



HAL
open science

Quand et comment diagnostiquer l'endométrite chronique : étude rétrospective dans le service d'Assistance Médicale à la Procréation du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes évaluant la performance diagnostique de l'hystéroscopie souple et les facteurs présumés prédictifs de cette pathologie

Jessica Fragai

► **To cite this version:**

Jessica Fragai. Quand et comment diagnostiquer l'endométrite chronique : étude rétrospective dans le service d'Assistance Médicale à la Procréation du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes évaluant la performance diagnostique de l'hystéroscopie souple et les facteurs présumés prédictifs de cette pathologie. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02319230

HAL Id: dumas-02319230

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02319230v1>

Submitted on 17 Oct 2019

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**QUAND ET COMMENT DIAGNOSTIQUER L'ENDOMÉTRITE
CHRONIQUE :**
**Étude rétrospective dans le service d'Assistance Médicale à la Procréation
du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes évaluant la
performance diagnostique de l'hystérocopie souple et les facteurs
présumés prédictifs de cette pathologie**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Par **Jessica FRAGAI**, [Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble le 14 octobre 2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Présidente du jury : Madame le Professeur **Pascale HOFFMANN**, gynécologue obstétricien

Membres :

Madame le Professeur **Séverine VALMARY-DEGANO**, anatomopathologiste

Monsieur le Professeur **Olivier CHABRE**, endocrinologue

Madame le Docteur **Camille DUNAND-FAURE**, gynécologue obstétricien, directrice de thèse

Madame le Docteur **Aurore GUENIFFEY**, gynécologue obstétricien

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Madame le Professeur Pascale Hoffmann, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse, merci pour votre soutien envers moi et la gynécologie médicale en général.

Madame le Professeur Séverine Valmary-Degano, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, votre point de vue nous apportera beaucoup.

Monsieur le professeur Olivier Chabre, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci également pour ce semestre en endocrinologie où j'ai beaucoup appris.

Madame le Docteur Camille Dunand-Faure, merci de m'avoir formée depuis mon premier semestre d'internat jusqu'à être ma directrice de thèse.

Madame le Docteur Aurore Gueniffey, merci de faire partie de mon jury, merci pour ton aide sur ce travail de thèse.

Merci à toutes les personnes qui m'ont accueillie et formée durant mon internat : l'équipe de **gynécologie-obstétrique du CHU-GA**, d'**oncologie de l'institut Daniel Hollard**, d'**endocrinologie-diabétologie du CHU-GA**, de **gynécologie-obstétrique de la clinique Mutualiste de Grenoble**, d'**AMP du CHU-GA**. Un remerciement plus particulier aux Docteurs **Françoise Perriaux** et **Martine Pollak** et leur super secrétaire **Emmanuelle** de m'avoir si bien accueillie dans votre cabinet, je n'oublierai jamais tous vos précieux conseils. Au Docteur **Beryl Marry-Rodot** pour m'avoir accueillie dans la gynécologie médicale à Grenoble, pour m'avoir formée, et à notre future collaboration avec le Dr **Patrick Pham-Trong**. Un remerciement tout particulier à l'équipe de **gynécologie-obstétrique de Voiron** pour m'avoir accueillie 2 fois en tant qu'interne et 2 fois en tant que patiente pour la naissance de mes enfants. Je n'en garde que de bons souvenirs.

Merci à mes co-internes de gynécologie médicale, à **Laura**, la première à me rejoindre et à sa détermination à faire de notre formation une bonne formation. À **Florence**, à **Juliette**, et à tous les autres qui vont suivre.

Merci aussi à tous mes **co-internes** que j'ai connus en stage de gynéco ou ailleurs, avec parfois de belles amitiés qui, je l'espère, perdureront.

Merci à mes amis :

Isa, mon amie d'enfance, mon amie de toujours et pour toujours, je t'aime comme une sœur. À ton homme qui n'aurait jamais parié s'asseoir à la table d'honneur de Thibault Scheiber et à votre merveilleuse petite **Auxana**.

Clem mon amie depuis le stage P2, à tous nos souvenirs d'externat et d'internat, à ton mari qui prend si bien soin de toi, à **Paul** mon filleul que j'adore et qui me donne des bonbons et à votre toute nouvelle petite **Clarice**.

Jessica, Mylène, Nath et Aurore, rencontre lors d'un voyage scolaire en Espagne et toujours autant d'amour. Mais aussi **Bobis, Jean-Seb, Maélia** et **Tom**.

Anne Nanounette, ton mari et votre si belle petite **Andrea**.

Marine, à nos souvenirs d'externat, à tes si bons petits plats et pour m'avoir si gentiment accueillie de nombreuses fois chez toi.

Hervé, Rachel, Amélie, Flo, Anaïs, Oliv', Vaness', Mawc, Anne-laure et **Nico** merci de m'avoir accueillie dans votre bande de copains, vous êtes géniaux. À tous vos supers loulous aussi ! Un merci particulier à Amélie, marraine de Théodore, on fait partie de la même famille maintenant !

Merci à ma famille :

À **ma mère**, merci pour ton amour inconditionnel, merci de m'avoir toujours soutenue depuis mon enfance jusque dans mes projets professionnels et personnels. Tu m'es d'une grande inspiration.

À **Gilles** qui a rencontré une femme et qui a non seulement accepté le lot qui allait avec, mais qui a aussi pris à cœur de nous aimer et de nous élever comme ses propres enfants.

À **Randy**, mon frère et super parrain, à **Marie** qui était faite pour toi et à votre merveilleuse petite **Rafaèle** !

À **Paul**, mon frère et super parrain aussi, continue à profiter de la vie comme tu le fais. Au numéro 78.

À **Danielle**, j'espère que tu peindras autant les ongles de Léonie que tu as peint les miens. Une grande pensée pour **Maurice**.

À **Dominique et Gigi**, je n'aurais pu trouver une belle famille plus gentille et accueillante. Et bien sûr à Tata/marraine **Poupoule** ! À tonton **Jean-Yves**, on apprécie d'avoir un bon pâtissier pour les dimanches en famille !!

Et pour finir, un immense merci

À **Théodore et Léonie**, vous m'avez gradée au rôle de mère, le plus beau rôle de ma vie, vous lui donnez tout son sens. Je vous aime au-delà du possible.

À **Thibault**, merci pour ton soutien depuis le début, merci de me supporter au quotidien, merci de m'aimer comme tu le fais, merci de m'avoir offert nos deux merveilleux enfants et d'être un si bon papa. Je t'aime pour toujours.

Sommaire

Résumé	10
Introduction	14
Matériels et méthodes	24
Méthodologie générale	24
Population étudiée	24
Procédure de diagnostic et traitement de l'endométrite chronique	25
Recueil de données	28
Analyses statistiques	29
Résultats	30
Caractéristiques de la population étudiée, et comparaison avec la population contrôle	30
Hystérocopie souple dans le diagnostic d'endométrite chronique	33
Facteurs présumés prédictifs de l'endométrite chronique	36
Autres diagnostics posés en hystérocopie	37
Discussion	39
Place de l'hystérocopie souple dans le diagnostic d'endométrite chronique	39
Place de l'analyse anatomopathologique par biopsie d'endomètre	42
Facteurs présumés prédictifs d'endométrite chronique	44
Limites de l'étude	48
Conclusion	50
Bibliographie	52

RÉSUMÉ

L'endométrite chronique est un facteur limitant l'implantation embryonnaire. Le gold standard pour son diagnostic est l'analyse anatomopathologique d'une biopsie d'endomètre. L'objectif de l'étude était d'évaluer de la performance diagnostique des signes cliniques visuels détectés lors de l'hystérocopie pour le diagnostic d'endométrite chronique dans notre centre. L'objectif secondaire était de déterminer s'il existe des facteurs prédictifs d'endométrite chronique, afin de mieux cibler la population nécessitant une recherche de cette pathologie.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle dans le service d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHU-GA). Nous avons inclus toutes les femmes en cours de prise en charge pour infertilité dans le service d'AMP du CHU-GA et dont une hystérocopie souple diagnostique avait été programmée entre le 1er mai 2017 et le 30 avril 2018. Au total, 282 patientes ont été incluses, représentant une population particulière de par ses antécédents. Une hystérocopie souple était réalisée par un des médecins du service, le diagnostic d'endométrite chronique était suspecté lorsque les signes suivants étaient retrouvés : œdème du stroma, hyperhémie focale ou diffuse plus ou moins associée à un piqueté blanchâtre, et/ou présence de micro-polypes. À la fin de la procédure, le médecin réalisait une biopsie d'endomètre qui était envoyée pour analyse anatomopathologique avec immuno-histo-chimie anti-CD38. Le diagnostic d'endométrite chronique n'était retenu que lorsque des plasmocytes étaient retrouvés dans le stroma endométrial (gold standard).

Dans notre population, l'hystérocopie souple présentait pour l'endométrite chronique une sensibilité de 58.14%, une spécificité de 54.01%, une valeur prédictive positive de 54.35% et une valeur prédictive négative de 59.68 %. Dans 29% des cas, l'hystérocopie nous a permis

de retrouver d'autres anomalies qui, dans plus de 70% des cas, n'étaient pas suspectées. Seuls l'âge et le tabac ont été retrouvés comme facteurs présumés prédictifs de l'endométrite chronique dans notre population. Les femmes atteintes avaient en moyenne 37 ans alors que celles non atteintes avaient en moyenne 35 ans ($p < 0.05$). Les patientes n'ayant jamais fumé présentaient une endométrite chronique dans 44% des cas, celles fumant ou ayant fumé en étaient atteinte dans 59% des cas (les fumeuses dans 62% des cas, celles sevrées dans 55% des cas), (RR 1.32 $p = 0.040$).

En conclusion, l'hystérocopie présente un intérêt dans le diagnostic d'endométrite chronique ; son principal avantage est la visualisation globale de la cavité utérine. Elle permet également de retrouver d'autres anomalies, le plus souvent non suspectées. Une évaluation supplémentaire des facteurs présumés prédictifs dans la population infertile pourrait permettre une meilleure prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de l'endométrite chronique. Sa place dans la prise en charge médicale de l'infertilité n'est pas encore définie, de même que son traitement type, et les éventuels avantages à son traitement.

SUMMARY

Chronic endometritis (CE) is a factor limiting the embryonic implantation. The gold standard to its diagnosis is the anatomopathologic analysis of an endometrial biopsy. The purpose of this study was to evaluate the diagnostic performance of visual clinical signs detected by hysteroscopy for the CE diagnosis in our hospital. The secondary purpose was to establish the existence of CE predictive factors.

We led a retrospective, monocentric, observational study in the Medically-Assisted Procreation (MAP) service of the Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHU-GA). We included every women being cared for infertility in the CHU-GA MAP service for whom a diagnostic hysteroscopy had been planned between 1st May 2017 and 30th April 2018. 282 women were included and wererepresenting a specific population by its medical history. A hysteroscopy was performed and the CE diagnosis was suspected when one or serveral of the following elements were found : stromal edema, focal or diffuse hyperemia and/or micropolyps. At the end of process, the doctor was performing an endometrial biopsy sent for anatomopathological analysis with CD-138 immunohistochemistry. The CE diagnosis was defined by detection of plasma cells in the endometrial stroma (gold standard).

In our study population, the hysteroscopy sensitivity was 58.14%, the specificity was 54.01%, the positive predictive value was 54.35%, and the negative predictive value was 59.68%. In 29% of cases, hysteroscopy allowed us to find other anomalies which, in 70% of cases, were not suspected. Age and tobacco were found as the only predictive factors of CE in our study population. Women with CE were 37 on average, while those without CE were 35 ($p<0.05$). Women who had never smoked were diagnosed with CE in 44% of cases, while smokers or former smokers were diagnosed in 59% of cases (smokers : 62%, former smokers 55%), (RR : 1.32 $p=0.04$).

In conclusion, hysteroscopy is interesting in the CE diagnosis ; its main benefit is a global visualisation of the womb cavity. It also allows to find other anomalies frequently unsuspected. An extra evaluation of predictive factors in the infertile population would allow a better preventive, diagnostic and therapeutic care of the CE whose position and treatment in the medical care of infertility are not defined yet.

INTRODUCTION

L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'infertilité par l'absence de grossesse après plus de 12 mois de rapports sexuels réguliers sans contraception. Cette situation va concerner 10 à 15% des couples. La cause de leur infertilité est identifiée dans 85 % des cas (cause féminine : 35%, cause masculine : 30%, cause mixte : 20%), mais 15 % des infertilités restent d'origine indéterminée.

Une partie des couples infertiles pris en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) aura recours à la technique de Fécondation In Vitro (FIV). La première naissance vivante issue d'une FIV remonte à 1978. En 2015, selon l'Agence de la Biomédecine, la moyenne nationale française du taux de réussite par FIV (élaboré à partir du taux d'accouchement issu de transfert d'embryons frais rapporté au nombre de ponctions) n'est que de 20,5%.

L'étape de l'implantation embryonnaire, processus interactif grâce auquel l'embryon au stade blastocyste adhère puis envahit la muqueuse utérine, est un axe majeur de recherche car c'est une des étapes limitantes de la FIV (1) (2). Cet axe a deux versants complémentaires : la qualité embryonnaire d'un côté, et la réceptivité endométriale de l'autre.

Le rôle de la qualité de l'embryon transféré dans les chances de grossesse n'est plus à démontrer (3). L'évaluation et l'amélioration de la réceptivité endométriale est un champ de recherche plus récent.

L'endométrite chronique (EC), définie par un état inflammatoire chronique de l'endomètre avec infiltration de plasmocytes dans son stroma, semble rendre l'endomètre moins réceptif à l'embryon (4). En effet, l'inflammation joue un rôle pivot dans la réceptivité endométriale et

une variation des cellules immunocompétentes dans l'endomètre peut avoir un effet négatif sur l'invasion du trophoblaste et l'implantation (5) par le biais, par exemple, d'une augmentation des cytokines pro apoptotiques (6).

La physiopathologie de l'EC reste incertaine. L'infection pourrait en être responsable (5) (7) (8) en créant un micro-environnement local aberrant (9). Les études récentes décrivent l'utérus comme un compartiment non stérile et cette colonisation bactérienne intra-utérine normale, aussi appelée microbiome, pourrait moduler les cellules immunes nécessaires pour l'implantation (10). Une population bactérienne, différente du microbiome utérin, pourrait déséquilibrer la balance entre les micro-organismes et la réponse anti-inflammatoire de l'hôte (5) et ainsi perturber l'implantation. Les bactéries endo-utérines les plus fréquemment associées à l'EC sont les bactéries communes (*Escherichia Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, etc) puis les mycoplasmes, et plus particulièrement *Ureaplasma urealyticum* (7) (11) (12).

Chen et al ont montré que les patientes présentant une EC avaient un taux de grossesse (après FIV ou insémination artificielle) inférieur à celles ne présentant pas d'endométrite chronique (7,7% vs 31,3% $p = 0,017$) (13). Au-delà de l'implantation embryonnaire, l'EC augmenterait le risque de fausses couches avec significativement plus d'EC chez les patientes présentant des fausses couches répétées (14), et d'accouchements prématurés (6).

Cliniquement, il est très difficile d'évoquer un diagnostic d'EC. En effet, les patientes sont le plus souvent pauci- voire asymptomatiques. Les signes cliniques qui peuvent être retrouvés sont, de plus, non spécifiques : métrorragies atypiques, ménorragies, douleurs pelviennes, leucorrhées (13) (15) (16) (17) ; et s'ils sont présents, ils ne sont pas corrélés à l'intensité de l'EC (18).

La prévalence de l'EC dans la population générale (patientes fertiles et infertiles confondues) varie dans la littérature de 0,2 à 66% (1) (7) (15) (19) (20) avec une prévalence moyenne d'environ 10% (5) dans la population infertile. Les chiffres sont également très variables dans les situations d'échecs répétés d'implantation (de 13 à 66%) (11) (21) et parmi les patientes présentant des fausses couches répétées (9,3 à 67,6%) (14) (22). Lorsqu'on la recherche dans la sous-population de patientes à infertilité dite inexplicée, la prévalence monte à 55,7 % (23).

Le diagnostic repose sur la biopsie d'endomètre et sur son analyse en anatomopathologie. En effet, la recherche locale de bactéries s'est révélée décevante (16). Les germes retrouvés au niveau des voies génitales basses ne correspondent pas forcément à ceux retrouvés au niveau de l'endomètre avec un taux de correspondance retrouvé à 32,6% (7). De plus, la recherche de germe peut se révéler négative même en présence d'une EC (7) (24).

Le diagnostic repose donc sur la réalisation de la biopsie d'endomètre. L'analyse anatomopathologique est délicate (16). La définition la plus retrouvée est la présence de plasmocytes dans le stroma endométrial, en histologie classique et/ou en immunohistochimie (IHC) avec immunomarquage anti CD-138/Syndecan-1 dont plusieurs études ont montré l'intérêt, voire la supériorité (13) (25) (26) (27) (28) (29). Voir figures 1, 2 et 3.

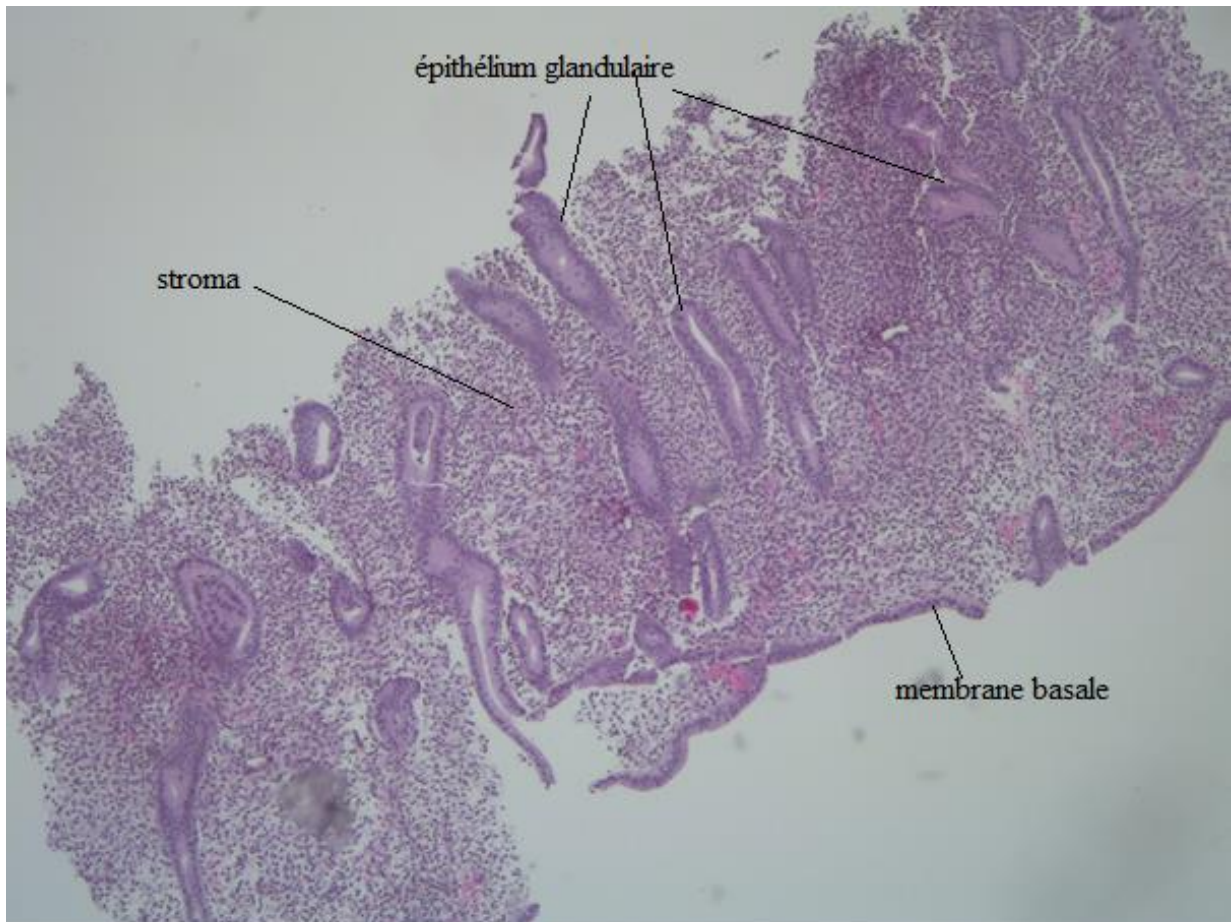


Figure 1 : endomètre normal en phase proliférative. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.

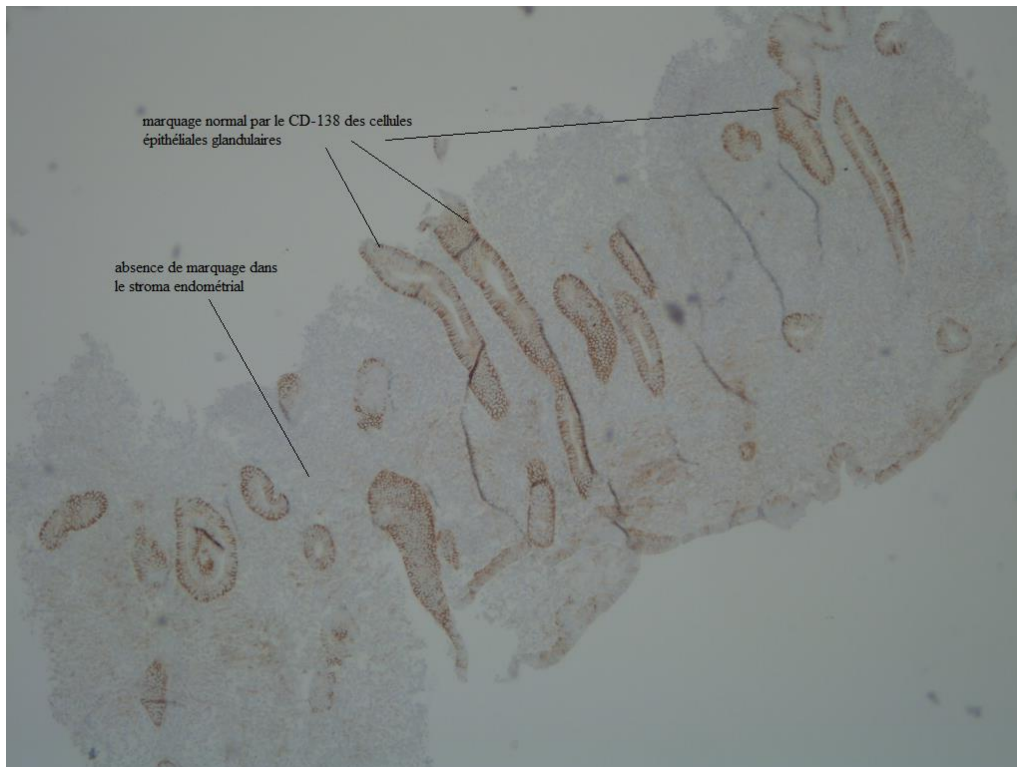
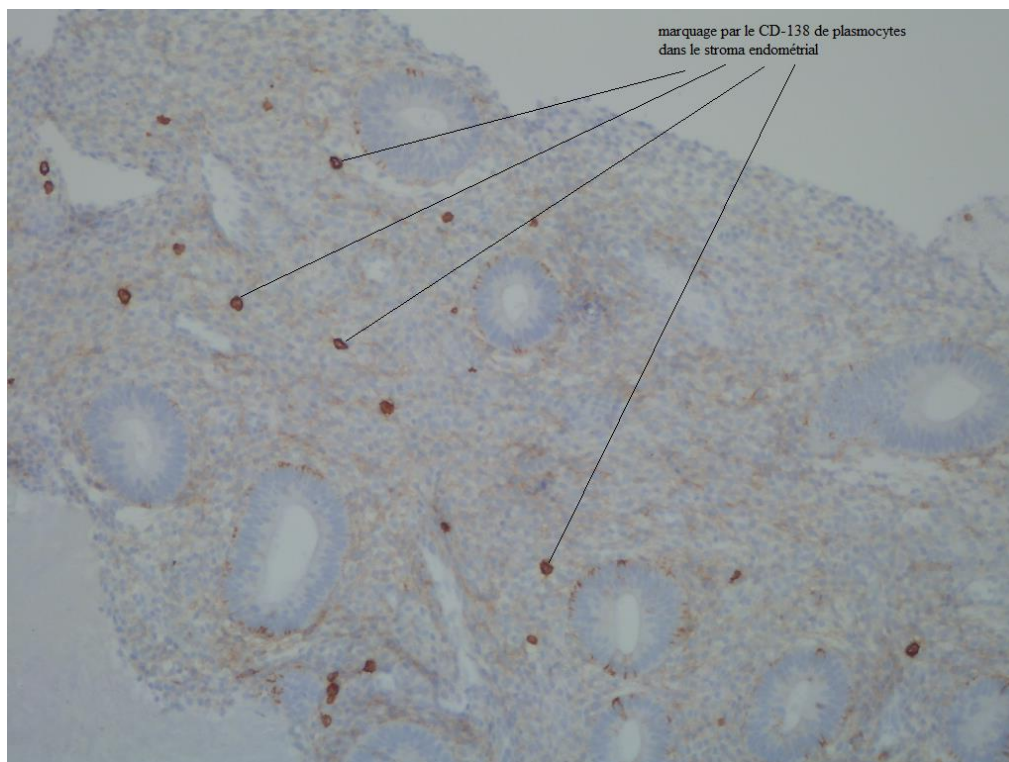


Figure 2 : endomètre normal en immunohistochimie avec immunomarquage CD-138.



**Figure 3 : endométrite chronique en immunohistochimie avec immunomarquage CD-138 :
présence de plasmocytes dans le stroma endométrial.**

Le traitement de l'EC est basé sur la présomption d'une origine infectieuse bactérienne. Il fait le plus souvent appel à une antibiothérapie probabiliste. Quand une recherche bactériologique a été réalisée, l'antibiothérapie peut alors être adaptée aux bactéries retrouvées. Parfois, un traitement anti-inflammatoire est associé. Les principaux schémas thérapeutiques proposés dans la littérature sont résumés dans le tableau 1. En cas de persistance de l'endométrite après un premier traitement, une répétition de celui-ci ou un changement de schéma thérapeutique est proposé.

Auteur	Année	Traitement	Traitement en cas d'échec
Cicinelli (23)	2017	Traitement antibiotique approprié en fonction de la culture endométriale, administré en phase folliculaire du cycle	Traitement répété jusqu'à 3 cycles
Kitaya (30)	2017	Doxycycline 100 mg 2/jour 14 jours	Metronidazole 250 mg 2/jour + Ciprofloxacine 200 mg 2/jour 14 jours
Bouet (31)	2016	Doxycycline 100 mg 2/jour 14 jours	Metronidazole 500 mg 2/jour + Moxifloxacine 400 mg 2/jour 14 jours
Cicinelli (11)	2015	Traitement en fonction du germe retrouvé : - Bacille gram négatif (BGN) : ciprofloxacine 500 mg 2/jour 10 jours - Bacille gram positif (BGP) : Amoxicilline + acide clavulanique 1G 2/jour 8 jours - Mycoplasme et Ureaplasma Urealiticum (UU) : Josamycine 1G 2/ jour 12 jours - Culture négative : Ceftriaxone 250 mg monodose + Doxycycline 100 mg 2/jour 14 jours + Metronidazole 500 mg 2/jour 14 jours	Traitement répété au maximum 3 fois
McQueen (32)	2015	Doxycycline 100 mg 2/jour 14 à 21 jours	
McQueen (33)	2014	Ofloxacine 400 mg 2/jour et Metronidazole 500 mg 2/jour 14 jours ou Doxycycline ou Doxycycline + Metronidazole ou Ciprofloxacine + Metronidazole	
Yang (34)	2014	Levofloxacine 0,5 G / jour + Metronidazole 1 G / jour 14 jours	
Cicinelli (12)	2014	Traitement en fonction du germe retrouvé : - BGN : Ciprofloxacine 500 mg 2/jour 10 jours - BGP : Amoxicilline + acide clavulanique 1G 2/jour 8 jours - Mycoplasme et UU : Josamicine 1G 2/ jour 12 jours ou Minocycline 100 2/jour 12 jours - Culture négative : Ceftriaxone 250 mg monodose + Doxycycline 100 mg 2/jour 14 jours + Metronidazole 500 mg 2/jour 14 jours	Traitement répété au maximum 3 fois
Kasius (19)	2011	Ofloxacine 400 mg/jour 5 jours + traitement du partenaire	
Johnston-MacAnanny (35)	2010	Doxycycline 100 mg 2/jour 14 jours	Ciprofloxacine + Metronidazole 14 jours
Flavio (21)	2003	Doxycycline 100 mg 2/jour 14 jours	
Féghali (36)	2002	Au moins 15 jours de Doxycycline ou de Roxythromycine	

Tableau 1 : Résumé des différents traitements antibiotiques de l'endométrite chronique

L'efficacité du traitement antibiotique sur l'EC est importante : de 71,8 à 100% de disparition de l'EC après une à deux lignes de traitement antibiotique (23) (30) (32) (33) (35) (37). Certains auteurs observent une augmentation des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes chez les patientes qui ont été traitées efficacement (11) (12) (23) (30) (33). Néanmoins, d'autres études ne parviennent pas à démontrer une amélioration clinique significative de ces taux après traitement (35).

L'apport principal de l'hystérocopie souple est de voir toute la cavité à la différence d'un prélèvement endométrial qui ne permet d'analyser qu'une petite partie de l'endomètre avec, de ce fait, un risque de faux négatif (34). Les signes à l'hystérocopie en faveur d'une EC sont un œdème du stroma, une hyperhémie focale ou diffuse qui peut être associée à un piqueté blanchâtre (aspect en fraise), et/ou la présence de micro-polypes. Voir figures 4 et 5.

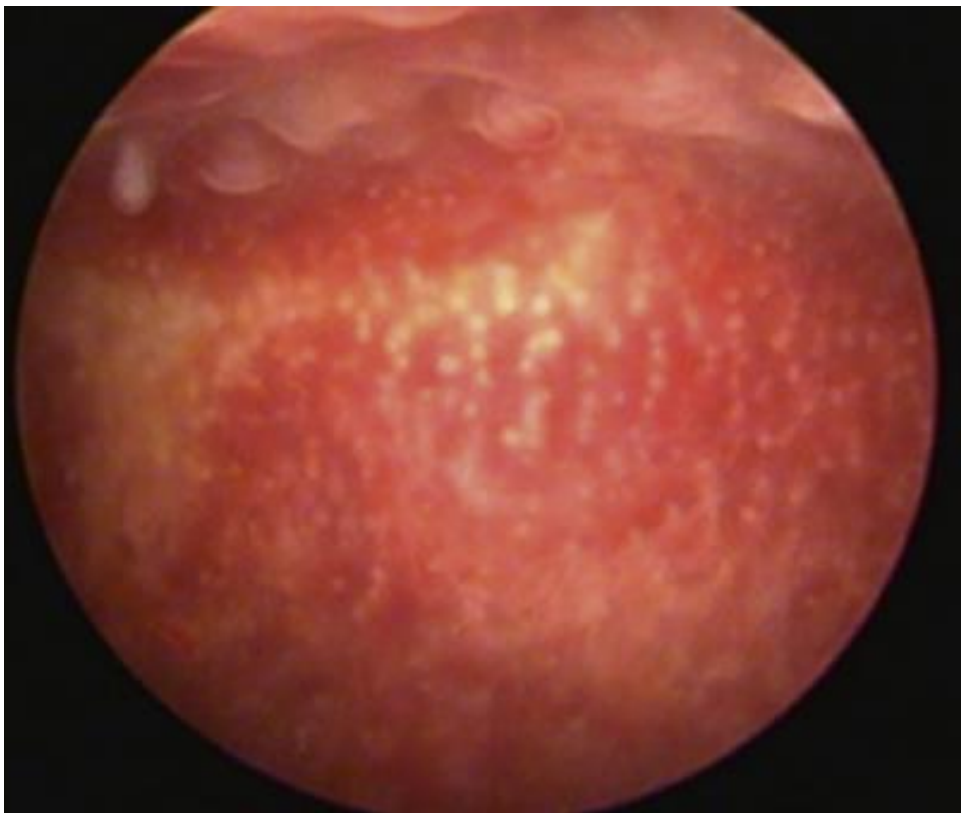


Figure 4 : Aspect d'endométrite chronique en hystérocopie (aspect en « fraise ») image de Bouet. Fertility and Sterility 2016

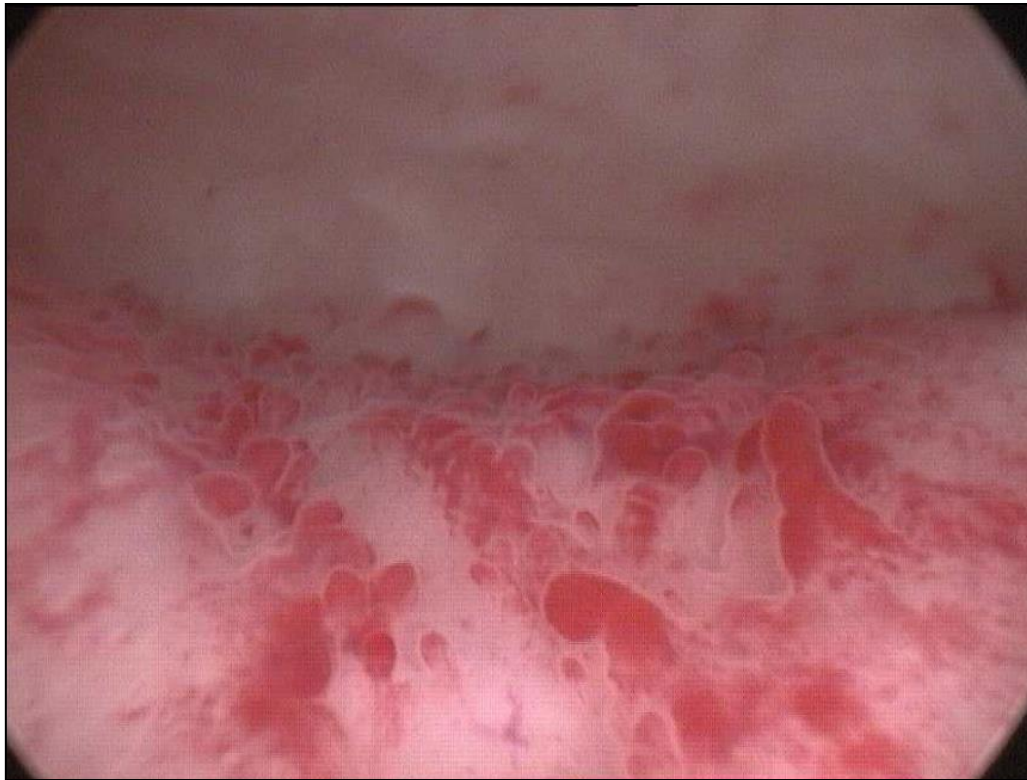


Figure 5 : Aspect d'endométrite chronique en hystérocopie (micropolypes) image de Kumar Journal of Minimally Invasive Gynecology 2017

La performance diagnostique de l'hystérocopie pour la recherche d'EC reste assez variable selon les études (14) (31) (34) (38) (39) (40). Elle semble tout de même avoir une bonne valeur prédictive négative. À l'inverse, la détection de micro-polypes suggère fortement l'existence d'une inflammation endométriale (39). Par ailleurs, en dehors d'une suspicion d'anomalie intra-cavitaire (myome sous-muqueux, polype, septum, synéchie, endométrite chronique, rétention), l'hystérocopie n'est actuellement pas recommandée en première intention avant FIV (41). Cependant, elle permet de retrouver des anomalies non suspectées au préalable dans 11% à 50% des cas avant une première FIV (42).

Par ailleurs, les données de la littérature sont peu nombreuses concernant les facteurs prédictifs d'EC. Seules quelques études ont isolé certains facteurs de risque indépendants d'EC qui devraient conduire à sa recherche avant technique de FIV. Il s'agit essentiellement

des antécédents obstétricaux comme la multiparité (15) ou l'interruption volontaire de grossesse chirurgicale (13) (36) et des antécédents gynécologiques comme l'obstruction tubaire (13) ou les salpingites (43). Il existe une association forte entre endométriose et EC (44) (45).

L'objectif de cette étude était d'évaluer nos pratiques sur la prise en charge de l'endométrite chronique au sein de l'équipe d'AMP du CHU Grenoble-Alpes. Nous souhaitons évaluer plus particulièrement la performance diagnostique des signes cliniques visuels détectés lors de l'hystéroscopie pour le diagnostic d'endométrite chronique dans notre centre. L'objectif secondaire était de déterminer s'il existe des facteurs prédictifs d'endométrite chronique, afin de mieux cibler la population nécessitant une recherche de cette pathologie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle concernant les hystérosopies souples réalisées entre mai 2017 et avril 2018, dans le service d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHU-GA).

Population étudiée

Nous avons inclus toutes les femmes en cours de prise en charge pour infertilité dans le service d'AMP du CHU-GA pour lesquelles une hystérosopie souple diagnostique a été programmée entre le 1er mai 2017 et le 30 avril 2018.

Les indications d'hystérosopies étaient :

- recherche d'endométrite chronique pour : échecs répétés d'implantation, antécédent d'endométrite chronique, antécédent d'infection génitale haute ou de sérologie chlamydia positive, antécédent d'endométriose, antécédent obstétrical ou à titre systématique avant certaines procédures spécifiques (avant accueil d'embryon, avant Diagnostic Pré-Implantatoire, avant don d'ovocyte).
- recherche d'une autre anomalie endocavitaire : suspicion de polype, de myome ou de synéchie, anomalie d'aspect ou d'épaisseur de l'endomètre, suspicion d'isthmocèle de cicatrice de césarienne.

Procédure de diagnostic et traitement de l'endométrite chronique

1. Opérateurs

L'hystérocopie souple avec biopsie de l'endomètre était réalisée par cinq médecins du service d'AMP du CHU-GA, spécialisés en AMP et formés en hystérocopie souple.

2. Hystérocopie diagnostique

Examen réalisé en salle de consultation, sans anesthésie, pendant la phase folliculaire du cycle (entre J6 et J12). Introduction d'un hystéroscope Olympus HYF type XP de 3mm de diamètre. Après distension de la cavité utérine par une infusion pressurisée de sérum physiologique (NaCl0,9%), examen du défilé cervical puis de la cavité utérine avec recherche des signes d'endométrite chronique suivants : œdème du stroma, hyperhémie focale ou diffuse plus ou moins associée à un piqueté blanchâtre, et/ou présence de micro-polypes.

En cas de sténose infranchissable du col en hystérocopie souple, la patiente était adressée à un des chirurgiens gynécologues du CHU-GA pour réalisation d'une hystérocopie diagnostique rigide, sous anesthésie générale.

3. Biopsie d'endomètre

Biopsie de l'endomètre au décours de l'hystérocopie par aspiration de fragments à l'aide d'un cathéter de transfert embryonnaire de type Eliocath et d'une seringue de 10cc. Conservation dans du liquide AFA et envoi immédiat en analyse histologique.

4. Anatomopathologie

Analyse anatomopathologique et immunohistochimique de l'ensemble des prélèvements au CHU-GA.

L'analyse comportait en premier lieu un examen histologique standard avec une coloration à l'Hématoxyline Eosine (HE), puis était complétée par une analyse immunohistochimique avec le marqueur CD-138.

L'endométrite chronique était définie par la présence de plasmocytes au sein du stroma endométrial.

L'examen permettait également de définir si la prolifération de l'endomètre était en phase par rapport à la date des dernières règles et du cycle, et de vérifier qu'il n'y avait pas d'autre anomalie à la biopsie.

5. Traitement

Le traitement était introduit soit directement après l'hystérocopie en cas de signes macroscopiques d'endométrite chronique (le traitement était alors poursuivi même si celle-ci n'était pas confirmée en anatomopathologie), soit après un résultat positif en anatomopathologie même si l'endomètre paraissait normal à l'hystérocopie.

Il n'était pas fait de façon systématique de prélèvement d'endomètre pour analyse bactériologique dans notre centre. L'antibiothérapie était donc probabiliste à large spectre afin de cibler les germes les plus fréquents décrits dans l'introduction.

Deux schémas thérapeutiques étaient prescrits en fonction du choix de l'opérateur et du temps restant avant la mise en œuvre de la technique d'AMP prévue. Les deux schémas sont résumés dans les figures 6 et 7.

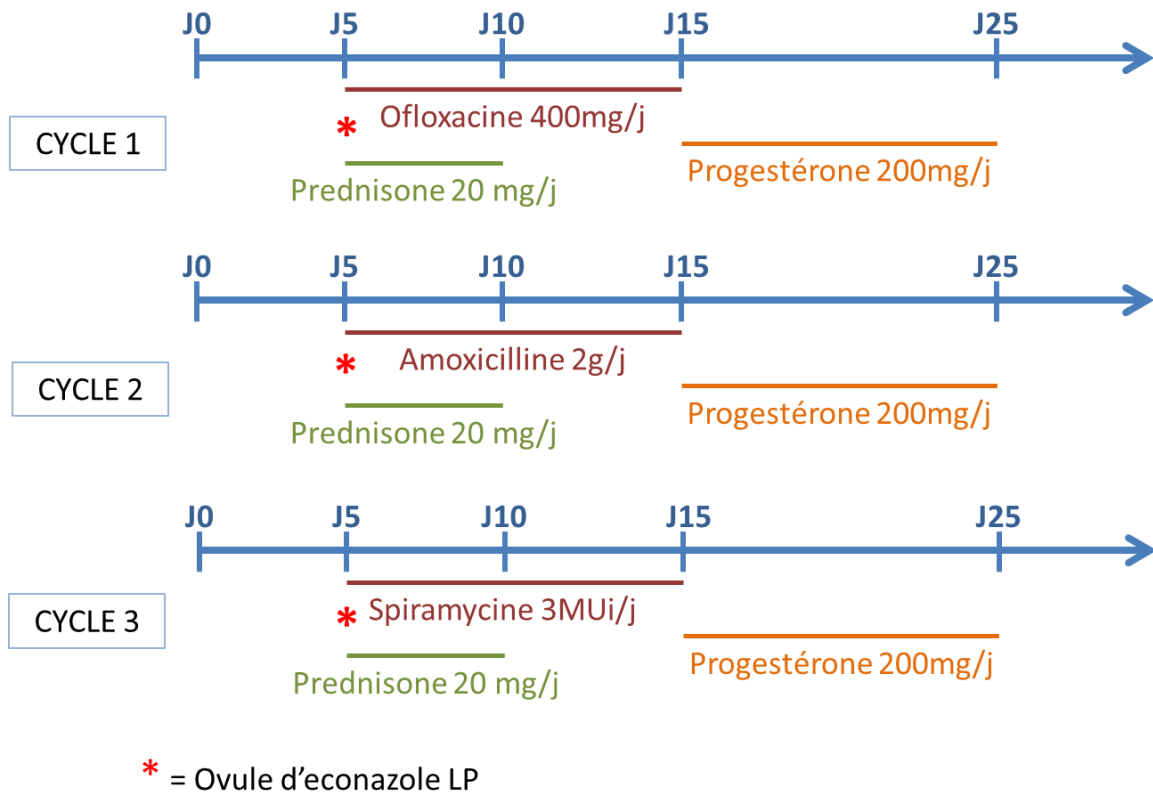


Figure 6 : schéma du traitement dit « long »

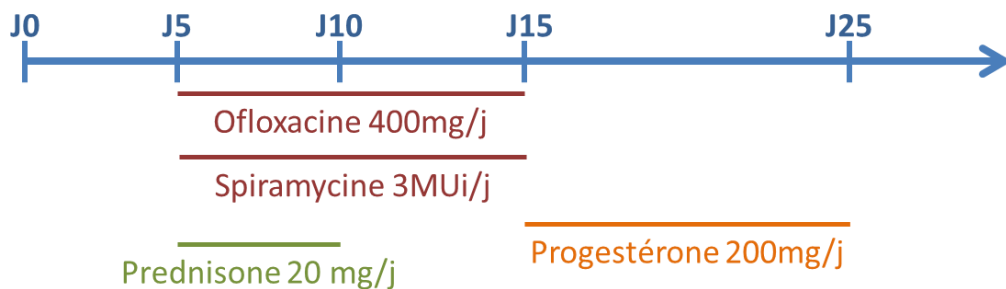


Figure 7 : schéma du traitement dit « court »

Le traitement pouvait être adapté, par exemple en cas d'allergie connue à l'un des médicaments. Le conjoint n'était pas traité. Il n'y avait pas de contrôle de l'efficacité du traitement par une nouvelle hystérocopie ou biopsie d'endomètre.

Recueil de données

Les données étaient collectées à partir des dossiers informatisés du centre d'AMP du CHU-GA. Elles étaient extraites du logiciel Medifirst.

Les données recueillies concernant la patiente étaient :

- l'âge,
- l'indice de masse corporelle (IMC),
- le tabagisme,
- la gestité définie par le nombre de grossesses,
- la parité définie par le nombre d'accouchements à partir du terme de viabilité soit 22 semaines d'aménorrhée,
- les antécédents de fausse-couche définie par l'interruption précoce de la grossesse avant 22 semaines d'aménorrhée,
- les antécédents de curetage,
- les antécédents de césarienne,
- les antécédents d'infection génitale haute,
- les antécédents d'hydrosalpinx,
- l'antécédent d'endométriose,
- les antécédents de chirurgie gynécologique,
- le statut de la sérologie Chlamydiae trochomatis,
- le statut du bilan auto-immun si celui-ci avait été réalisé,
- le type (primaire ou secondaire) et la cause (masculine, féminine, mixte, idiopathique) de l'infertilité,
- les données de l'hystéroscopie : l'indication, l'opérateur, l'aspect de la cavité en faveur ou non de l'endométrite chronique et/ou d'un éventuel autre diagnostic,
- le résultat anatomopathologique de la biopsie d'endomètre.

Notre population étant déjà pré-sélectionnée sur des facteurs que nous présumons prédictifs d'endométrite chronique et afin de mieux analyser nos résultats, les caractéristiques de notre population ont été comparées avec celles d'une population infertile contrôle chez qui l'hystérocopie était réalisée de façon systématique avant une première FIV sur la même période. Il s'agit des patientes suivies en AMP au sein du Centre Hospitalier (CH) de Chambéry qui est un des sites périphériques du centre d'AMP du CHU-GA.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient comparées en utilisant un test de Student. Les variables qualitatives étaient comparées en utilisant le test de Pearson Chi². Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population étudiée et comparaison avec la population contrôle :

282 patientes ont bénéficié d'une hystéroscopie souple dans un contexte d'infertilité, au sein du service d'AMP du CHU-GA entre le 1er mai 2017 et le 30 avril 2018. 180 patientes-contrôle ont bénéficié d'une hystéroscopie à titre systématique avant une première FIV au sein du service d'AMP du CH de Chambéry.

Dans notre population, les patientes avaient en moyenne 36.8 ans et présentaient un IMC de 24,6. Il s'agissait d'une infertilité secondaire de couple dans 65.25% des cas, majoritairement de cause féminine pure (52.48% des cas). Ceci est détaillé dans le tableau 2.

Les caractéristiques de la population ont été comparées avec la population contrôle. On note une différence statistiquement significative ($p < 0.05$) sur l'âge, la gestité, la parité, le taux de fausse couche, les antécédents de chirurgie gynécologique, le statut de la sérologie Chlamydiae trachomatis. Il n'y avait pas de différence sur l'IMC, le tabagisme, l'antécédent d'endométriose et la cause d'infertilité. Ceci est résumé dans le tableau 2

		Population contrôle (N=180)	
Âge en années ☐			
Moyenne (min-max)	36.8 (16 - 47)		33.6 (24-43)
IMC			
Moyenne (min-max)	24.6 (15.6 - 41.2)		23.82 (17.65-39.46)
Tabac		- Non fumeuses (N) 71.48% (198) - Anciennes fumeuses (N) 16.61% (46) - Fumeuses (N) 11.91% (33) - Données manquantes (N) : 5	68.10% (111) 17.18% (28) 14.72% (24) 17
Gestité ☐		- G0 (N) 24.47% (69) - G1-G3 (N) 63.12 % (178) - >G3 (N) 12.41 % (35)	45% (81) 52.78% (95) 2.22% (4)
Parité ☐		- P0 (N) 53.19% (150) - P1-P3 (N) 46.10% (130) - > P3 (N) 0.71% (2)	65% (117) 35% (63) 0
ATCD de fausse couche ☐		- 0 (N) 52.13% (147) - 1-2 (N) 37.94% (107) - >2 (N) 9.93% (28)	71.11% (128) 25% (45) 3.89 % (7)
ATCD de curetage		- Oui (N) 24% (60) - Non (N) 76% (190) - Données manquantes (N) 32	
ATCD de césarienne		- Oui (N) 16.37% (46) - Non (N) 83.63% (235) - Données manquantes (N) 1	
ATCD d'IGH		(N) 5.67% (16)	
ATCD d'hydrosalpinx		(N) 4.26% (12)	
ATCD d'endométriose		(N) 19.86% (56)	24.44% (44)
ATCD de chirurgie gynécologique ☐		(N) 20.57% (58)	10.56% (19)
Sérologie Chlamydiae trachomatis ☐		- Positive (N) 13.45% (32) - Négative(N) 86.55% (206)	7.22% (13)

	- Données manquantes (N)	44	
Bilan auto-immun	- Positif (N)	32% (48)	
	- Données manquantes (N)	132	
Type d'infertilité	- Primaire de couple	34,75%	
	- Secondaire de couple	65,25%	
	- Primaire chez la femme	24,47%	
	- Secondaire chez la femme	75,53%	
Cause d'infertilité	- masculine (N)	19,15% (54)	11.11% (20)
	- féminine (N)	52,48% (148)	58.33% (105)
	- mixte (N)	13,12% (37)	10.56% (19)
	- indéterminée (N)	9,22% (26)	20% (36)
	- autre * (N)	6,03% (17)	

α différence statistiquement significative entre la population étudiée et la population contrôle

* prise en charge dans le service d'AMP dans le cadre du diagnostic préimplantatoire

IMC : indice de masse corporelle

G : gestité

P : parité

Tableau 2 : Caractéristiques de la population et comparaison avec une population contrôle

Les indications ayant motivé les hystérosopies sont résumées dans le tableau 3.

Indication principale de l'hystérocopie	- ATCD de fausse couche ou d'interruption de grossesse	44,33%
	- échec de technique d'AMP	18,80%
	- systématique avant technique d'AMP	14,54%
	- ATCD de césarienne	13,12%
	- ATCD utérin *	9,93%
	- ATCD d'endométrite chronique	6,03%
	- ATCD d'IGH confirmée ou suspectée	2,84%
	- ATCD d'endométriose	1,77%
	- autre**	1,42%
	- ATCD d'hydrosalpinx	0,71%

* myome, polype, synéchie, anomalie de l'endomètre, cavité anormale, saignements anormaux

* *dans le cadre d'un bilan d'infertilité, de façon systématique

ATCD : antécédent

IGH : infection génitale haute

AMP : assistance médicale à la procréation

Tableau 3 : indication principale de l'hystérocopie

Hystérocopie souple dans le diagnostic d'endométrite chronique :

Sur les 266 hystérosopies au cours desquelles une biopsie d'endomètre a pu être faite et analysée, 51.5% ont permis de retrouver des stigmates anatomopathologiques d'endométrite chronique, cf figure 8.

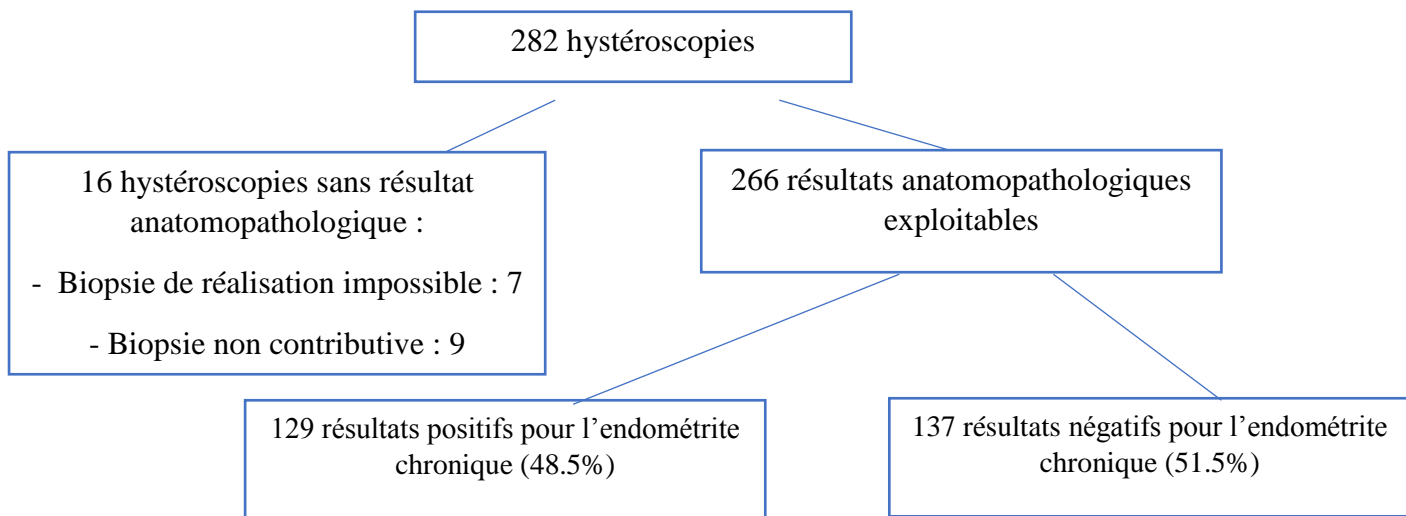


Figure 8 : résultats des biopsies d'endomètres dans la population du CHU-GA

L'évaluation de l'hystérocopie souple dans notre population, comparée au gold standard qui est l'analyse anatomopathologique, retrouve une sensibilité de 58.14%, une spécificité de 54.01%, une valeur prédictive positive de 54.35% et une valeur prédictive négative de 59.68 %. La courbe ROC est représentée en figure 9.

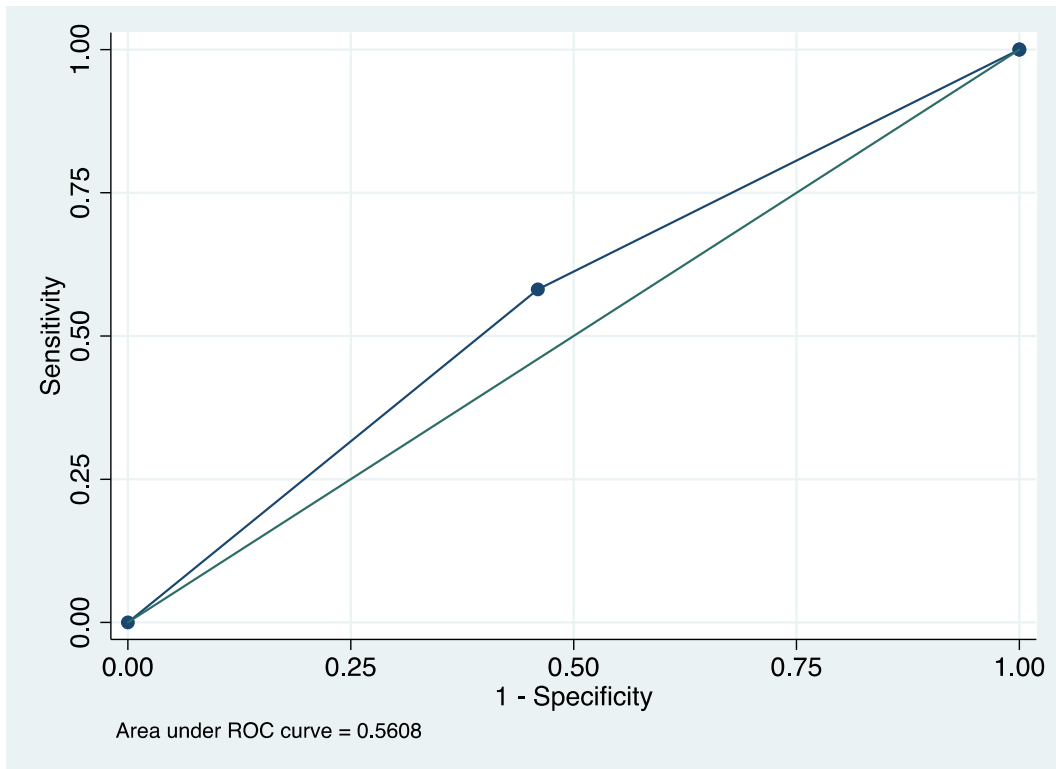


Figure 9 : Courbe ROC de l'hystérocopie dans l'endométrite chronique en fonction du gold standard : l'analyse anatomopathologique

Les résultats étaient concordants dans 56.02% des cas, il y avait 23.68% de faux positifs et 20.30% de faux négatifs.

Le résumé des caractéristiques de l'hystérocopie en fonction des opérateurs est établi dans le tableau 4. Parmi les cinq opérateurs, la sensibilité variait entre 41.67% et 87.5%, la spécificité entre 35.9% et 83.33%, la valeur prédictive positive entre 41.16% et 76.92% et la valeur prédictive négative entre 51.72% et 66.67 %.

Opérateur	Nombre d'hystérosopies	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
1	15	87,5	/	50	/
2	91	43,59	53,85	41,46	56
3	78	82,05	35,9	56,14	66,67
4	33	43,75	76,47	63,63	59,09
5	42	41,67	83,33	76,92	51,72
Total	266	58,14	54,01	54,35	59,68

Tableau 4 : caractéristiques de l'hystérocopie dans l'endométrite chronique en fonction des opérateurs

Facteurs présumés prédictifs d'endométrite chronique :

Seuls l'âge et le tabac ont été retrouvés comme facteurs présumés prédictifs de l'endométrite chronique dans notre population.

Les femmes atteintes avaient en moyenne 37 ans alors que celles non atteintes avaient en moyenne 35 ans $p < 0.05$.

Les patientes n'ayant jamais fumé présentaient une endométrite chronique dans 44% des cas, celles fumeuses ou ayant fumé en étaient atteintes dans 59% des cas (les fumeuses dans 62% des cas, celles sevrées dans 55% des cas), RR 1.32 $p = 0.040$.

Le résumé de la recherche de facteurs prédictifs est présenté dans le tableau 5.

	Odds Ratio Risk Ratio	p	Commentaires
Age		<0.05	Moyenne d'âge EC - : 35 ans Moyenne d'âge EC + : 37 ans
IMC		NS	IMC moyen EC - et EC + : 24.6
Tabac	1.32	0.040	Fumeuses ou anciennes fumeuses 59% d'EC + Non fumeuses 44% d'EC +
Tabac		0.011	Non fumeuses 44% d'EC + Fumeuses : 62% d'EC + Anciennes fumeuses : 55% d'EC +
Gestité		NS	De G0 à G11
Parité		NS	De P0 à P4
ATCD de fausse-couche		NS	De 0 à 7 fausses-couches
ATCD de curetage		NS	
ATCD de césarienne		NS	De 0 à 4 césariennes
ATCD d'IGH	0.92	NS	
ATCD d'hydrosalpinx	1.07	NS	
ATCD d'endométriose	1.04	NS	
ATCD de chirurgie gynécologique	1.7	NS	
Sérologie Chlamydiae trachomatis positive	1.4	NS	
Bilan auto-immun positif	0.8	NS	

EC- : patiente non atteinte d'endométrite chronique

EC+ : patiente atteinte d'endométrite chronique

IMC : indice de masse corporelle

NS : non significatif, c'est-à-dire supérieur à 0.05

G : gestité

P : parité

ATCD : antécédent

IGH : infection génitale haute

Tableau 5 : Résumé des facteurs présumés prédictifs d'endométrite chronique

Autres diagnostics posés en hystérocopie :

L'hystérocopie nous a permis de rechercher l'endométrite chronique mais également, dans 29% des cas, elle nous a permis de retrouver d'autres anomalies. Dans plus de 70% des cas celles-ci n'étaient pas prévisibles avant l'hystérocopie.

Elles pouvaient être :

- une anomalie du col comme une sténose, une béance, un trajet cervical tortueux,
- une anomalie de la forme de l'utérus comme un utérus unicorne, bicorne, une cloison, un fond arqué,
- une anomalie intracavitaire comme des myomes, des polypes, des synéchies,
- une anomalie de l'endomètre comme une atrophie, un épaissement, un retard ou une avance par rapport au cycle,
- un aspect d'adénomyose,
- une isthmocèle,
- un résidu trophoblastique.

Parmi les 24 hystéroscopies dont l'indication était uniquement une anomalie utérine connue ou suspectée, la biopsie d'endomètre a permis le diagnostic de 9 endométrites chroniques.

DISCUSSION

Place de l'hystérocopie souple dans le diagnostic d'endométrite chronique :

Tout d'abord, il est intéressant de discuter l'intérêt de l'hystérocopie dans la population infertile en générale. L'hystérocopie n'est pas un examen recommandé en première intention dans le bilan d'infertilité ; par ailleurs il n'est pas obligatoire de le réaliser avant une première FIV si le contexte n'est pas évocateur d'une anomalie utérine. Les indications d'hystérocopie chez les femmes infertiles sont la suspicion d'une anomalie intracavitaire comme un fibrome sous-muqueux, un polype, un septum, une synéchie, une endométrite chronique, une rétention (41). L'hystérocopie souple reste cependant un examen peu invasif, désagréable mais peu douloureux, simple, rapide, peu coûteux (tarifié à l'acte en France 69.20 euros) et pouvant être réalisé en consultation (sans anesthésie). Elle permet une vision directe du canal cervical, de la cavité utérine et des ostia tubaires.

En 2004, Rosa e Silva *et al.* ont réalisé une étude chez des patientes adressées pour aide médicale à la procréation et ayant bénéficié d'une hystérocopie. Parmi les patientes asymptomatiques et ayant une échographie normale, seulement 5% présentaient une anomalie à l'hystérocopie. Parmi les patientes dont l'échographie était normale, seulement 10% avaient une hystérocopie anormale et uniquement 5,1% d'entre elles nécessitaient un traitement. Ils concluaient donc que l'hystérocopie devrait être réservée aux patientes symptomatiques ou dont l'échographie est anormale (46).

A contrario, dans une autre étude, en 2002, Feghali *et al* ont montré que 45% des hystérocopies étaient pathologiques quand elles étaient réalisées de façon systématique avant le premier cycle de stimulation chez des couples ayant une indication de FIV-ICSI pour

infertilité masculine isolée ou associée, ou pour absence de fécondation en FIV classique. Les pathologies pouvaient être : une endométrite, des polypes, des myomes, une muqueuse dystrophique, une adénomyose, des synéchies, une pathologie du canal cervical. Si le traitement des anomalies avait été effectué, le taux de grossesse était identique au groupe de patientes sans anomalie à l'hystérocopie (29 et 27%). Ils concluaient que l'hystérocopie systématique avant FIV permet de diagnostiquer des anomalies non suspectées et d'augmenter le taux de grossesse (36).

Par ailleurs, en 2013, Mayenga *et al.* concluaient à un effet bénéfique d'une hystérocopie préalable sur les résultats en FIV, et ceci quel que soit le résultat de l'hystérocopie. Cet impact positif repose sur le traitement des causes retrouvées, sur la connaissance parfaite du trajet cervical (transfert plus facile), et sur la connaissance de la taille de la cavité. Il existe également un probable effet bénéfique du microtraumatisme endométrial lors de la procédure (création d'une réaction pseudo-inflammatoire et libération de cytokines et de facteurs de croissance qui pourraient améliorer l'implantation) (42).

Dans notre étude, les hystérocopies n'étaient pas réalisées de façon systématique dans la population infertile mais sur une population préalablement sélectionnée. Elles nous ont permis de retrouver une endométrite chronique à l'anatomopathologie dans 48.5% des cas. Ceci correspond aux données de la littérature, qui décrit une prévalence de l'endométrite chronique variant entre 0.2% et 66% (1) (7) (15) (19) (20) en fonction des populations étudiées. 29% des hystérocopies réalisées présentaient autre anomalie ; dans plus de 70% des cas, celle-ci n'était pas prévisible avant l'hystérocopie. Ceci a permis une prise en charge adaptée de ces anomalies optimisant la prise en charge ultérieure.

Dans notre population, l'hystérocopie souple présentait pour le diagnostic d'endométrite chronique une sensibilité de 58.14%, une spécificité de 54.01%, une valeur prédictive positive

de 54.35%, et une valeur prédictive négative de 59.68 %, le gold standard étant l'analyse anatomopathologique.

Cela correspond aux données retrouvées dans la littérature ; en effet selon les études, la sensibilité se situe entre 16,7 % et 98,4%, la spécificité entre 56,23% et 99,9%, la VPP entre 25% et 98,4%, la VPN entre 57.5% et 98,8 %. Ces données sont résumées dans le tableau 6.

Auteurs	Année	Population	Sensibilité	Spécificité	Valeur Prédictive Positive	Valeur Prédictive Négative
Bouet (31)	2016	Fausses-couches répétées et échecs répétés d'implantation	40 %	80 %	35 %	83 %
Chen (38)	2016	Synéchies intra utérines	79.3 %	84.9 %	74.2 %	88.2 %
Yang (34)	2014	Echecs répétés d'implantation	35.2 %	67.5 %	45.6 %	57.5 %
Zolghadri (14)	2011	Fausses-couches à répétition inexplicées	98.4 %	56.23 %	63.5 %	97.82 %
Cicinelli (39)	2005	Patientes avec indication d'hystérocopie	91.8 %	92.9 %	63.9 %	98.8%
Polisseni (40)	2003	Patientes infertiles	16.7 %	93.2 %	25 %	89.1 %
Etude	2018	Patientes infertiles avec indication d'hystérocopie	58.14 %	54.01 %	54.35 %	59.68 %

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques de l'hystérocopie souple dans le diagnostic de l'endométrite chronique par rapport à l'analyse anatomopathologique

Ces divergences ainsi que celles de la prévalence de l'endométrite chronique selon les études pourraient plaider pour le caractère subjectif du diagnostic hystérocopique d'endométrite chronique (1).

Nous avons donc relevé les caractéristiques en fonction des opérateurs de notre centre. Parmi les cinq opérateurs, la sensibilité variait entre 41.67% et 87.5%, la spécificité entre 35.9% et 83.33%, la valeur prédictive positive entre 41.16% et 76.92% et la valeur prédictive négative entre 51.72% et 66.67 %.

Ces discordances révèlent le caractère subjectif de l'interprétation des images. Par ailleurs, l'expérience et la formation à l'interprétation des images jouent très probablement un rôle pouvant expliquer les discordances entre les études, notamment avec des équipes entraînées ayant une grande expérience de l'hystérocopie et de l'endomérite chronique.

Dans la littérature, la présence de micropolypes semble être significativement associée avec une inflammation de l'endomètre. Une étude a été réalisée par Cicinelli *et al.* en 2005 chez des patientes adressées en hystérocopie. Les micropolypes étaient toujours associés à un ou des autres signes d'endomérite chronique comme un œdème du stroma, un épaissement de l'endomètre ou une hyperhémie périglandulaire. Quand des micropolypes étaient vus en hystérocopie, il y avait une endomérite chronique à l'histologie dans 93.7 % des cas.

Les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, et valeur prédictive négative de la présence de micropolypes pour le diagnostic d'endomérite chronique confirmée histologiquement étaient de 54%, 99%, 94% et 89% respectivement (47).

Place de l'analyse anatomopathologique par biopsie d'endomètre :

L'hystérocopie est donc intéressante pour le diagnostic d'endomérite chronique mais ne paraît pas suffisante. L'analyse anatomopathologique via la biopsie d'endomètre reste donc indispensable dans ce contexte. La limite principale de la biopsie d'endomètre est la possibilité d'avoir un échantillonnage inadéquat de la cavité utérine entraînant alors un faux négatif. D'où l'intérêt de la coupler à l'hystérocopie dont l'un des principaux intérêts est de

voir la cavité utérine dans son intégralité et donc d'orienter la biopsie.

L'analyse anatomopathologique reste actuellement le gold standard pour le diagnostic d'endométrite chronique par la recherche de plasmocytes au sein du stroma endométrial. Cette recherche est réalisée en coloration standard à l'Hématoxyline Eosine puis elle est, dans l'idéal, complétée par une analyse immunohistochimique avec le marqueur CD-138 ; celui-ci apparaît supérieur dans la recherche de plasmocytes. (13) (25) (26) (27) (28) (29).

L'analyse anatomopathologique présente également ses limites. Il peut y avoir, par exemple, une coloration inadéquate des tissus. La localisation des plasmocytes peut aussi être difficile de par leur ressemblance avec les cellules du stroma fibreux. L'expérience des observateurs et la phase du cycle jouent également un rôle (4) (48). Cette dernière pourrait influencer sur le diagnostic ; en effet, même si ceci n'est pas le cas dans toutes les études (15), une prévalence plus haute a parfois été retrouvée en phase proliférative par rapport à une analyse en phase sécrétoire (8) (17). Concernant le CD-138, il existe également des faux positifs par confusion avec les cellules épithéliales endométriales. L'utilisation combinée de l'immunohistochimie et de la coloration nucléique conventionnelle permet d'éviter une mauvaise interprétation (8).

L'analyse anatomopathologique peut également être mise à mal par l'absence de définition stricte de l'endométrite chronique, par exemple sur le nombre minimal de plasmocyte par champ. De plus, la signification clinique de la présence de quelques plasmocytes reste peu connue.

Dans la plupart des études, l'endométrite chronique est définie comme « la présence de plasmocytes dans le stroma endométrial ».

Cependant, d'autres définitions (29) ont été retrouvées dans la littérature comme :

- Au moins un plasmocyte par champ (47)
- Au moins un plasmocyte par champ à fort grossissement (35)

- Au moins un plasmocyte pour 10 champs à fort grossissement (9)
- Au moins 5 plasmocytes pour 10 champs à fort grossissement (31)
- Au moins 5 plasmocytes pour 20 champs à fort grossissement (15)
- La présence de 1 à 5 plasmocytes par champ à fort grossissement ou de discrètes grappes de moins de 20 plasmocytes (32).

Une définition plus précise permettrait une analyse plus objective des lames. Un score de sévérité pourrait permettre une meilleure concordance entre l'hystérocopie et l'anatomopathologie.

Cicinelli *et al.* s'y sont intéressé en 2010 (49). Ils ont créé un score de sévérité de l'inflammation en hystérocopie. Le Grade 1 correspondant à une inflammation légère était représenté par une hyperhémie focale ou périglandulaire associée ou non à un épaissement de la muqueuse, sans micro-polype ou alors de façon isolée. Le Grade 2 correspondant à une inflammation modérée à sévère était défini par une hyperhémie diffuse et intense associée à un épaissement de l'endomètre avec des micro-polypes diffus ou un polype endométrial. Un score histologique a également été créé : Grade 0 (pas d'inflammation), Grade 1 (faible : œdème et infiltration inflammatoire focale et présence de plasmocytes), Grade 2 (modéré à sévère : la même infiltration structurée en follicules ou agrégats avec la présence d'une agression des glandes, comme une distorsion ou un dédoublement des glandes). Dans cette étude, les grades histologiques et hystérocopiques correspondaient dans 86,5% des cas.

Facteurs présumés prédictifs d'endomérite chronique :

Une meilleure détermination des facteurs prédictifs permettrait de sélectionner les patientes chez qui il est intéressant de réaliser une hystérocopie avec biopsie d'endomètre à la recherche d'une endomérite chronique.

Les données de la littérature sont peu nombreuses sur ce sujet.

Âge :

Dans notre population, il existe une différence statistiquement significative en faveur d'une plus grande prévalence de l'endométrite chronique avec l'avancement en âge. Cela pourrait être dû au fait que plus on avance en âge, plus on a pu être exposé à des facteurs de risque d'endométrite chronique. Cependant les données de la littérature ne sont pas toutes concordantes ; il n'est parfois pas retrouvé de relation entre âge et endométrite chronique (15) (36) alors que d'autres fois, au contraire, l'âge jeune est plus associé au risque d'endométrite chronique (43).

IMC :

Dans notre étude il n'a pas été retrouvé de lien entre IMC et endométrite chronique ; cela correspond aux données de la littérature (15) (43).

Tabac :

Il n'y a à notre connaissance pas d'étude dans la littérature évaluant le lien entre tabagisme et endométrite chronique. Pourtant, dans notre population, il existait une différence statistiquement significative entre les patientes fumeuses, celles sevrées du tabac et celles n'ayant jamais fumé. La consommation de tabac antérieure et surtout la consommation de tabac actuelle étaient associées à un surrisque d'endométrite chronique.

Premièrement, le tabac a un effet immunosuppresseur induit, parmi d'autres mécanismes, par une modification de la présentation antigénique (50). Dans l'hypothèse principale d'une origine bactériologique à l'endométrite chronique, cet effet immunosuppresseur du tabac pourrait favoriser cette pathologie. Deuxièmement, le tabac a des effets pro-inflammatoires ; par exemple le tabagisme augmente la production de cytokines pro-inflammatoires comme TNF alpha, IL-1, IL-6, IL-8 GM-CSF et diminue les taux de cytokines anti-inflammatoires

comme IL-10 (50). Or cette dysrégulation des cytokines est également retrouvée dans l'endométrite chronique. Par exemple, IL-6 IL-1b et TNF alpha sont retrouvés en plus grande quantité dans les règles des patientes atteintes d'endométrite chronique (20). Une autre étude a montré que les TGF- β , IL-10, IL-17 de l'endomètre étaient dysrégulés en cas d'endométrite chronique (51). Favoriser l'endométrite chronique pourrait être l'un des mécanismes par lesquels le tabac est un facteur de risque d'échec d'implantation (52) et de fausse couche (53), deux évènements dont le lien avec l'endométrite chronique semble fort (14) (54).

Antécédents obstétricaux :

Les antécédents obstétricaux (gestité, parité, fausse couche, césarienne, curetage) ne semblaient pas être des facteurs prédictifs de l'endométrite chronique dans notre étude. Concernant la parité, Kitaya *et al.* en 2011 (15) retrouvaient une augmentation de l'endométrite chronique avec la parité. Par contre, il n'y avait pas de différence avec le nombre de grossesses ou avec les antécédents obstétricaux incluant les césariennes, les interruptions volontaires de grossesse, les fausses couches, les accouchements prématurés, les grossesses ectopiques et molaires. Chen *et al.* en 2016 ont retrouvé une association entre IVG chirurgicale et endométrite chronique (13). Feghali *et al.* en 2002 (36) trouvaient que les antécédents gynéco-obstétricaux faisant évoquer une pathologie intracavitaire (parmi lesquels fausse couche, interruption volontaire de grossesse, salpingite, interruption thérapeutique de grossesse, césarienne et myomectomie hystéroscopique) étaient des facteurs prédisposants aux endométrites $p = 0.016$ OR 2.86 (1.09-7.54).

Antécédents gynécologiques :

Les antécédents gynécologiques (que cela soit un antécédent de chirurgie gynécologique, d'infection génitale haute, d'hydrosalpinx ou d'infection à *Chlamydiae trachomatis*) n'ont pas

été retrouvés comme facteurs de risque d'endométrite chronique dans notre population. Cependant, dans certaines études, les maladies inflammatoires pelviennes (15), l'obstruction tubaire (13) ou les salpingites (43) étaient retrouvés comme prédictifs d'endométrite chronique. L'hypothèse physiopathologique principale étant l'origine bactériologique, on pourrait imaginer une chronicisation d'un épisode aigu d'infection génitale haute.

Endométriose :

D'après la littérature, il semble exister une relation forte entre l'endométrite chronique et l'endométriose. Dans une première étude réalisée par Cicinelli *et al.* en 2017, les patientes porteuses d'endométriose avaient plus d'endométrite chronique que les patientes non atteintes en hystérocopie (42.3% vs 15.4%) mais également en anatomopathologie (38,5% vs 14,1%) et inversement, les patientes présentant une endométrite chronique étaient plus souvent atteintes d'endométriose en analyse multivariée OR 4.9 (1.9-13.0) $p < 0.001$ (44). Dans une autre étude réalisée par Takahashi *et al.* en 2014, une endométrite chronique a été retrouvée chez 59,94% des patientes atteintes d'endométriose et seulement dans 27,02% des cas chez les patientes non atteintes $p < 0,05$ (45). Cette relation n'a pas été retrouvée dans notre étude. Les caractéristiques communes entre les deux pathologies sont la symptomatologie douloureuse pelvienne, l'inflammation chronique et une réponse immunitaire anormale. L'éventuel lien entre les deux pathologies reste peu clair : l'une des hypothèses serait que l'altération de la contractilité utérine retrouvée dans l'endométrite chronique favoriserait le reflux rétrograde des menstruations et donc l'endométriose. En effet, Pinto *et al.* en 2015 ont montré que la contractilité utérine était significativement différente pendant les phases péri-ovulatoires et mi-lutéales entre les patientes avec et sans endométrite chronique, ce qui pourrait expliquer les symptômes à type de douleur, saignements anormaux, infertilité et endométriose (55).

Auto-immunité :

Dans notre étude, la positivité du bilan auto-immun n'était pas un facteur prédictif d'endométrite chronique. Dans le même sens, une étude avait été réalisée en 2016 par Albertini *et al.* dans laquelle il n'avait pas été retrouvé de différence sur les marqueurs inflammatoires ou auto-immuns entre patientes porteuses d'une endométrite chronique et patientes non porteuses (patientes connues pour fausses couches répétées ou échecs répétées d'implantation) (56). Cependant, le lien entre auto-immunité et infertilité est connu. Par exemple, une étude réalisée par Sarapik *et al.* en 2010 évoquait la présence d'anticorps anti-endométriaux associée à un défaut d'implantation en FIV (57). Chez l'homme, il existe au niveau de la membrane basale des tubes séminifères une barrière hémato-testiculaire délimitant deux compartiments et empêchant la fuite de spermatozoïdes intratubulaires vers la circulation systémique et lymphatique. En effet, le système immunitaire général ne tolère pas les antigènes des spermatozoïdes et peut alors développer des anticorps antispermatiques pouvant être responsables d'une orchite autoallergique et donc une stérilité. Si une telle barrière n'est pas décrite chez la femme au niveau de l'endomètre, il existe pourtant une tolérance immune évidente au cours de la grossesse. Et l'on pourrait imaginer par analogie le développement d'anticorps chez la femme ayant une action limitante sur l'implantation.

Limites de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique.

Concernant la recherche de facteurs prédictifs, très peu de ceux que nous présumions ont été retrouvés significatifs dans notre étude. Cependant, dans notre centre, les hystérosopies n'étaient pas réalisées chez toutes les patientes infertiles, mais sur une population présélectionnée qui nous semblait plus à risque de présenter une endométrite chronique car présentant des facteurs que nous présumions prédictifs de cette pathologie. Par conséquent, la

prévalence de celle-ci dans notre population était de 48%, la prévalence moyenne étant plutôt de 10% (5), celle dans la population infertile variant selon les études entre 2.8% (19) et 56.25% (20). Mais cette présélection a pu biaiser nos résultats concernant cette recherche de facteurs prédictifs. Nous avons donc comparé notre population à une population infertile contrôle, chez qui les hystérosopies étaient réalisées de façon systématique. Si ces deux populations étaient effectivement différentes, alors notre présélection aura pu limiter la recherche de facteurs prédictifs. Plusieurs différences ont bien été retrouvées entre ces deux populations, notamment sur la gestité : 45% des femmes de la population contrôle n'avaient jamais eu de grossesse, versus 24.47% dans notre population. Le taux de femmes n'ayant jamais accouché était également plus élevé (65 vs 53.19%). 71.11 % des femmes de la population contrôle n'avaient jamais présenté de fausse couche alors que c'était le cas pour seulement 52.13% des femmes dans notre population. La population contrôle avait également moins bénéficié de chirurgie gynécologique, et la sérologie *Chlamydiae trachomatis* était moins fréquemment positive. Cependant, sur le facteur tabac qui a été retrouvé significatif dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative avec la population contrôle, ce qui laisse à penser qu'il peut réellement s'agir d'un facteur prédictif. Une étude portant sur une population infertile non sélectionnée serait donc intéressante pour analyser les facteurs présumés prédictifs d'endométrite chronique. La détermination de ces facteurs permettrait par la suite de mieux sélectionner les patientes pour qui une hystérocopie à la recherche d'une endométrite chronique serait bénéfique afin de les traiter le cas échéant, ceci dans le but d'améliorer leur implantation embryonnaire et d'augmenter leurs chances d'avoir un enfant.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'évaluer dans notre centre l'hystérocopie à la recherche d'une endométrite chronique dans une population infertile sélectionnée. Sa sensibilité est de 58.14%, sa spécificité de 54.01%, sa valeur prédictive positive de 54.35% et sa valeur prédictive négative de 59.68 %. Elle permet cependant une vision globale de toute la cavité utérine afin d'orienter la biopsie, et permet également de diagnostiquer de façon relativement fréquente d'autres anomalies non attendues mais dont le traitement favorise la fertilité. Une évaluation comparée des signes d'endométrite chronique retrouvés à l'hystérocopie par rapport à l'intensité de l'inflammation retrouvée en anatomopathologie pourrait nous permettre d'augmenter la performance diagnostique de l'hystérocopie.

Par ailleurs, cette étude nous a permis de mettre en évidence un facteur prédictif d'endométrite chronique qui n'avait à notre connaissance pas encore été retrouvé : le tabac. Il semble qu'un tabagisme même sevré augmente le risque d'avoir une endométrite chronique. En dehors de l'âge, qui est en soi un biais de confusion de pathologie acquise, notre étude n'a pas mis en évidence d'autre facteur prédictif d'endométrite chronique. Une nouvelle évaluation dans une population infertile non préalablement sélectionnée pourrait aider à mieux évaluer les facteurs présumés prédictifs afin de permettre une meilleure prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de l'endométrite chronique dans le cadre des Fécondations In vitro particulièrement.

THÈSE SOUTENUE PAR : Jessica FRAGAI

TITRE :

QUAND ET COMMENT DIAGNOSTIQUER L'ENDOMETRITE CHRONIQUE :
ETUDE RETROSPECTIVE DANS LE SERVICE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA
PROCREATION DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GRENOBLE ALPES
EVALUANT LA PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'HYSTEROSCOPIE
SOUPLE ET LES FACTEURS PRESUMES PREDICTIFS DE CETTE PATHOLOGIE.

CONCLUSION :

Cette étude a permis d'évaluer dans notre centre l'hystérocopie à la recherche d'une endométrite chronique dans une population infertile sélectionnée. Sa sensibilité est de 58.14%, sa spécificité de 54.01%, sa valeur prédictive positive de 54.35% et sa valeur prédictive négative de 59.68 %. Elle permet cependant une vision globale de toute la cavité utérine afin d'orienter la biopsie, et permet également de diagnostiquer de façon relativement fréquente d'autres anomalies non attendues mais dont le traitement favorise la fertilité. Une évaluation comparée des signes d'endométrite chronique retrouvés à l'hystérocopie par rapport à l'intensité de l'inflammation retrouvée en anatomopathologie pourrait nous permettre d'augmenter la performance diagnostique de l'hystérocopie.

Par ailleurs, cette étude nous a permis de mettre en évidence un facteur prédictif d'endométrite chronique qui n'avait à notre connaissance pas encore été retrouvé : le tabac. Il semble qu'un tabagisme même sévère augmente le risque d'avoir une endométrite chronique. En dehors de l'âge, qui est en soi un biais de confusion de pathologie acquise, notre étude n'a pas mis en évidence d'autre facteur prédictif d'endométrite chronique. Une nouvelle évaluation dans une population infertile non préalablement sélectionnée pourrait aider à mieux évaluer les facteurs présumés prédictifs afin de permettre une meilleure prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de l'endométrite chronique dans le cadre des Fécondations In vitro particulièrement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 20/09/2019

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pro Pascale Hoffmann

ann



BIBLIOGRAPHIE

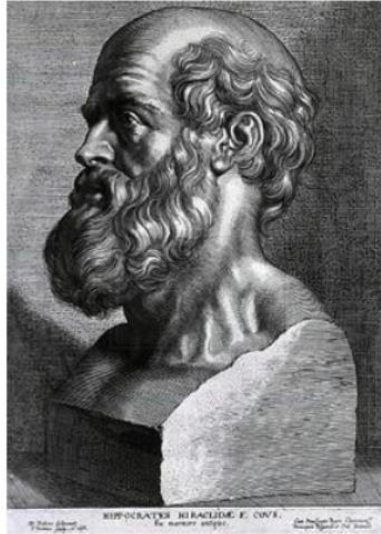
1. Belaisch-Allart J, Zilberman S, Castaing N, Houmin H, Segard I. Endomètre et implantation : l'endométrite existe-t-elle en infertilité? COLLÈGE Natl GYNÉCOLOGUES OBSTÉTRICIENS Fr. déc 2007;2007:97- 109.
2. Perrier d'Hauterive S., Charlet-Renard C., Goffin F., Foidart M, Geenen V. La fenêtre implantatoire. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 : 440-455.
3. Vernon M, Stern JE, Ball GD, Winingger D, Mayer J, Racowsky C. Utility of the national embryo morphology data collection by the Society for Assisted Reproductive Technologies (SART): correlation between day-3 morphology grade and live-birth outcome. Fertil Steril. 30 juin 2011;95(8):2761- 3.
4. Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. Semin Reprod Med. juill 2015;33(4):298- 304.
5. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. Clin Exp Reprod Med. déc 2016;43(4):185- 92.
6. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertil Steril. oct 2004;82(4):799- 804.
7. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio 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.
8. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344- 50.
9. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. août 2010;23(8):1136- 46.
10. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, van der Molen RG. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. Hum Reprod Update. 01 2018;24(4):393- 415.
11. 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.
12. 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.

13. 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*. 05 2016;16(1):60.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Song D, Feng X, Zhang Q, Xia E, Xiao Y, Xie W, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. janv 2018;36(1):78- 83.
18. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. janv 2010;29(1):44- 50.
19. 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.
20. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. janv 2014;101(1):242- 7.
21. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril*. déc 2003;80(6):1371- 5.
22. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 1 mars 2011;95(3):1156- 8.
23. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. janv 2018;79(1).
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. 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.

26. 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.
27. Radzinsky VE, Kostin IN, Petrov YA, Polina ML, Gasanova BM. Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2017;33(sup1):36- 40.
28. Lamonica R., Hartnett J.M., Engmann L.Sanders M.M., Maier D., Benadiva C. Immunohistochemistry confirms the presence of chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* September 2006Volume 86, Issue 3, Supplement, Page S280.
29. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang C-C, Yu M-Y, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109(5):832- 9.
30. 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. nov 2017;78(5).
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Féghali J, Bakar J, Mayenga JM, Ségard L, Hamou J, Driguez P, et al. Hystérocopie systématique avant fécondation in vitro Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. 2018;5.
37. Biran G., Weissman A., Farhi J., Avinoah I., Shahmorow M., Levran D. Is chronic endometritis a causative factor for repeated implantation failure in IVF-ET? *Fertil Steril* September 2004Volume 82, Supplement 2, Page S128.

38. Chen Y, Liu L, Luo Y, Chen M, Huan Y, Fang R. Prevalence and Impact of Chronic Endometritis in Patients With Intrauterine Adhesions: A Prospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 01 2017;24(1):74- 9.
39. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* déc 2005;12(6):514- 8.
40. 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.
41. Cholkeri-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J Minim Invasive Gynecol.* avr 2015;22(3):353- 62.
42. Mayenga JM, Brzakowski M, Larousserie F, Castaing N, Belaisch-Allart J. Intérêt de l'hystérocopie diagnostique en infertilité et AMP. 2013;14.
43. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med.* juin 2009;54(6):373- 7.
44. 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.* 2017;108(2):289-295.e1.
45. 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.
46. de Sá Rosa e de Silva ACJ, Rosa e Silva JC, Cândido dos Reis FJ, Nogueira AA, Ferriani RA. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples before assisted reproduction. *J Reprod Med.* juill 2005;50(7):501- 6.
47. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Salianni N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod Oxf Engl.* mai 2005;20(5):1386- 9.
48. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-602.e16.
49. 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.
50. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* mai 2010;34(3):J258- 65.
51. Wang W-J, Zhang H, Chen Z-Q, Zhang W, Liu X-M, Fang J-Y, et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 3 janv 2019;17(1):2.

52. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 5 déc 2018;16(1):121.
53. Zhang R-P, Zhao W-Z, Chai B-B, Wang Q-Y, Yu C-H, Wang H-Y, et al. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. nov 2018;47(9):461- 8.
54. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 01 2018;110(1):103-112.e1.
55. 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.
56. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2016;75(6):672- 7.
57. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. ORIGINAL ARTICLE: Serum Anti-endometrial Antibodies in Infertile Women - Potential Risk Factor for Implantation Failure: ANTI-ENDOMETRIAL ANTIBODIES IN INFERTILITY. *Am J Reprod Immunol*. 3 févr 2010;63(5):349- 57.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.