parmi les patientes suivies pour des échecs répétés d'implantation

### 5.1.2.2 L'hystéroscopie :

Une anomalie à l'hystéroscopie a été observée chez 5 patientes soit 18,5 %.

Après l'hystéroscopie, seule une des vingt-sept patientes n'a pas pu bénéficier d'une biopsie de l'endomètre en raison d'un spasme cervical après examen. Son prélèvement endométrial a été réalisé à distance.

Les anomalies retrouvées étaient :

- Une muqueuse pétéchiale (n=1)
- Un aspect de muqueuse polypoïde (n=1)
- Une muqueuse hypertrophique (n=3)

Deux de ces patientes présentaient une endométrite chronique après analyse de la biopsie. Il s'agissait de deux patientes porteuses d'une muqueuse hypertrophique.

La sensibilité de l'hystéroscopie était de 16,7 % et sa spécificité de 80 %. La valeur prédictive positive était de 40 % et de 54,5 % pour la valeur prédictive négative.

#### 5.1.2.3 *La bactériologie :*

Un seul des prélèvements analysés a permis de détecter une bactérie, il s'agissait un Streptocoque B.

Ce prélèvement ne présentait pas de signe histologique d'endométrite chronique, cependant il a été considéré comme porteur d'une endométrite chronique.

#### 5.1.2.4 *L'anatomopathologie :*

L'analyse anatomopathologique a permis le diagnostic de onze des douze patientes porteuses d'une endométrite chronique soit 91,7 %.

Tous les diagnostics positifs d'endométrite chronique ont été posés après analyse par HES. Après immunomarquage de tous les prélèvements jugés initialement sains avec la coloration HES, aucun ne s'est relevé positif. Il n'y avait donc aucun faux négatif après coloration HES.

#### 5.1.2.5 *Le contrôle après traitement :*

Huit patientes porteuses d'endométrite chronique ont eu un contrôle après leur traitement (soit 66,7 %). Concernant les patientes sans contrôle, l'une a obtenu une grossesse spontanée avant le contrôle, un couple a suspendu leur prise en charge et pour les deux derniers couples il a été décidé de ne pas décaler la tentative de FIV prévue et donc de ne pas réaliser le contrôle.

Trois des douze patientes traitées ont rapporté comme effet secondaire des troubles digestifs lié à l'antibiothérapie par Amoxicilline-Acide Clavulanique (soit 25 %).

Après une première ligne d'antibiothérapie bien conduite, trois patientes sur les huit étaient toujours porteuses d'une endométrite chronique soit 37,5 %.

Un diagnostic a été porté par l'analyse anatomopathologiste, les deux autres ont été mis en évidence devant la présence d'une bactérie pour l'une un *Enterococcus* et pour l'autre un *Escherichia Coli*.

De nouveau, l'utilisation de l'immunomarquage n'a pas révélé de nouveau cas.

Ces trois patientes toujours atteintes ont reçu à nouveau un traitement par antibiothérapie.

Les deux patientes avec le prélèvement bactérien positif ont été traitées par Amoxicilline-Acide Clavulanique pendant deux semaines et la dernière à nouveau par Doxycycline et Amoxicilline-Acide Clavulanique pour une durée de deux semaines.

Aucune patiente n'a eu de nouveau contrôle après la fin du traitement.

Deux couples sont partis faire une démarche de demande de don d'ovocytes à l'étranger ; pour la troisième, la FIV était prévue et il a été décidé de ne pas décaler la tentative.

### 5.1.3 Les taux de grossesse après traitement :

Nous avons suivi ces couples durant 17 mois. Un couple s'est séparé avant d'avoir réalisé une nouvelle tentative, il s'agissait d'une patiente non porteuse d'endométrite chronique. Quatre autres couples n'ont pas encore pu bénéficier d'une nouvelle tentative de FIV prévue pour Septembre 2017. Un des couples porteurs d'une endométrite chronique a suspendu leur prise en charge avant d'avoir réalisé le contrôle post-traitement et une nouvelle tentative.

Concernant les patientes ne présentant pas d'endométrite chronique (patientes initialement non porteuses et patientes traitées), cinq grossesses ont pu être obtenues sur les 12 patientes (soit 41,7 %) ; sept patientes n'ont pas obtenu de grossesse suite à la prise en charge (soit 58,3 %), l'une d'entre elles a présenté une FCS précoce suite à un transfert d'embryon congelé. Aucune des patientes qui présentaient une endométrite chronique au contrôle n'a débuté de grossesse au cours du suivi.

Une des quatre patientes sans contrôle a débuté une grossesse juste après la fin du traitement avant que le contrôle soit réalisé ; deux autres n'ont pas eu de nouvelle grossesse suite aux transferts.

Le taux de grossesse par transfert était nul dans le groupe avec une endométrite persistante contre un taux de 33,3 % chez les patientes suivies sans endométrite chronique.

*Tableau 2 : Taux de grossesse par transfert embryonnaire parmi les patientes suivies pour des échecs répétés d'implantation*

	<b>Persistance d'une endométrite chronique</b>	<b>Absence de contrôle post-traitement</b>	<b>Absence d'endométrite chronique</b>
<b>Nombre de patientes total (%)</b>	3 (11,1)	4 (14,8)	20 (74,1)
<b>Nombre de patientes ayant eu un transfert post-traitement</b>	1	3	12
<b>Nombre de transferts embryonnaire total</b>	1	3	15
<b>Taux de grossesse par transfert</b>	0 %	33,3 %*	33,3 %

\*il s'agit d'une grossesse spontanée

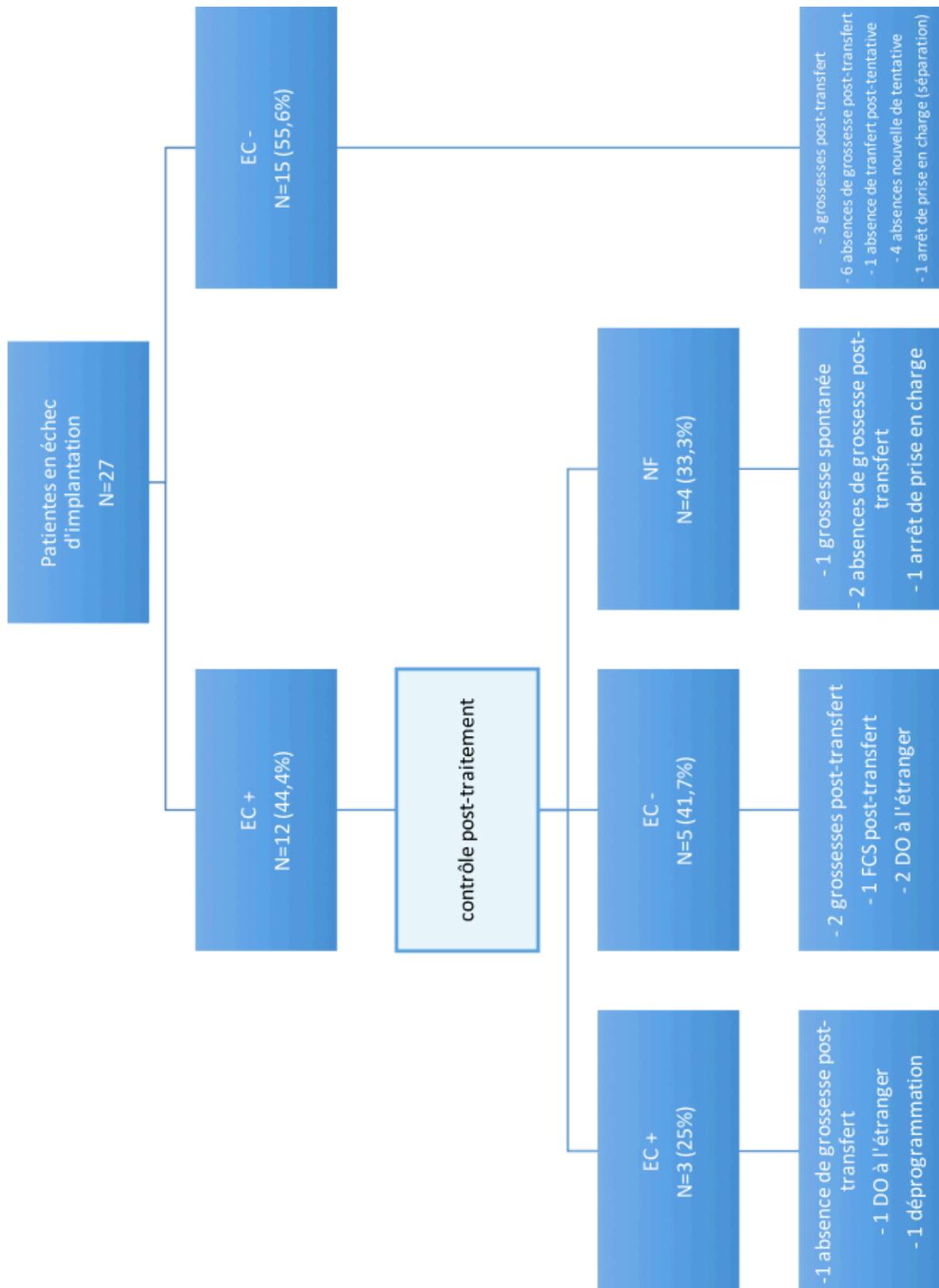


Figure 5 : Représentation du suivi des vingt-deux patientes en échecs répétés d'implantation : N=nombre de patientes ; EC+=patiente porteuse d'une endométrite chronique ; EC-=patiente sans endométrite chronique ; FCS = fausse-couche spontanée ; NF = Non Fait ; DO = Don d'Ovocytes

## 5.2 Les fausses couches à répétition :

### 5.2.1 Les caractéristiques générales de la population :

Vingt-six patientes ont pu être incluses dans le groupe FCR durant la période de l'étude.

Les patientes étaient en moyenne âgées de 33,7 ans.

Elles avaient en moyenne déjà eu 3,8 grossesses, et dix d'entre elles avaient déjà un enfant.

Le nombre de FCS moyen était de 3,15 ; une des patientes avait présenté jusqu'à 7 FCS précoces.

Trois patientes avaient également présenté une fausse couche tardive.

Ces patientes avaient un désir de grossesse depuis 4,6 années en moyenne.

Pour neuf d'entre elles, une prise en charge en FIV avait été débutée dans le centre. Quatre patientes présentaient une altération de la réserve ovarienne, un homme avait des troubles de la spermatogénèse, et trois couples avaient présenté leur FCR dans le cadre d'un début de prise en charge en FIV (pour une origine tubaire, une dysovulation et une cause idiopathique).

La grande majorité des patientes était asymptomatique, seulement trois rapportaient des dysménorrhées (soit 11,5 %).

Une seule n'avait pas encore bénéficié du bilan explorant les étiologies de FCR.

Pour cinq patientes, une cause était retrouvée soit 20 % des patientes :

- Présence d'anticorps anti-nucléaires (n=2)
- Maladie de Basedow associée à des anticorps anti-nucléaires (n=1)
- Maladie de Basedow (n=1)
- Présence d'anticorps antithyroïdiens (n=1).

Un des couples était consanguin, ils étaient cousins germains.

Toutes les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patientes présentant des fausses-couches à répétition

<b>Valeur clinique</b>	
Age (ans)	33,8 +/- 5
Gestité	3,8 +/- 1,9
Parité	0,5 +/- 0,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=23)	24,9 +/- 6,2
Tabac (n=24)(%)	2 (8,3)
Symptomatologie : Dysménorrhées (%)	3 (11,5)
<b>Nombre de Fausses-couches</b>	
FCS précoce	3,04 +/- 1,3
FCS tardive	0,11 +/- 0,32
<b>Réserve ovarienne</b>	
CFA (n=20)	15,2 +/-9,6
AMH (ng/ml)(n=20)	2,9 +/-2,3
<b>Prise en charge en AMP</b>	
Durée infertilité (ans)	4,7 +/-3,7
Bilan de FCR: Anormal (n=25) (%)	6 (24)

IMC=Indice de masse corporelle ; FCS=Fausse-couche spontanée ; CFA=compte des follicules Antraux ; AMH=Hormone antimüllérienne ; FCR=fausses-couches à répétition  
 Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre avec le pourcentage. Les résultats sont exprimés sur la population totale soit 22 patientes sauf quand cela est précisé.

## 5.2.2 Résultats des explorations :

### 5.2.2.1 La prévalence de l'endométrite chronique :

Onze patientes ont été diagnostiquées comme porteuse d'une endométrite chronique soit une prévalence à 42,3 % dans cette population de FCR.

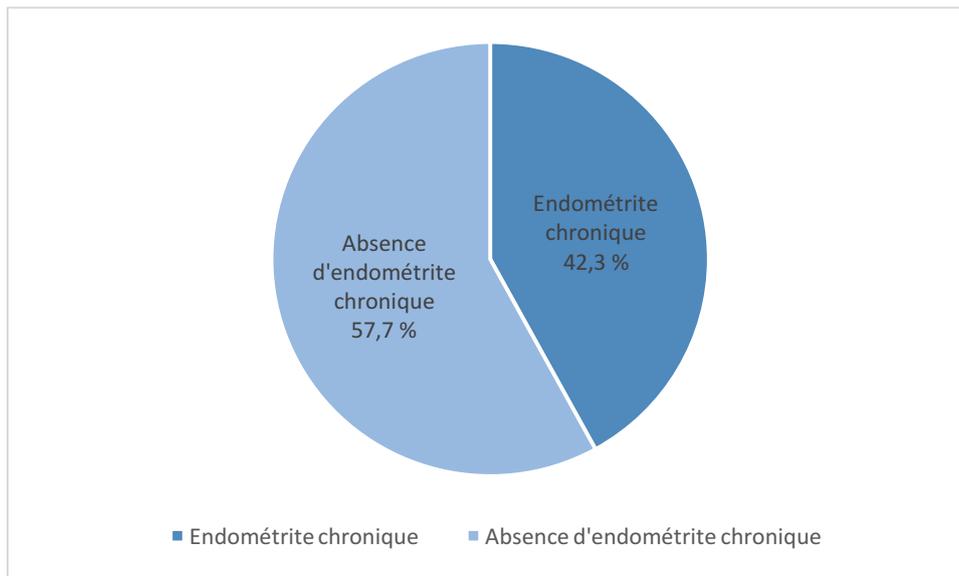


Figure 6 : Représentation de la prévalence de l'endométrite chronique parmi les patientes suivies pour des fausses-couches à répétition

### 5.2.2.2 L'hystéroscopie :

L'hystéroscopie a permis la découverte d'une anomalie dans 5 cas, soit dans 19,2 % des hystéroscopies.

Une hystéroscopie n'a pas pu être interprétée en raison de la persistance de métrorragies.

Les anomalies retrouvées étaient :

- Une muqueuse atrophique (n=1)
- Une muqueuse hypertrophique (n=4)

Parmi ces hystéroscopies anormales, deux patientes étaient porteuses d'une endométrite chronique.

Il s'agissait de deux patientes présentant une muqueuse hypertrophique. Dans la moitié des cas, les patientes avec une muqueuse hypertrophique étaient porteuses d'une endométrite chronique.

La sensibilité de l'hystérocopie pour porter le diagnostic d'endomérite chronique était de 18,1 % et sa spécificité de 80 %. La valeur prédictive positive était de 40 % et la valeur prédictive négative de 57 %.

#### 5.2.2.3 La bactériologie :

Deux prélèvements bactériologiques étaient positifs ; il s'agissait d'un *Escherichia Coli* et d'un *Streptococcus Anginosus*.

Aucune des deux patientes n'avait d'anomalie hystérocopique, l'analyse histologique était normale ainsi que l'immunomarquage.

18,2 % des patientes atteintes d'une endomérite chronique avaient un prélèvement bactériologique positif.

#### 5.2.2.4 L'anatomopathologie :

L'analyse anatomopathologique a permis le diagnostic de neuf des onze patientes atteintes d'une endomérite chronique soit dans 82 % des cas.

Le marquage immunologique s'est révélé négatif chez toutes les patientes qui avaient été jugées comme non porteuse d'endomérite chronique après l'analyse anatomopathologique par coloration à l'HES.

#### 5.2.2.5 Le contrôle après traitement :

Quatre patientes ne sont jamais revenues pour le contrôle de leur endomérite chronique après traitement par antibiothérapie. Parmi ces patientes, trois ont été perdues de vue et la dernière a subi une thyroïdectomie suspendant temporairement sa prise en charge en AMP.

64 % des patientes ont bénéficié d'un contrôle post-traitement.

On observait une guérison dans 71 % des cas.

Deux patientes présentaient une persistance de l'endomérite chronique après une ligne d'antibiothérapie :

- Pour la première : l'hystérocopie retrouvait une muqueuse épaissie ; l'hystérocopie initiale avait été jugée comme normale. Après analyse des prélèvements de cette patiente, l'analyse histologique relevait une persistance de

l'endomérite chronique. Les deux hystérosopies avaient été réalisées par deux opérateurs différents.

- Pour la seconde patiente : l'analyse bactériologique était positive pour un *Mycoplasma Genitalium*. Malheureusement le prélèvement envoyé pour analyse histologique était trop exigu pour en permettre une analyse correcte. Lors de sa première exploration cette patiente avait un prélèvement bactériologique négatif. Elle a eu un traitement par AZITROMYCINE pendant 5 jours.

Ces deux patientes n'ont pas bénéficié de contrôle, le médecin ayant jugé qu'il n'était pas nécessaire de reconstrôler.

### 5.2.3 Les taux de grossesse après traitement :

Après dix-sept mois, un couple a été perdu de vue, il s'agissait d'une patiente sans hystérosopie de contrôle. Deux couples étaient en attente de prise en charge, l'un pour une prise en charge pondérale par chirurgie bariatrique à type de sleeve et le second suite à un rééquilibrage thyroïdien après une thyroïdectomie.

Un couple a dû arrêter sa prise en charge suite à une absence de réponse aux traitements de stimulation pour une FIV dans un contexte d'insuffisance ovarienne débutante, il s'agissait d'une patiente avec persistance d'endomérite chronique.

Concernant les patientes sans endomérite chronique (sans endomérite chronique initialement ou contrôle négatif après traitement), on a pu observer 7 grossesses évolutives, 3 grossesses non évolutives (deux FCS et une grossesse extra-utérine (GEU)) et 7 n'ont pas débuté de nouvelle grossesse. Concernant les FCS, il s'agissait pour l'un des couples d'une FCS à 9SA (cinquième FCS pour le couple) ; pour l'autre couple trois FCS sont survenues depuis la réalisation de l'hystérosopie, le bilan de FCR était négatif hormis une hyper-immunitaire retrouvée sur la biopsie de l'endomètre réalisée dans le cadre du protocole du Docteur Nathalie Ledee (protocole MatriceLAB) sur Paris.

Le taux de grossesse était donc de 41,2 % parmi les patientes ne présentant pas d'endomérite chronique.

Concernant les patientes avec une endomérite chronique persistante, il n'y a pas eu de grossesse au cours du suivi.

Deux des patientes n'ayant pas eu de contrôle après l'antibiothérapie ont présenté une FCS précoce au cours du suivi ; pour l'une il s'agissait d'une sixième FCS, pour l'autre d'une quatrième FCS, leurs bilans de FCR étaient négatifs.

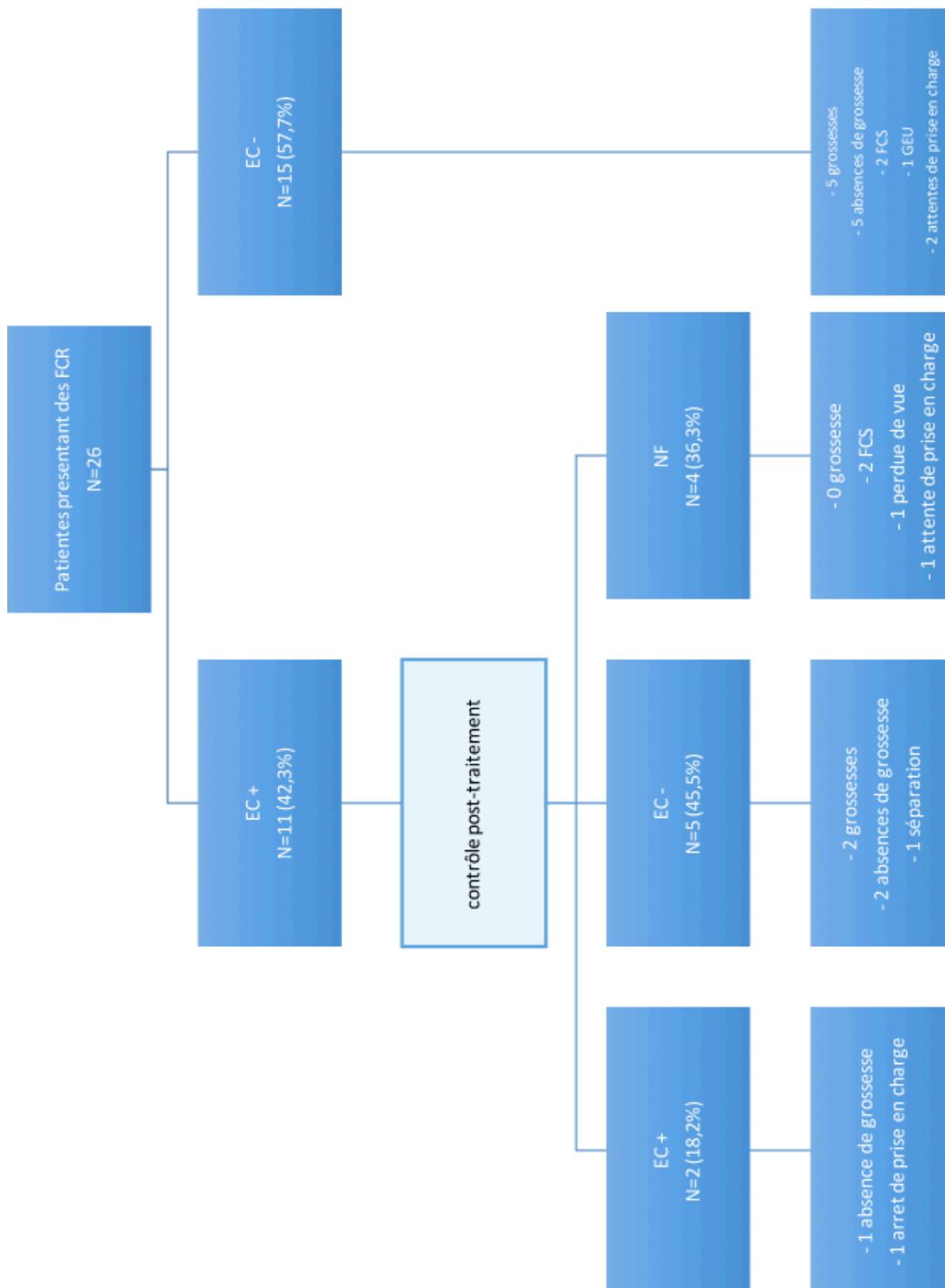


Figure 7 : Représentation du suivi des vingt-six patientes ayant présentées des fausses-couches à répétition (FCR)

N=nombre de patientes ; EC+=patiente porteuse d'une endométrite chronique ; EC-=patiente sans endométrite chronique ; NF = Non Fait ; FCS = fausse-couche spontanée ; GEU = grossesse extra-utérine

## 6 Discussion :

### 6.1 Les principaux résultats de notre étude :

Nous avons réalisé une étude prospective dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux chez des couples présentant des échecs répétés d'implantation en FIV ou des FCR avec une période d'inclusion de quatorze mois et un suivi de dix-sept mois au total.

La prévalence de l'endométrite chronique était de 44,4 % dans la population des couples présentant des échecs répétés d'implantation et de 42,3 % concernant les couples suivis pour des FCR. Le diagnostic d'endométrite chronique, dans notre étude, a été porté sur l'analyse anatomopathologique avec immunomarquage ainsi que sur la présence d'une bactérie après culture du prélèvement.

Dans la littérature, peu d'études combinent l'ensemble des outils diagnostiques utilisables. Selon les différents outils diagnostiques utilisés par les auteurs, il peut y avoir une variation des taux de prévalence. L'examen histologique reste cependant l'examen de « gold-standard » pour affirmer le diagnostic.

Le taux de grossesse chez les couples suivis pour des échecs répétés d'implantation a été évalué à 41,7 % dans le groupe indemne d'endométrite chronique après une nouvelle tentative et le taux de grossesse par transfert à 33,3 %. Aucune grossesse n'a été obtenue en cas de persistance. Nous avons tenu compte pour le calcul des taux de grossesse des embryons transférés frais et congelés issus de la tentative suivant la recherche de l'endométrite chronique et de son éventuel traitement.

Concernant les patientes suivies pour des FCR, nous n'avons pas retrouvé de grossesses en cas de persistance de l'endométrite chronique, contre 41,2 % chez les patientes indemnes.

## 6.2 Les forces et les faiblesses de l'étude :

### 6.2.1 Les forces de l'étude :

La principale force de notre étude est son caractère prospectif. Cette étude a débuté le 1<sup>er</sup> Février 2016 pour se terminer le 31 Mars 2017, soit une inclusion sur quatorze mois. Le suivi pour l'évaluation des taux de grossesse a été poursuivi trois mois supplémentaires.

Nous nous sommes conjointement intéressés à deux populations à risque concernant cette pathologie, les patientes présentant des échecs répétés d'implantation et des FCR.

La revue de la littérature concernant ce sujet au moment de l'étude était faible. Les résultats étaient divergents, bien qu'ils semblaient montrer un impact négatif de cette pathologie sur l'implantation. Actuellement, nous pouvons retrouver deux études de type prospectives concernant les échecs répétés d'implantation et trois concernant les FCR.

Cette étude a intégré l'ensemble des outils diagnostiques à la disposition du clinicien pour porter le diagnostic d'endométrite chronique.

L'ensemble des patientes a d'abord eu une hystéroscopie diagnostique, puis une biopsie endométriale pour une analyse bactériologique et une analyse anatomopathologique avec immunomarquage.

Le nombre d'études ayant utilisé de façon conjointe l'ensemble de ces outils diagnostiques est faible. Il n'en existe aucune concernant les FCR et une seule concernant les échecs répétés d'implantation.

Les différents médecins ayant participé à cette étude avaient tous des connaissances pointues dans le domaine gynécologique, chacun dans leur spécialité respective et une expérience importante.

### 6.2.2 Les faiblesses :

Une des principales faiblesses de cette étude est l'effectif réduit de la population.

Il s'agit de deux pathologies dont la prévalence est faible ; elle est évaluée de 15 à 20 % pour les couples suivis en AMP pour échecs répétés d'implantation et de 1 à 5 % pour les couples suivis pour FCR. (35)(63) Dans la littérature, les effectifs dans les études sur les échecs répétés d'implantation étaient de 33 à 421 patientes et sur les FCR de 31 à 360 patientes.

Les critères ont été scrupuleusement respectés ; neuf patientes ont été exclues car elles n'avaient pas réalisé trois tentatives avec transfert ou n'avaient pas eu au moins huit embryons frais ou congelés transférés. Cependant, après une recherche dans le logiciel de suivi en AMP, recensant l'ensemble des tentatives de FIV réalisées dans le centre sur la période de l'étude, quatorze patientes n'ont pas été incluses alors qu'elles allaient débiter une quatrième ou cinquième tentative. Environ un tiers de ces patientes était suivi par des médecins extérieurs, pour les autres, les raisons de non-inclusion n'étaient pas systématiquement rapportées dans le dossier. Quelques-unes avaient déjà eu une hystéroscopie dans les mois qui avaient précédé le début de l'étude, l'examen n'avait donc pas été répété. Quelques biopsies de l'endomètre avaient été réalisées en consultation sans hystéroscopie et sans recherche bactériologique.

De plus, la population a été analysée séparément, séparant l'effectif total en deux groupes : les échecs répétés d'implantation et les FCR.

Au cours du suivi, une patiente du groupe FCR a été perdue de vue, nous n'avons pas réussi à obtenir d'information concernant la survenue d'une éventuelle grossesse malgré une relance téléphonique sans succès.

Nous avons réalisé une recherche dans le logiciel Dx Care du CHU, sur l'ensemble des services pour rechercher de nouveaux passages notamment au sein du service des urgences gynécologiques et des consultations de suivi de grossesse. Nous avons également sollicité les médecins référents des patientes. Devant l'absence de données malgré les différentes recherches deux patientes ont été rappelées, seule une a répondu.

L'analyse statistique concernant la comparaison des taux de grossesse des patientes avec ou sans endométrite chronique était impossible compte tenu des faibles effectifs.

Concernant les patientes suivies dans le groupe FCR, le délai pour évaluer la survenue d'une grossesse spontanée pour les dernières patientes incluses était de trois mois.

Le délai moyen de conception étant de sept mois (25 % de chance par cycle), notre suivi n'était pas suffisant pour évaluer correctement le succès du traitement par antibiothérapie chez les dernières patientes incluses. (92)

Il en est de même concernant les échecs répétés d'implantation. En effet, au sein du CHU de Bordeaux, les délais pour effectuer une FIV au moment de l'étude étaient longs (5 à 6 mois). Quatre couples étaient prévus en FIV en Septembre 2017, leurs résultats n'ont donc pas pu être pris en compte dans l'évaluation des taux de grossesse.

Deux patientes ont eu leur tentative décalée après la prise en charge chirurgicale d'une hyperthyroïdie et d'une obésité.

La prise en charge des couples souffrant d'infertilité peut fragiliser voire entraîner la séparation du couple, deux couples se sont séparés après inclusion dans l'étude. (93)

Les arrêts de prise en charge dans la population des échecs répétés d'implantation n'étaient pas négligeables, réduisant au cours de l'étude le nombre de couples ayant effectué une nouvelle tentative après le traitement de l'endométrite chronique.

Tout ceci expliquant donc que nous n'avons pas eu un nombre suffisant de patientes pour évaluer les taux de grossesse post-traitement.

Concernant la prise en charge thérapeutique, aucune patiente n'a bénéficié d'un contrôle après la deuxième ligne d'antibiothérapie, bien que réalisé dans la littérature. Cela concernait cinq patientes (trois dans le groupe échec d'implantation et deux dans le groupe FCR). Le protocole de l'étude mise en place proposait également ce contrôle. Deux patientes quittaient le centre pour réaliser un don ovocytes à l'étranger, deux avaient une altération importante de la réserve ovarienne rendant urgente la réalisation de la tentative de FIV, concernant la dernière patiente le médecin n'a pas jugé nécessaire de faire de contrôle devant l'atteinte minime histologique observée. Nous n'avions pas établi dans le protocole de seconde ligne de traitement en cas de persistance, le même traitement a été reconduit pour plusieurs patientes. Dans la revue de la littérature, une deuxième ligne de traitement différente de la première était proposée. Il aurait été judicieux de le proposer dans notre étude, en utilisant par exemple une Fluoroquinolone associée à du Métronidazole.

Il y avait également des biais de confusion dans notre étude pouvant intervenir sur les chances de grossesse. Nous avons inclus l'ensemble des patientes présentant des FCR ou des échecs répétés d'implantation dans notre étude. Nous n'avons pas exclu de l'analyse les patientes qui présentaient des facteurs de risques ou des étiologies étant susceptibles de

réduire les taux de grossesse. Les patientes présentant des anomalies sur leur bilan de non implantation ou de FCR n'ont pas été exclues (anticorps anti-nucléaires, dysthyroïdie, altération de la réserve ovarienne...), neuf patientes au total étaient concernées. Dans la définition des échecs répétés d'implantation, la qualité embryonnaire n'a pas été prise en compte.

La persistance de ces facteurs de confusion peut avoir eu un impact négatif sur les taux de grossesse malgré le traitement efficace de l'endométrite chronique.

## 6.3 Comparaison des résultats à la littérature :

### 6.3.1 Concernant les échecs répétés d'implantation :

La revue de la littérature retrouve des prévalences comparables à celles que nous avons mise en évidence dans cette étude.

Deux études prospectives ont été réalisées récemment. L'équipe de Bouet retrouvait une prévalence de l'endométrite chronique à 14 % chez 45 femmes ayant eu un transfert d'au moins trois à quatre embryons de bonne qualité. (18) L'équipe de Kitaya obtenait une prévalence à 33,7 % dans une population de 421 patientes ayant eu un transfert d'au moins trois embryons de bonne qualité.(35)

Les études rétrospectives réalisées par les équipes de Cicinelli et de Johnston-MacAnanny donnaient respectivement des chiffres de prévalence à 57,7 % (61/106) après le transfert d'au moins six embryons sur trois tentatives et 30,3 % après au moins 10 embryons transférés sur 2 à 3 tentatives (10/33). (48)(29)

Malgré des définitions différentes de l'échec d'implantation, l'ensemble des différentes études ainsi que la nôtre avec une prévalence de 44,4 %, retrouvent une proportion importante d'endométrites chroniques dans les échecs répétés d'implantation. Suite à une thèse réalisée en 2013, le centre d'AMP de Bordeaux a retenu le seuil de huit embryons transférés frais ou congelés ou de trois tentatives effectuées pour la définition d'échec d'implantation.

Une étude réalisée sur une population moins ciblée, avant la réalisation d'une première tentative de FIV, par Kasius et al, retrouvait une prévalence beaucoup plus faible à 2,8 % (15/606 patientes), cette prévalence était donc bien plus négligeable que celle des échecs répétés d'implantation d'où l'hypothèse de l'impact négatif de l'endométrite chronique dans les échecs répétés de FIV.(3)

En ce qui concerne l'impact de l'endométrite, la littérature est discordante, mais une majorité des études retrouve une amélioration statistiquement significative des taux de grossesse après traitement. Cicinelli et al retrouvaient 65 % de grossesses parmi les patientes guéries de leur endométrite contre 33 % en cas de persistance ; ils n'observaient pas de différence en ce qui concerne les risques de FCS. Kitaya et al observaient des taux de grossesse et de naissance vivante statistiquement supérieurs chez les patientes guéries ou non atteintes

par rapport aux patientes avec persistance de l'endométrite ; démontrant ainsi l'intérêt de prendre en charge l'endométrite avec une antibiothérapie. Cependant, Johnston-MacAnanny et al ne retrouvaient aucune différence statistiquement significative en comparant les patientes indemnes (n=23), les patientes atteintes et traitées (n=10), et un groupe contrôle non testé (n=485). Concernant l'étude de Kasius et al réalisée avant une première tentative de FIV, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée sur les taux de grossesse entre des patientes atteintes et non atteintes. Cependant les patientes porteuses d'une endométrite chronique avaient reçu une antibiothérapie sans contrôle avant la réalisation d'une nouvelle tentative. Ceci peut être considéré comme un biais car l'antibiothérapie a certainement pu guérir une partie des patientes, augmentant les taux de grossesse dans le groupe de patientes initialement atteintes.

Du fait de la faible population de notre étude, nous ne pouvons émettre de conclusion concernant les taux de grossesse. Nous avons cependant observé moins de grossesse chez les patientes porteuses d'une endométrite chronique persistante après le traitement (0 % versus 41,7 %), les taux de grossesse par transfert embryonnaire étaient plus faibles (0 % versus 33,3 %).

### 6.3.2 Concernant les fausses-couches à répétition :

Notre étude retrouve, parmi les patientes ayant présenté des FCR, une prévalence de 42,3 % d'endométrite chronique. Nous avons décidé d'inclure les patientes dans le groupe FCR dès 2 FCS consécutives malgré la définition du CNGOF à 3 FCS consécutives. En effet, lorsque les patientes sont également prises en charge en AMP pour un autre motif d'infertilité, le bilan de FCR est très souvent débuté dès une deuxième FCS (grossesses obtenues après une insémination intra-utérine, une FIV ou un transfert d'embryon(s) congelé(s)). Lorsque le couple ne présente pas d'infertilité, le bilan étiologique est le plus souvent réalisé après 3 FCS consécutives. Les équipes de Bouet et de McQueen ont également choisi cette définition. Ils retrouvaient respectivement une prévalence à 27 % (14/51 patientes) et 56 % (60/207 patientes). (94)(18) Une seconde étude de McQueen et al observait des taux plus faibles d'endométrite chronique à 7 % (21/285 patientes) après une inclusion sur huit ans. Il s'agit cependant de la seule étude retrouvant une prévalence aussi faible. Les études réalisées à

partir de trois FCS montraient également une prévalence non négligeable à 57,8 % pour l'équipe de Cicinelli, et 67 % pour l'équipe de Zolghadri. (78)(77)

Malgré une définition moins stricte dans notre étude, la prévalence de l'endométrite chronique reste importante.

Concernant les chances de grossesse spontanée chez les patientes porteuses d'endométrite chronique, Cicinelli et son équipe retrouvaient une nette baisse statistiquement significative des taux de grossesse chez les patientes toujours porteuses d'une endométrite chronique après l'antibiothérapie, avec des taux à 17 % contre 78,4 % chez les patientes guéries. McQueen et al observaient également une amélioration significative des taux de grossesse après traitement de 7 % à 56 %. Cependant ils montraient aussi une amélioration des taux de grossesse sur la période de suivi chez les patientes sans endométrite chronique. Dans une seconde étude toujours publiée par l'équipe de McQueen, ils retrouvaient les mêmes conclusions. Les taux de grossesse ne différaient pas entre les patientes sans endométrite chronique (27 naissances/31 patientes) et les patientes porteuses d'endométrite chronique (23 naissances/34 patientes). On observait des taux comparables de FCS dans ces deux populations (32,3 % parmi les patientes avec endométrite chronique contre 12,9 % sans endométrite chronique). La faible population de notre étude ne nous a pas permis de pouvoir obtenir une conclusion fiable. Nous avons observé 7 grossesses chez nos 20 patientes non porteuses ou guéries (dont seulement 17 s'étaient réexposées à la grossesse) par rapport à aucune grossesse chez nos patientes avec une endométrite chronique persistante. Nous précisons également que ces études sur les taux de grossesse sont toutes réalisées de manière rétrospective, il n'y a aucune étude prospective.

### 6.3.3 Concernant les différentes explorations dans le diagnostic de l'endométrite chronique :

L'hystérocopie est un des outils utilisés dans de nombreuses études pour le diagnostic d'endométrite chronique. La sensibilité de cet examen dans notre étude était d'environ 17 % dans les deux groupes de population, soit une faible sensibilité. La spécificité était meilleure, à 80 % dans les deux groupes. Les valeurs prédictives positives et négatives allaient de 40 à 50 %. Le plus souvent, l'aspect hystérocopique était une hypertrophie de la muqueuse utérine. Trois médecins ont réalisé cet examen dans notre étude, la multiplicité des opérateurs pourrait être à l'origine des chiffres observés en raison d'une variabilité inter-

observateur importante. Initialement, un seul médecin avait été désigné pour réaliser cet examen avec quatre hystérosopies par semaine. Cependant le nombre de créneaux étant trop faible, ce médecin n'a pas pu voir toutes les patientes. De plus, un nombre non négligeable de patientes prenaient des rendez-vous sur ces créneaux spécifiques sans avoir les critères d'inclusion dans l'étude. Cependant, ces chiffres sont fréquemment retrouvés dans la littérature. L'étude de l'équipe de Polisseni retrouvait une sensibilité à 16,7 % et une spécificité à 93,2 %, avec un seul opérateur réalisant les hystérosopies. (19) L'équipe de Yang estimait la sensibilité de l'examen à 35,2 % et sa spécificité à 67,5 %. (20) Dans la littérature, le signe hystéroscopique le plus prédictif d'endométrite chronique est la présence de micro polypes avec une sensibilité à 54 % et une spécificité à 99 %. Nous n'en avons pas observé dans notre étude. L'anomalie retrouvée lors du diagnostic était une hypertrophie de l'endomètre, mais il ne s'agit pas d'un signe hystéroscopique pathognomonique de l'endométrite chronique. L'hystéroscopie ne semble donc pas être le meilleur outil pour diagnostiquer une endométrite chronique devant sa faible sensibilité et une forte variabilité inter-observateur.

L'ensemble de nos prélèvements a bénéficié d'une recherche bactériologique. Comme dans la littérature, il s'agissait dans la majorité des cas de germes commensaux. Le taux de prélèvement positif était faible. Seulement trois prélèvements (soit 5,66 %) parmi l'ensemble de la population (48 patientes) mettaient en évidence une bactérie et trois prélèvements de contrôle (sur 15 prélèvements de contrôle au total). La prise en charge des prélèvements au laboratoire de bactériologie a été optimisée, afin que l'on puisse réaliser les différentes techniques de détection sur un prélèvement de quelques millimètres. Ceci avait été discuté et décidé avec l'équipe de bactériologie de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux. Peu d'études ont recherché la prévalence bactérienne en raison d'un doute sur l'implication d'un germe dans la physiopathologie de l'endométrite chronique. Certains auteurs estiment qu'il s'agit de cultures difficiles et coûteuses, et que certains des microorganismes ne sont pas cultivables. Cicinelli et al retrouvaient 78,7 % des prélèvements bactériologiques positifs (70,7 % de germes commensaux) dans les échecs répétés d'implantation et 68,3 % chez des patientes suivies pour des FCR. L'équipe de Kitaya, en 2017, avait comparé la présence de bactéries sur le prélèvement endométrial dans une population présentant des échecs répétés d'implantation chez des patientes avec et sans endométrite chronique. (35) Les deux populations présentaient des taux comparables de prélèvements positifs (44,4 % dans le

groupe avec endométrite chronique et 40,9 % dans l'autre). Il y avait cependant statistiquement moins de *Lactobacillus* dans les prélèvements avec endométrite chronique. Après traitement par antibiothérapie la flore en *Lactobacillus* s'améliorait. Ces derniers résultats sont très contradictoires avec l'étude de l'équipe de Cicilleni et al qui avait également comparé les prélèvements bactériens de patientes présentant une endométrite chronique avec un groupe contrôle. (24) On retrouvait dans le groupe contrôle significativement moins de bactéries que parmi les patientes suivies pour une endométrite chronique (6 % versus 92,8 %).

Nous avons également retrouvé des prélèvements bactériologiques positifs alors que l'analyse histologique était négative pour la recherche d'une endométrite chronique, pouvant faire évoquer une contamination vaginale, cependant la culture n'isolait qu'un seul germe par prélèvement. Nous avons néanmoins choisi de traiter toutes les patientes porteuses d'une bactérie.

Afin de ne pas sous-estimer la prévalence de l'endométrite chronique, nous avons réalisé un immunomarquage au CD138 sur toutes les lames jugées saines après coloration à l'HES. Aucun diagnostic n'a été posé après cette immunomarquage, témoignant de la qualité de la lecture des lames en HES par les anatomopathologistes du CHU de Bordeaux. Dix-neuf des vingt-trois patientes (82,6 %) ont été diagnostiquées comme porteuses d'un endométrite chronique après analyse histologique des lames colorées à l'HES. Trois lames à priori saines avaient eu un immunomarquage d'emblée pour ne pas méconnaître une endométrite chronique (soit 5,66 % de l'ensemble des prélèvements). Dans 94,34 % des cas, la coloration par HES dans notre étude était suffisante pour porter le diagnostic seul d'endométrite chronique. La revue de la littérature tend à montrer que l'immunomarquage au CD138 (ou Syndecan-1) permet un meilleur diagnostic en retrouvant des différences significatives. Une partie des cas d'endométrite chronique ne serait pas diagnostiquée après la simple lecture à l'HES. (27)(12)(94) L'équipe de McQueen et al, en utilisant l'immunomarquage, améliorait statistiquement le diagnostic et passait de 13 % à 56 % d'endométrite chronique. Plusieurs auteurs tels que Johnston-MacAnnany, Bouet, Kltaya, utilisaient l'immunomarquage dans leurs recherches sur l'endométrite chronique. Nous avons fait appel dans notre étude à des anatomopathologistes ayant l'habitude de poser ce diagnostic, et n'utilisant l'immunomarquage qu'en seconde intention dans des cas litigieux.

#### 6.3.4 Concernant l'efficacité du traitement par antibiotiques :

Après deux semaines d'antibiothérapie, 62,5 % des patientes suivies pour échecs répétés d'implantation et 71 % des patientes suivies pour des FCR étaient guéries lors du contrôle. Dans ces deux populations, 33,3 % et 36% des patientes n'ont pas eu de contrôle. Différentes raisons ont été retrouvées pour expliquer l'absence de contrôle. L'un des couples a obtenu une grossesse spontanée avant de réaliser le contrôle pouvant probablement témoigner de l'efficacité du traitement. Les patientes suivies dans le groupe échecs répétés d'implantation pour certaines, ont orienté la suite de leur prise en charge vers une demande de don d'ovocytes à l'étranger ; certaines patientes ont refusé de faire une hystéroscopie afin de ne pas décaler leur tentative de FIV attendue depuis plusieurs mois malgré les explications d'un potentiel impact négatif d'une endométrite chronique persistante. Plusieurs patientes n'ont jamais réalisé leur contrôle post-traitement, malgré la prescription d'un nouveau contrôle remis au moment de la mise en place du traitement. Ces patientes pouvaient pour la majeure partie des cas débiter une nouvelle grossesse sans aide médicale dans le groupe FCR, et donc d'une certaine manière, évaluer sans contrôle l'efficacité du traitement. Le caractère douloureux de la biopsie peut être également un élément limitant à la réalisation d'un nouveau contrôle. Cette évaluation de la douleur est un élément important manquant à notre étude ; de même que l'évaluation de la tolérance des traitements. Nous aurions dû faire remplir une feuille d'évaluation par nos patientes. Dans l'étude de Kitaya et al en 2017, 83,8 % des patientes porteuses d'une endométrite chronique acceptaient d'adhérer au traitement par antibiotique. (35) Dans notre étude, aucune patiente n'a refusé la prise du traitement. La littérature retrouve des taux d'efficacité de l'antibiothérapie comparable aux nôtres avec des chiffres allant de 57 % pour l'équipe de Cicinelli à 92,3 % pour l'équipe de Kitaya après une première ligne d'antibiothérapie. (78)(35) La majorité des auteurs utilisait de la Doxycycline en première intention pour une durée de deux semaines. Kitaya et al utilisaient de la Doxycycline pendant 2 semaines en première intention puis du Métronidazole associé à de la Ciprofloxacine également pour 2 semaines en cas de persistance. Cicinelli et al utilisaient pour les bactéries Gram négatif de la Ciprofloxacine pendant 10 jours, pour les bactéries Gram positif de l'Amoxicilline-Acide Clavulanique sur 8 jours, et en cas de culture négative une injection de Ceftriaxone avec de la Doxycycline et du métronidazole pour 2 semaines.

Cicinelli et al ont exploré la réponse aux traitements en fonction des bactéries. Il semblerait que les *Escherichia Coli*, *Enterococcus Faecalis* et *Streptococcus Agalacticae* nécessitent un deuxième traitement dans respectivement 45,8 %, 43,7 % et 35,3 % des cas. Il semble donc indispensable de proposer à ces patientes un contrôle après la fin du traitement pour affirmer la bonne réussite de l'antibiothérapie. Aucun des différents auteurs ne proposait aux patientes un traitement par anti-inflammatoire.

## 6.4 Les perspectives :

La revue de la littérature concernant l'endométrite chronique est relativement pauvre avec des résultats discordants. Il s'agit pour beaucoup d'études rétrospectives avec des populations faibles. En ce qui concerne la prévalence, notre étude ainsi que celles de plusieurs auteurs montrent une prévalence non négligeable d'endométrite chronique chez les patientes suivies pour des échecs répétés d'implantation et des FCR. Les résultats concernant l'impact de l'endométrite chronique sur les taux de grossesse ne permettent pas de conclure actuellement même si il est fréquemment retrouvé une diminution des taux de grossesse en cas d'endométrite persistante.

Il serait intéressant de poursuivre notre étude sur quelques années supplémentaires afin d'inclure un nombre plus important de patientes, augmentant ainsi la taille de notre population. Une autre possibilité serait de réaliser une étude multicentrique tout en gardant des médecins spécialisés dans l'interprétation des différents examens. La poursuite du suivi de ces couples est indispensable afin d'obtenir des conclusions concernant les taux de grossesse. Le but du diagnostic et du traitement de l'endométrite chronique est de pouvoir améliorer les taux de naissances vivantes. Il serait nécessaire d'exclure toutes les autres causes responsables de FCR et d'échecs d'implantation pour éviter tout biais de confusion. Ceci réduirait cependant de manière importante la population de l'étude. Il nous faudrait également remettre une feuille d'évaluation aux patientes afin de chiffrer la douleur (échelle visuelle analogique) lors de l'hystéroscopie et de la biopsie de l'endomètre ainsi que la tolérance de l'antibiothérapie.

Nous nous sommes intéressés dans cette étude à deux types de population, celle des échecs répétés d'implantation et celle des FCR. Les recherches dans la littérature semblent trouver également des taux plus importants d'endométrites chroniques parmi les patientes suivies pour une endométriose. Takebayashi et al s'étaient intéressés à la recherche de l'endométrite chronique chez des patientes suivies pour une endométriose. (95) Ils retrouvaient une prévalence de 52,94 % d'endométrite chronique parmi les patientes avec une endométriose contre 27,02 % dans un groupe contrôle. La différence était statistiquement significative. Après régression logistique dans leur population l'endométriose était statistiquement associée à l'endométrite chronique. Il n'y avait cependant pas de différence de prévalence entre les différents stades d'endométriose. Cicinelli et al s'y étaient

également intéressés et retrouvaient également une proportion significativement plus importante d'endomérite chronique chez les patientes avec endométriose (38,5 %) par rapport aux patientes sans endométriose (14,1 %). (96)

Il y a encore peu d'études sur l'association entre l'endomérite chronique et l'endométriose mais les premiers résultats semblent être en faveur de cette association ; l'endométriose étant également une pathologie d'origine inflammatoire. Comme dans l'endomérite chronique, l'analyse endométriale des patientes présentant une endométriose montre un profil immunitaire différent de patientes sans endométriose. (97) On peut notamment observer une augmentation du nombre de macrophages, et de médiateurs pro-inflammatoires. La physiopathologie est encore mal connue, ainsi que la relation de cause à effet de ces deux pathologies. Il a été décrit chez les patientes porteuses d'une endomérite chronique une modification de l'activité contractile utérine. Des contractions rétrogrades au moment des menstruations, liées à la présence d'une endomérite chronique, entraîneraient un reflux sanguin dans la cavité péritonéale, comme décrit dans la théorie du reflux de l'endométriose de Sampson. L'endomérite chronique pourrait être un facteur facilitant le développement de l'endométriose. De plus, une équipe a mise en évidence une augmentation significative des taux de bactéries et notamment de *Escherichia Coli* au niveau du liquide péritonéal et des menstruations des patientes suivies pour une endométriose. (98) Il serait intéressant d'approfondir les recherches dans cette population. Dans notre étude, seules trois patientes dans le groupe des échecs répétés d'implantation présentaient une endométriose (n=3/22, 13,6 %). L'une d'entre elles avait une endomérite chronique à la biopsie. Le nombre de patientes avec une endométriose dans notre étude était trop faible pour en tirer une conclusion, l'objectif de l'étude n'étant pas celui-là.

La présence d'hydrosalpinx est également une pathologie inflammatoire retrouvée en infertilité. L'étude de Copperman et al s'était intéressée à l'endomètre de ces patientes. Les résultats montraient 10 % d'endomérite chronique chez les patientes présentant un hydrosalpinx contre 0 % chez les patientes n'en présentant pas. (99) Cependant, les pratiques actuelles vont vers le traitement de l'hydrosalpinx avant la prise en charge des patientes en FIV puisqu'il s'agit d'un facteur de risque de non implantation. (100) Aucune patiente ne présentait d'hydrosalpinx dans notre étude, la politique du centre étant le traitement des hydrosalpinx visibles en échographie avant la prise en charge des patientes en FIV. Une étude récente prospective canadienne, non publiée, présentée à la Fédération Française de l'étude

de la reproduction (FFER) en 2016 par Bouet et al, retrouvait également une prévalence augmentée d'endométrite chronique parmi des patientes présentant des hydrosalpinx uni ou bilatérales (8/25 patientes soit 32 %). (101)

Enfin, l'équipe de Mcqueen a évalué la prévalence de l'endométrite chronique parmi les patientes ayant des FCS et mort fœtal in-utero après 10 semaines d'aménorrhée.(31) Ils observaient une prévalence de 14 % dans une population de 57 patientes. La biopsie de l'endomètre ne fait pas partie actuellement du bilan classique de ces patientes, mais une cause infectieuse est systématiquement recherchée. Il y a très peu d'étude concernant cette population. Il serait peut-être intéressant, lors de la prise en charge en AMP de patientes ayant eu une mort fœtal in-utero, de rechercher une endométrite chronique.

Quelques études récentes se sont intéressées à l'étude du microbiote de l'endomètre. (102)(103) Ils montrent tout comme l'étude de Kitaya, qu'en cas de microbiote non *Lactobacillus* dominant (<90 %), les taux d'implantation, de grossesse évolutive et de naissance sont statiquement moins importants que pour les patientes ayant un microbiote *Lactobacillus* dominant (>90 %). Cette analyse est réalisable sur un fragment endométrial mais n'est actuellement pas proposée en routine. Il s'agit d'analyses génomiques sur certaines séquences précises permettant l'identification du germe. Ces analyses sont couteuses. Un dérèglement du microbiote semble être aussi à l'origine d'échecs d'implantation et de fausses-couches précoces.

## 7 Conclusion :

L'endométrite chronique est un diagnostic qui peut être difficile à mettre en évidence pour le clinicien. L'analyse histologique semble être un des meilleurs outils diagnostiques. L'hystérocopie ne pouvant l'exclure ou l'affirmer de manière formelle, la biopsie endométriale est donc inévitable. Son étiologie exacte reste encore floue devant l'absence de germe retrouvé sur de nombreux prélèvements. De ce fait, plusieurs auteurs ne recherchent pas la présence de bactéries.

L'endométrite chronique est une pathologie controversée au sein des équipes d'AMP. Cependant, la revue de la littérature ainsi que notre étude, semblent être en faveur d'une prévalence plus importante de cette pathologie parmi les couples suivis pour échecs répétés d'implantation et pour FCR. En effet, nous avons respectivement retrouvé 44,4 % et 42,3 % d'endométrite chronique dans ces deux populations. Nous n'avons pas pu montrer l'impact de l'endométrite chronique et de son traitement sur les taux de grossesse en raison du faible effectif de notre population. La littérature bien que divergente semble montrer une amélioration des chances de grossesse suite au traitement antibiotique. L'endométrite chronique pourrait être une possible étiologie qu'il ne faudrait pas négliger dans la prise en charge de ces patientes.

Par conséquent, il est primordial que la recherche d'endométrite chronique puisse être faite, afin qu'elle soit traitée et contrôlée rapidement, dans le but de ne pas retarder la prise en charge de ces couples, qui, pour la plupart, suivent un long et difficile parcours de prise en charge de l'infertilité.

Les recherches doivent donc être poursuivies à notre sens, concernant l'endométrite chronique. Il serait intéressant de continuer notre étude prospective afin de pouvoir conclure sur l'impact du traitement sur les taux de grossesse évolutive et surtout de naissance vivante. Nous pourrions également discuter de rechercher une endométrite chronique chez les patientes atteintes d'une endométriose quel que soit le stade de leur maladie ou chez celles ayant une pathologie tubaire d'origine infectieuse (hydrosalpinx). Enfin, des analyses bactériologiques plus poussées sur le microbiote endométrial des prélèvements porteurs d'une endométrite seraient également intéressantes.

## 8 Annexes :

### 8.1 Annexe 1 : Procédure du centre d'AMP :

	Entité d'application : Pôle gynécologie-Obstétrique et Reproduction	PR- PRM-12
	Emetteur : Centre d'AMP clinico-biologique	Ind : 1
PROCEDURE		Page : 1/5
<b>ENDOMÉTRITE CHRONIQUE EN CAS D'ECHEC DE FIV ET FCS A REPETITION</b>		

TABLEAU DES EVOLUTIONS		
INDICE	DATE D'APPLICATION	MOTIF
1	01/02/16	CREATION

Participants du groupe d'élaboration :  
 Dr Marie LAMBERT (CCA)  
 Camille FORGET (interne)

TABLEAU D'APPROBATION					
	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	VALIDATION (cadre supérieur)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	C. FORGET	M. LAMBERT		PR C. HOCKE	DR S. FRANTZ
Fonction :	INTERNE	CCA		PUPH	PH
Date :		le 11/2/2016			
Signature :					

	Entité d'application : Pôle gynécologie-Obstétrique et Reproduction	PR- PRM-12
	Emetteur : Centre d'AMP clinico-biologique	Ind : 1
PROCEDURE		Page : 2/5
<b>ENDOMÉTRITE CHRONIQUE EN CAS D'ECHEC DE FIV ET FCS A REPETITION</b>		

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>Objet.....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Domaine d'application.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Définition et abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>Documents de référence .....</b>	<b>3</b>
<b>6</b>	<b>Déroulement et descriptif.....</b>	<b>4</b>

	Entité d'application : Pôle gynécologie-Obstétrique et Reproduction	PR- PRM-12
	Emetteur : Centre d'AMP clinico-biologique	Ind : 1
PROCEDURE		Page : 3/5
<b>ENDOMÉTRITE CHRONIQUE EN CAS D'ÉCHEC DE FIV ET FCS A REPETITION</b>		

## **OBJET**

Cette procédure consiste à dépister et traiter une éventuelle endométrite chronique chez les patientes présentant des fausses-couches à répétition ou des échecs répétés d'implantation en Fécondation In-Vitro.

## **DOMAINE D'APPLICATION**

Centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux (service de gynécologie, obstétrique et assistance médicale à la procréation).

## **DEFINITION ET ABREVIATIONS**

L'endométrie chronique correspond à une inflammation de la cavité utérine dont l'étiologie est probablement infectieuse.

Elle est le plus souvent asymptomatique, mais peut parfois être responsable de métrorragies, de douleurs pelviennes, de leucorrhées anormales ou de dyspareunies.

Les fausses-couches à répétitions sont définies par un nombre de fausses couches consécutives supérieur à 2-3 (perte de grossesses avant 14 semaines d'aménorrhées).

Les échecs répétés d'implantation sont définis par l'absence de grossesse après 3 tentatives de Fécondation In Vitro avec transfert d'embryons frais ou après au moins 8 embryons transférés frais ou congelés.

FCS : Fausse-couche spontanée

FIV : Fécondation In Vitro

HSC : Hystéroskopie

SA : Semaine d'aménorrhée

## **DOCUMENTS DE REFERENCE**

Références bibliographiques

*Kitaya, Am J Reprod Immunol, 2016*

*Bouet et al, Fertil steril, 2015*

*Cicinelli et Al, Hum reprod, 2015*

*Pinto et al, Fertil Steril, 2015*

*Cicinelli et al, Reprod sci, 2014*

*Kasius al, Hum reprod, 2012*

*Kasius et al, Fertil Steril, 2011*

*Johnston-MacAnanny et al, Fertil Steril, 2010*

*Cicinelli, Gynecol Obstet Invest, 2009*

*Cicinelli, Fertil Steril, 2008*

	Entité d'application : Pôle gynécologie-Obstétrique et Reproduction	PR- PRM-12
	Emetteur : Centre d'AMP clinico-biologique	Ind : 1
PROCEDURE		Page : 4/5
<b>ENDOMÉTRITE CHRONIQUE EN CAS D'ÉCHEC DE FIV ET FCS A REPETITION</b>		

### DEROULEMENT ET DESCRIPTIF

#### • DEPISTAGE :

La littérature retrouve une prévalence plus importante d'endométrite chronique chez les femmes en échec répété d'implantation ou présentant des FCS à répétition. La mise en place d'une antibiothérapie améliorerait les taux de grossesses ; il apparaît donc nécessaire de dépister ces patientes.

Le dépistage de l'endométrite chronique est réalisé lors d'une hystéroscopie diagnostique, au bloc opératoire avec un hystéroscope souple.

Un aspect pétéchial et/ou polypoïde de la muqueuse endométriale sont évocateurs d'une endométrite chronique.

Un prélèvement histologique est systématiquement réalisé grâce à une pipelle de Cornier et envoyé en anatomopathologie afin de rechercher la présence de plasmocytes qui permettra de poser le diagnostic.

Une analyse immuno-histochimique (recherche des CD138) pourra être réalisée en l'absence de signes histologiques sur demande spécifique par l'interne Camille Forget auprès du Dr Marion Marty (anatomopathologiste du CHU à Haut-Lévêque).

Il est nécessaire d'envoyer dans un pot de formol les fragments d'endomètre. La case « biopsie de l'endomètre » est cochée sur le bon d'anatomopathologie en précisant le contexte (FCS à répétition ou échec de FIV) et la recherche d'endométrite.

Un prélèvement bactériologique est également à effectuer de manière systématique afin de rechercher la présence d'un germe et d'adapter au mieux l'antibiothérapie des patientes (germe communautaire, PCR gonocoque, mycoplasme et chlamydiae).

Un fragment de la biopsie est donc envoyé en bactériologie dans un tube UTM-RT transport medium de 3 ml (tube à bouchon rouge comportant un liquide rosé).

Il est nécessaire de préciser sur le bon de bactériologie la recherche d'une endométrite chronique ainsi que le contexte clinique.

Sur le recto, la case « prélèvement génital haut » devra être cochée. Au verso, il est nécessaire de cocher dans le tableau « Biologie moléculaire PCR » la case « biopsie-endomètre » ainsi que toute la ligne qui suit pour la recherche de *C. Trachomatis*, *N. Gonorrhoeae*, *M. Genitalum*, *Ureaplasma* et *M. Hominis* (case : BGCTB, BGMGB, BGUUB et BGMHB).

 <b>CHU</b> Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Pôle gynécologie-Obstétrique et Reproduction	PR- PRM-12
	Emetteur : Centre d'AMP clinico-biologique	Ind : 1
PROCEDURE		Page : 5/5
<b>ENDOMÉTRITE CHRONIQUE EN CAS D'ÉCHEC DE FIV ET FCS A REPETITION</b>		

- **TRAITEMENT :**

En présence d'endométrite chronique, une antibiothérapie sera mise en place pour une durée de **14 jours**.

En cas de :

1. Bactérie Gram Positif : Amoxicilline-Acide clavulanique (AUGMENTIN®) : 1g deux fois par jour
2. Bactérie Gram Négatif : Ofloxacine (OFLOCET®) 200 mg : deux comprimés matin et soir soit 4 cp par jour
3. Mycoplasme : Doxycycline (DOXY® 100) 100 mg deux fois par jour
4. Culture Négative : Amoxicilline-Acide clavulanique (AUGMENTIN®) 1g deux fois par jour + Doxycycline (DOXY® 100) 100 mg deux fois par jour.

- **CONTROLE**

Une hystérocopie de contrôle avec une nouvelle biopsie de l'endomètre est réalisée après le traitement afin de vérifier la disparition de l'endométrite chronique.

En cas de persistance, il sera nécessaire de réaliser un nouveau traitement par antibiotique.

Les contrôles seront poursuivis jusqu'à négativation des prélèvements.

On pourra réaliser jusqu'à trois lignes d'antibiothérapies.

- **MOYENS A DISPOSITION :**

Une ordonnance type est mise en place dans DxCare « HSC FCS-AR/ échec FIV » spécifiant les examens à réaliser lors de l'hystérocopie diagnostique ainsi que le numéro de téléphone pour la prise du rendez-vous par les patientes.

Le Dr Marie LAMBERT est préposée à réaliser ces hystérocopies le jeudi après-midi.

Un cahier de recueil est mis en place dans la salle 5 du bloc opératoire où sont réalisées les hystérocopies afin d'y reporter le nom de toutes les patientes ayant bénéficiées de cet examen (coller une étiquette).

## 8.2 Annexe 2 : Ordonnance utilisée pour l'étude :

GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN Service Gynécologie Obstétrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Conventionné N° 60-3937	
Pellegri N°FITNESS  330761360		

Bordeaux le mardi 11 juillet 2017

### **HYSTEROSCOPIE DIAGNOSTIQUE** **Avec biopsie de l'endomètre et prélèvement bactériologique endométrial**

- Fausses couches à répétition
- Echec d'implantation en FIV

*Appeler le secrétariat de l'ambulatoire au 05 56 79 98 81, dès le 1<sup>er</sup> jour des règles et prendre rendez-vous avec le Dr LAMBERT un jeudi après-midi.*

*L'examen sera réalisé en 1<sup>ère</sup> partie du cycle.*

#### **CONSIGNES :**

- Arriver 15 minutes avant et faire des étiquettes et présentez-vous au rez de chaussée du Centre Aliénor d'Aquitaine dans la salle d'attente AMP.
- Prévoir 2 comprimés de Spasfon si douleur après l'examen et une serviette hygiénique.

|

Ordonnance rédigée par le Docteur

## 9 Références :

1. CNGOF, Collège de National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale - Volume 2007 publié le 12.12.2007 Endomètre et implantation : l'endométrite existe-t-elle en infertilité ? [Internet]. Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2007\\_GM\\_097\\_belaisch.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_097_belaisch.pdf)
2. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* déc 2016;43(4):185-92.
3. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DMDS, Eijkemans RJC, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* déc 2011;96(6):1451-6.
4. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. janv 2016;75(1):13-22.
5. Poli A, Michel T, Thérésine M, Andrès E, Hentges F, Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. *Immunology.* avr 2009;126(4):458-65.
6. Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. mars 2016;75(3):388-401.
7. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev.* févr 2005;26(1):44-62.
8. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. mai 2009;61(5):322-9.
9. de Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, Epiney M, Brioschi PA. Contractility of the nonpregnant uterus: the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2001;943:172-84.
10. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* avr 2015;103(4):1049-52.
11. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2013;170(1):152-6.
12. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. nov 2011;66(5):410-5.

13. CNGOF, Collège de National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique publié le 10 décembre 2010 Recommandation pour la pratique clinique : la prise en du couple infertile [Internet]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_INFERTILITE\\_2010.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_INFERTILITE_2010.pdf)
14. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. févr 2014;28(2):151-61.
15. Féghali J, Bakar J, Mayenga JM, Ségard L, Hamou J, Driguez P, et al. [Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. févr 2003;31(2):127-31.
16. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 2005;20(5):1386-9.
17. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. août 2010;89(8):1061-5.
18. Bouet P-E, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch I-J, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. janv 2016;105(1):106-10.
19. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(4):205-10.
20. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. juin 2014;289(6):1363-9.
21. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol*. janv 2010;41(1):33-7.
22. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DMDS, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod Oxf Engl*. janv 2012;27(1):153-8.
23. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. mars 2008;89(3):677-84.

24. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Tinelli R, Saliani N, Resta L, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108-15.
25. Vicetti Miguel RD, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract.* 15 nov 2011;207(11):680-5.
26. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 2001;14(9):877-9.
27. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* sept 2004;128(9):1000-3.
28. Chen Y-Q, Fang R-L, Luo Y-N, Luo C-Q. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health.* 2016;16(1):60.
29. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* févr 2010;93(2):437-41.
30. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, Funabiki M, Hayashi T, Nakamura Y. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2012;27(12):3474-80.
31. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* avr 2014;101(4):1026-30.
32. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. ESHRE PGD Consortium « Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS) ». *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2005;20(1):35-48.
33. Rinehart J. Recurrent implantation failure: definition. *J Assist Reprod Genet.* 3 août 2007;24(7):284-7.
34. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril.* mai 2012;97(5):1039-43.

35. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 13 juin 2017;
36. Doody KM, Langley MT, Marek DE, Nackley AC, Doody KJ. Morbid obesity adversely impacts outcomes with IVF. *Fertil Steril.* 1 sept 2003;80:160.
37. Ryley DA, Bayer SR, Eaton J, Zimon A, Klipstein S, Reindollar R. Influence of body mass index (BMI) on the outcome of 6,827 IVF cycles. *Fertil Steril.* 1 sept 2004;82:S38-9.
38. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2011;26(9):2525-31.
39. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* oct 1998;70(4):687-91.
40. Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. *Fertil Steril.* mai 2012;97(5):1033-8.
41. Katz E, Akman MA, Damewood MD, García JE. Deleterious effect of the presence of hydrosalpinx on implantation and pregnancy rates with in vitro fertilization. *Fertil Steril.* juill 1996;66(1):122-5.
42. Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod Oxf Engl.* août 1993;8(8):1312-5.
43. Azem F, Many A, Ben Ami I, Yovel I, Amit A, Lessing JB, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2004;19(2):368-70.
44. Implantation Failure, Etiology, Diagnosis and Treatment IJIFM International Journal of Infertility and Fetal Medicine, Vol. 2, No. 1 1 Implantation Failure, Etiology, Diagnosis and Treatment [Internet]. Disponible sur: [http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=991&Type=FREE&TYP=TOP&N=\\_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=86&isPDF=YES](http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=991&Type=FREE&TYP=TOP&N=_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=86&isPDF=YES)
45. Raziell A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* sept 2002;78(3):515-9.
46. Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus « clinical touch » for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2010;(1):CD006107.

47. Demiroglu A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod Biomed Online*. mai 2004;8(5):590-4.
48. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr 2015;30(2):323-30.
49. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BWJ. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 janv 2010;(1):CD002125.
50. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Schechtman E, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. nov 2010;94(6):2030-6.
51. Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hammel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril*. nov 1997;68(5):927-30.
52. de Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 2005;20(5):1324-32.
53. Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama T, Goto T, Oka C. GnRH antagonist improved blastocyst quality and pregnancy outcome after multiple failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH agonist protocol. *J Assist Reprod Genet*. sept 2004;21(9):317-22.
54. Kadoch I-J. [Natural cycle IVF (nIVF) in women with implantation failure]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2004;33(1 Pt 2):S33-35.
55. Balaban B, Yakin K, Alatas C, Oktem O, Isiklar A, Urman B. Clinical outcome of intracytoplasmic injection of spermatozoa morphologically selected under high magnification: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. mai 2011;22(5):472-6.
56. Spandorfer SD, Pascal P, Parks J, Clark R, Veeck L, Davis OK, et al. Autologous endometrial coculture in patients with IVF failure: outcome of the first 1,030 cases. *J Reprod Med*. juin 2004;49(6):463-7.
57. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Velilla E, Walmsley R, Sadowy S, et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online*. août 2003;7(1):91-7.
58. Obruca A, Strohmer H, Sakkas D, Menezo Y, Kogosowski A, Barak Y, et al. Use of lasers in assisted fertilization and hatching. *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 1994;9(9):1723-6.

59. Kanyo K, Zeke J, Kriston R, Szücs Z, Cseh S, Somoskoi B, et al. The impact of laser-assisted hatching on the outcome of frozen human embryo transfer cycles. *Zygote Camb Engl.* oct 2016;24(5):742-7.
60. CNGOF, Collège de National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique. Les pertes de grossesses (texte court) [Internet]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF\\_2014\\_pertes\\_grossesse.pdf](http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_pertes_grossesse.pdf)
61. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol.* août 2003;189(2):397-400.
62. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* août 2002;78(2):179-90.
63. Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, Subtil D, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* décembre 2014;43(10):812-41.
64. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2011;158(2):220-4.
65. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2004;19(7):1644-6.
66. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res.* juin 2016;6(2):79-83.
67. Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril.* août 2000;74(2):335-7.
68. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, et al. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 juin 2011;(6):CD008576.
69. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 1 mars 2010;93(4):1234-43.

70. Legendre G, Gicquel M, Lejeune V, Iraola E, Deffieux X, Séjourné N, et al. Psychologie et perte de grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2 déc 2014;43(10):908-17
71. Kumar S. Occupational, environmental and lifestyle factors associated with spontaneous abortion. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* oct 2011;18(10):915-30.
72. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KBJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 16 juill 2005;331(7509):137-41.
73. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1699-707.
74. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* oct 2011;17(5):605-19.
75. Wang Y, Lin X, Wu Q, Zhao M, Xian S, Lin D, et al. Thrombophilia Markers in Patients with Recurrent Early Miscarriage. *Clin Lab.* 2015;61(11):1787-94.
76. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 1 mars 2011;95(3):1156-8.
77. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* avr 2011;155(2):217-20.
78. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* mai 2014;21(5):640-7.
79. Gindler J, Li Z, Berry RJ, Zheng J, Correa A, Sun X, et al. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet Lond Engl.* 8 sept 2001;358(9284):796-800.
80. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA, Ho RC-M. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2010;49(2):281-8.
81. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med.* 17 juill 1997;337(3):148-53.

82. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 9 mai 2011;342:d2616.
83. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. août 1998;70(2):246-52.
84. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 oct 2013;(10):CD003511.
85. Quéré I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Marès P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertil Steril*. avr 2001;75(4):823-5.
86. Reznikoff-Etiévant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low Vitamin B(12) level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10 sept 2002;104(2):156-9.
87. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. janv 2000;73(1):1-14.
88. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc*. déc 2004;18(12):1782-4.
89. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 juill 2014;(7):CD004734.
90. Budak E, Garrido N, Soares SR, Melo MAB, Meseguer M, Pellicer A, et al. Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril*. août 2007;88(2):342-9.
91. « Diagnosis of endométrial biopsies and curettings – A practical approach, 2nd edition » ; M.T. Mazur, R.J. Kurman, Spri.
92. INED Institut national d'études démographiques. Le délai pour concevoir un enfant. [Internet]. Disponible sur:  
[http://www.ined.fr/fichier/s\\_rubrique/248/delai\\_conception\\_2010.fr.pdf](http://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/248/delai_conception_2010.fr.pdf)
93. Troude P, Guibert J, Bouyer J, de La Rochebrochard E, DAIFI Group. Medical factors associated with early IVF discontinuation. *Reprod Biomed Online*. mars 2014;28(3):321-9.
94. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. oct 2015;104(4):927-31.

95. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PloS One*. 2014;9(2):e88354.
96. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 14 juin 2017;
97. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr 2009;24(2):325-32.
98. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, et al. *Escherichia coli* contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril*. déc 2010;94(7):2860-2863.e1-3.
99. Copperman AB, Wells V, Luna M, Kalir T, Sandler B, Mukherjee T. Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. *Fertil Steril*. oct 2006;86(4):972-6.
100. CNGOF, Collège de National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait de mises à jour en gynécologie médicale Volume 2007 publié le 12/12/2007 Hydrosalpinx et AMP [Internet]. Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/d\\_livres/2007\\_GM\\_111\\_antoine.pdf](http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_111_antoine.pdf)
101. FFER, Fédération Française d'Etude de la Reproduction Devrait-on rechercher une endométrite chronique chez les patientes porteuses d'hydrosalpinx avant une prise en charge en FIV ? [Internet]. Disponible sur : [http://www.ffer-paris2016.com/docs/livre\\_des\\_resumes\\_ffer2016.pdf?v=20160913](http://www.ffer-paris2016.com/docs/livre_des_resumes_ffer2016.pdf?v=20160913)
102. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2016;215(6):684-703.
103. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. juill 2017;108(1):32-9.

## 10 Serment d'HIPPOCRATE :

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les parents des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.