

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 162

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie Médicale

par

Anne-Sophie CORNILLE

Née le 4 juin 1987 à Caen

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2017

**ENDOMETRITE CHRONIQUE EN SITUATION D'ECHECS REPETES D'IMPLANTATION
EMBRYONNAIRE APRES FECONDATION IN VITRO : PREVALENCE ET FACTEURS PREDICTIFS**

Président : **Monsieur le Professeur Paul BARRIERE**

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Guillaume DUCARME**

REMERCIEMENTS :

Au président du jury :

Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de vos enseignements lors de ce dernier stage d'internat qui m'a beaucoup apporté. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Au directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume DUCARME

Merci de m'avoir accompagné pour ce travail mais aussi tout le long de mon internat. Merci de votre bienveillance, de votre disponibilité et de la confiance que vous m'accordez en m'accueillant à La Roche sur Yon. Piou-Piou restera toujours Piou-Piou mais que de chemin parcouru !

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Norbert WINER :

Je vous remercie de votre présence aujourd'hui. Merci de votre engagement dans notre formation d'interne et de nous faire partager votre passion de l'obstétrique et du diagnostic anténatal.

Madame le Docteur Fabienne DELAY :

Fabienne tu sais combien j'ai aimé travailler avec toi. C'est un pincement au cœur pour moi de te voir partir mais je te souhaite beaucoup de bonheur dans cette nouvelle carrière échographique. Merci de ta pédagogie, de ta rigueur, de ta disponibilité, et de m'avoir toujours fais confiance.

Monsieur le Docteur Thomas FREOUR :

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ce fut un véritable plaisir de travailler dans votre service, les échanges étaient toujours passionnants et j'ai beaucoup appris au cours de ce dernier stage.

Aux équipes qui m'ont vu et fait grandir tout au long de cet internat :

- ***A l'équipe de PMA du CHU :*** Dr Florence Leperlier, Dr Julien Bancquart, Dr Sophie Mirallié, Dr Agnès Colombel , Dr Tiphaine Lefebvre, Dr Arnaud Reignier, Dr Carole Splingart, Dr Sophie Dubreuil, Dr Mathilde Simorre. A mes co-internes : Sophie, Hélène, Thomas. Aux sages femmes : Sylvie, Agnès, Virginie, Florence. Aux secrétaires : Aurélie, Sonia, Michelle, Marie. A l'équipe du laboratoire. Merci pour ce dernier semestre d'internat passé a vos côtés. Merci à tous pour votre gentillesse et votre disponibilité.
- ***A l'équipe de gynéco-obstétrique du CHU :*** Pr Lopes, Pr Ploteau, Dr Caroit, Dr Le Vaillant, Dr Riteau, Dr Wylomanski, Dr Vaucel, Dr Bouquin. Aux équipes de sages-femmes et infirmières : une pensée particulière pour Morgane, Cécile et Christelle !
- ***A l'équipe de La Roche Sur Yon :*** Dr Aurore Frayssinet, Dr Pascaline De Blay, Dr Melissa Spilmann, Dr Valérie Bonnenfant. Ce semestre passé à vos cotés reste l'un des meilleurs moments de mon internat. Merci de m'accueillir à nouveau parmi vous très bientôt.
- ***A l'équipe de Procréalis, bien-sûr...:*** Dr Philippe Grivard (un merci particulier pour ta bienveillance à mon égard, et pour ton aide dans le recrutement des patientes ayant permis ce travail), Dr Nicolas Le Fleuter, Dr Marie-Victoire Grizeau, Dr Bertille Chaze et bien évidemment Dr Marine Dercourt (plus que ma chef tu es devenue une amie, je suis heureuse que nous puissions retravailler ensemble). A mes infirmières préférées : Sarah et Manuella : merci de votre bonne humeur, d'avoir toujours su me

rassurer et de votre aide dans la traque de la biopsie d'endomètre ! A mes secrétaires préférées : Laure et Estelle (diaboliques dans le bizutage!). A Sara, Julie, Claudie, Liliane. Merci à tous pour votre confiance. C'est un plaisir de travailler et progresser (enfin j'espère !) à vos côtés. Vous m'avez supporté pendant 2 semestres... mais quel plaisir cela a été pour moi ! J'ai hâte de vous retrouver.

A mes co-internes :

A mon binôme, Emilie : 2 caennaises qui se découvrent à Nantes.. On a tout partagé au cours de cet internat, les angoisses de nos premières gardes, les pleurs, les fous rires, ... Plus qu'une co-interne tu es devenue une amie, une indispensable...

A Joséphine : Merci pour tous ces bons moments, ces conseils et ces multiples tentatives de réassurance! Tu resteras ma grande sœur d'internat ! piou-piou forever ! Hâte de te retrouver dans quelques mois !

A Stéphanie : pour ton amitié et ton soutien au cours cet internat. Il nous aura quand même fallu 8 semestres pour arriver à travailler ensemble !

A Mathilde V, Vincent D, Emilie M, Florence M, Bérénice D, Louise C, Pauline G, Elise G, Marion B, Marine G, Eva C, Melissa S, Mariette B, Audrey P, Claire C, Emeline L.

A mes amis :

A Hélène : mon binôme, mon témoin, .. On a traversé tellement de choses ensemble.. professionnellement, personnellement, .. Merci de ton amitié et de ton éternel soutien. L'internat a eu beau nous séparer rien ne change !

A Marion (ma cokillette) : quel bonheur de t'avoir retrouvée sur mes terres nantaises.. 30 ans d'amitié et une 4eme génération de cornille/bailleul à venir qui ne peut que nous imiter ! Que demander de plus ?

A Clémence : Merci d'être toujours là pour moi malgré la distance et les années qui passent..
Ta présence aujourd'hui en dit long et me touche beaucoup...

A Loulou, Eloïse, Titi, Pauline, Poupou, Célia, Chadi, Max : je ne compte plus les bons moments passés avec vous.. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres..

A mes blondes : Ségo, Ludi, Charlotte, Amélie : c'est toujours un plaisir de vous retrouver..
comme si on s'était quitté la veille.. Malgré la distance

A Hélo, Anne, Vincent

A ma Famille :

A mon père : Si j'ai choisi ce métier ce n'est pas par hasard... le temps passe et je t'admire toujours plus. J'espère réussir à avoir un jour ne serait-ce que le dixième de ton professionnalisme. Merci de ton amour et d'avoir toujours été là pour moi. Quelle chance d'avoir un père comme toi...

A ma mère : Merci de ton soutien infailible, même dans mes moments de stress.., de toujours trouver les mots pour me rassurer, de cet amour inconditionnel ...

A mon frère Alexandre, et mes sœurs Hélène et Florence (et vos moitiés : Marie, Florent, Luc): que ferais-je sans vous ? Il n'y a pas de meilleurs moments que ceux passés ensemble..
Vous êtes tout pour moi..

A ma grand-mère Anne-Marie : Pour toutes les valeurs que tu m'as transmises, pour ton soutien quoiqu'il arrive.

A ceux qui me manquent : mes grands parents : Michel, Jacqueline et Gérard. Je sais que vous veillez sur moi.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, Geneviève, Patrice.

A ma belle-famille : on ne pouvait rêver mieux ! Pascale, merci d'être toujours là pour moi, et encore une fois aujourd'hui...

Et bien sûr à Olivier.. Merci de toujours croire en moi, de ton soutien sans faille, de ton amour. L'internat se termine, une page se tourne, mais une si belle page s'ouvre à nous dans quelques mois.. quel bonheur de partager cela avec toi...

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	10
ABREVIATIONS	11
I. INTRODUCTION	12
A. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE	12
1) Qualité embryonnaire.....	13
2) Réceptivité endométriale.....	14
B. ECHECS REPETES D'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE.....	16
1) Définition de l'échec répété d'implantation embryonnaire.....	16
2) Causes d'échecs répétés d'implantation embryonnaire	17
3) Bilan d'échecs répétés d'implantation embryonnaire.....	18
C. ENDOMETRITE CHRONIQUE.....	19
1) Physiopathologie.....	20
a. Agents pathogènes.....	20
b. Réponse inflammatoire.....	21
2) Prévalence.....	23
3) Clinique.....	24
4) Histologie.....	24
5) Immunohistochimie.....	25
6) Hystéroscopie.....	28
7) Traitement.....	30
D. IMPLICATION DE L'ENDOMETRITE CHRONIQUE DANS LES ECHECS REPETES D'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE.....	31
E. PROBLEMATIQUE DE L ETUDE.....	32
II. MATERIELS ET METHODES	33
A. METHODOLOGIE GENERALE.....	33
B. POPULATION ETUDIEE.....	33
C. DEROULEMENT DU BILAN.....	34

1) Opérateurs.....	34
2) Hystéroscopie.....	35
3) Biopsie d'endomètre.....	35
4) Traitement.....	36
D. RECUEIL DE DONNEES.....	36
E. OBJECTIFS DE L ETUDE.....	37
F. ANALYSE STATISTIQUE.....	38
III. RESULTATS	38
A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	38
B. RESULTATS DU BILAN D'ECHECS REPETES D'IMPLANTATION.....	39
C. ENDOMETRITE CHRONIQUE.....	42
1) Prévalence de l'endométrite chronique.....	42
2) Evaluation de l'hystéroscopie dans le diagnostic d'endométrite chronique.....	42
a. Prévalence et signes d'endométrite chronique en hystéroscopie.....	42
b. Corrélation entre histologie et hystéroscopie.....	42
3) Facteurs prédictifs d'endométrite chronique.....	43
a. Antécédents généraux.....	43
b. Antécédents gynéco-obstétricaux.....	44
c. Antécédents d'infertilité.....	45
d. Signes cliniques.....	45
e. Antécédents masculins.....	46
4) Evaluation de l'efficacité du traitement antibiotique.....	46
a. Résultats sur l'endométrite chronique.....	46
b. Résultats en Assistance Médicale à la Procréation.....	47
IV. DISCUSSION	49
A. PREVALENCE DE L'ENDOMETRITE CHRONIQUE.....	49
B. PLACE DE L'HYSTEROSCOPIE DANS LE DIAGNOSTIC D'ENDOMETRITE CHRONIQUE.....	52

1) Prévalence de l'endométrite chronique en hystéroscopie	53
2) Signes observés en hystéroscopie.....	53
3) Corrélation histologique/hystéroscopique pour le diagnostic d'endométrite chronique.....	55
C. FACTEURS PREDICTIFS D'ENDOMETRITE CHRONIQUE.....	58
1) Antécédents généraux.....	58
a. Caractéristiques générales.....	59
b. Inflammation pelvienne.....	60
c. Auto-immunité.....	60
2) Antécédents gynéco-obstétricaux.....	61
a. Contraception.....	61
b. Vaginose bactérienne.....	61
c. Fibromes et polypes.....	61
d. Obstétricaux.....	62
e. Autres antécédents gynéco-obstétricaux.....	63
3) Antécédents d'infertilité.....	64
a. Endométriose.....	64
b. Antécédents tubaires.....	66
c. Autres.....	68
4) Signes cliniques.....	69
5) Antécédents masculins.....	69
D. INTERET DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE.....	70
1) Evaluation de l'efficacité sur l'endométrite chronique.....	70
2) Evaluation de l'impact sur les résultats en AMP.....	72
V. CONCLUSION	75
VI. BIBLIOGRAPHIE	77

LISTES TABLEAUX ET FIGURES :

Liste des figures :

Figure 1: Physiopathologie de l'endométrite chronique.....22

Figure 2 : Identification de plasmocytes (coloration brune) en immunohistochimie par Syndecan-1 (CD-138) dans le stroma endométrial.....26

Figure 3 : Aspect d'endométrite chronique en hystéroscopie. (a) Muqueuse érythémateuse centrée par un piqueté blanchâtre donnant un aspect « en fraise » évocateur d'endométrite chronique. (b) Hyperémie focale associée à une augmentation de l'épaisseur de la muqueuse et des micropolypes isolés.....29

Figure 4: Distribution des patientes de l'étude selon les résultats des biopsies initiale et finale47

Liste des tableaux :

Tableau 1: Caractéristiques générales de la population en échec d'implantation embryonnaire.....39

Tableau 2 : Résultats du bilan d'échecs répétés d'implantation embryonnaire.....41

Tableau 3 : Correspondance entre résultats hystéroscopiques et histologiques pour le diagnostic d'hystéroscopie.43

Tableau 4 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents généraux.....44

Tableau 5 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents gynéco-obstétricaux44

Tableau 6 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents d'infertilité.....45

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : signes cliniques.....45

Tableau 8 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents masculins.....46

Tableau 9: Résumé des taux de prévalence de l'endométrite chronique rapportés dans la littérature.....49

Tableau 10: Résumé de la corrélation hystéroscopie/histologie pour le diagnostic d'endométrite chronique rapportée dans la littérature.....56

ABREVIATIONS :

AMP : Assistance médicale à la procréation

BE : Biopsie d'endomètre

BLEFCO : Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CRP : Protéine C-Réactive

DIU : Dispositif intra-utérin

ERI : Echecs répétés d'implantation

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

FCSR : Fausses couches spontanées à répétition

FIV : Fécondation *in vitro*

FIV-ICSI : Fécondation *in vitro* avec micro-injection du spermatozoïde

IHC : Immunohistochimie

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MMps : MétalloProtéinases Matricielles

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SA : Semaines d'Aménorrhée

TEC : Transfert d'embryon congelé

I. INTRODUCTION

L'infertilité est définie par l'organisation mondiale de la santé comme l'inaptitude pour un couple à concevoir ou de mener une grossesse à terme au bout de douze mois ou plus de rapports réguliers et en l'absence de contraception (OMS, 2010). De nos jours, près de 10 à 15% des couples en âge de procréer consultent pour une infertilité.

Parmi les prises en charges proposées, ces couples peuvent avoir recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Celles-ci consistent en la manipulation d'un ovule et/ou d'un spermatozoïde pour procéder à une fécondation. Elles permettent de palier certaines difficultés à concevoir, sans nécessairement traiter la cause de l'infertilité. Les différentes techniques utilisées sont l'insémination artificielle, la fécondation *in vitro* (FIV) et la fécondation *in vitro* avec micro-injection du spermatozoïde (FIV-ICSI).

Depuis la naissance de Louise Brown en 1978, premier enfant conçu grâce à la FIV, les techniques d'AMP ont considérablement évolué. De multiples progrès ont été réalisés en FIV dans les domaines de la stimulation ovarienne et de la fécondation, néanmoins l'implantation embryonnaire reste actuellement le facteur limitant le succès de ces techniques. Le taux de grossesse cliniques par transfert d'embryons de FIV reste faible et ne dépasse généralement pas 30% par cycle [1].

Un grand intérêt est donc actuellement porté aux facteurs limitant l'implantation embryonnaire. Les facteurs influençant l'implantation sont liés à l'embryon lui-même ou à la réceptivité endométriale. Parmi les causes d'échec évoquées : plusieurs études suggèrent un effet négatif de l'endométrite chronique (EC) sur la réceptivité endométriale.

A. PHYSIOLOGIE DE L'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE :

L'implantation embryonnaire est le processus interactif par lequel l'embryon au stade blastocyste adhère puis envahit la muqueuse utérine. La synchronisation entre un endomètre réceptif et un embryon compétant est indispensable.

1) La qualité embryonnaire

Les techniques d'AMP telles que la FIV et l'ICSI, donnent lieu à une fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde in vitro. Les premières étapes du développement de l'ovocyte fécondé jusqu'au blastocyste peuvent donc être suivies de visu.

L'ovocyte fécondé appelé zygote va subir une première étape de segmentation par divisions mitotiques successives. Le zygote est d'abord divisé en 2 cellules nommées blastomères environ 24h après la fécondation puis en 4 blastomères au 2eme jour (stade J2), et en 8 au 3^e jour. Les blastomères ont une évolution exponentielle de leur nombre mais une réduction progressive de leur volume par absence d'expansion de l'embryon. Ces cellules vont s'aplatir, se polariser et au-delà du stade 32 blastomères se compacter entre le 4^e et 5^e jour. L'embryon est alors appelé morula. Entre le 5^e et 6^e jour : se forme le blastocyste. Les cellules sont regroupées de façon différentielle en masse cellulaire interne (=> bouton embryonnaire), masse cellulaire externe (=> trophoctoderme) et cavité liquidienne ou blastocèle. Le blastocyste est le dernier stade embryonnaire observable in vitro. En effet l'étape suivante s'effectue in vivo : c'est l'éclosion du blastocyste de sa zone pellucide et sa nidation dans l'utérus.

Pour optimiser les chances d'implantation en AMP, il convient de sélectionner les embryons de meilleure qualité. En effet il a été montré que la qualité embryonnaire est corrélée positivement au taux de grossesses vivantes [2]. L'évaluation de la qualité embryonnaire se fait aux différentes étapes du développement embryonnaire. Plusieurs classifications existent.

Pour le stade J2-J3, la classification habituellement utilisée en France a fait l'objet d'un consensus des Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'Oeuf (BLEFCO). Elle repose sur le nombre, la taille et le taux de fragmentation des blastomères. Le taux de survie et d'implantation embryonnaire ainsi que le taux de grossesse est négativement corrélé au degré de fragmentation [3]. La cinétique de développement est un paramètre important à associer à l'aspect morphologique. En effet

70% des embryons présentant un arrêt de développement au stade J3 sont porteurs d'une anomalie chromosomique [4].

Pour le stade blastocyste, la classification a été développée par Gardner [5]. Il existe 6 stades en fonction de l'apparition du blastocèle et de l'augmentation de volume du blastocyste jusqu'à son éclosion (de B1 à B6). A partir du stade 3, la classification est complétée par l'analyse du bouton embryonnaire et du trophoctoderme (A à D).

2) La réceptivité endométriale

L'implantation se déroule en plusieurs étapes successives : apposition, adhésion et invasion [6]. Le déroulement physiologique de ces différentes étapes nécessite une préparation endométriale spécifique. L'implantation embryonnaire est effectivement un processus particulièrement invasif, comparée aux mécanismes de l'invasion néoplasique, pouvant survenir sur tout type de tissu, sauf l'endomètre.

Durant le cycle, l'endomètre ne permet l'implantation embryonnaire que pendant une période très limitée appelée «fenêtre implantatoire» [7] [6]. Au cours de cette période il offre une réceptivité maximale à l'embryon [8]. L'existence d'une fenêtre implantatoire est requise pour l'établissement d'un dialogue paracrine complexe entre la mère et l'embryon [9]. Chez la femme on pense que cette fenêtre dure du 20^e au 24^e d'un cycle menstruel normal donc de LH+7 à LH+11 [6]. La réceptivité endométriale pendant cette fenêtre implantatoire est liée aux changements structuraux et fonctionnels qui surviennent de manière cyclique, sous l'effet des hormones ovariennes [6] [10].

Les modifications structurales concernent l'épithélium de surface (apparition de pinopodes et de microvillosités), les glandes (qui deviennent contournées et sécrétantes), les artères appelées spiralées, et le stroma (avec une matrice lâche et des cellules décidualisées).

A l'échelle moléculaire, on observe la disparition de systèmes antiadhésifs (glycocalyx, mucines) et l'apparition de molécules d'encrage et de migration cellulaires (intégrines). Ces changements concernent enfin la population de cellules immunitaires locales, d'une immunité acquise protégeant pendant la majorité du cycle l'endomètre contre les attaques microbiennes, vers une immunité innée spécifique permettant l'implantation d'un embryon semi-allogénique.

L'endomètre décidualisé est alors capable d'établir un dialogue avec le blastocyste. Des échanges de signaux embryonnaires et maternels vont ainsi permettre une implantation harmonieuse.

Du point de vue immunologique, une implantation embryonnaire réussie nécessite une réaction inflammatoire initiale (permettant les premières étapes d'encrage de l'embryon) transitoire suivie d'une modulation de l'immunité locale (évitant le rejet de l'embryon reconnu comme non soi) [10]. Cet équilibre complexe et délicat est maintenu localement grâce à de nombreux acteurs : cytokines, facteurs de croissance, molécules HLA spécifiques, cellules immunitaires locales telles les cellules Natural Killers utérines [11] .

Ces interactions répétées entre mère et conceptus permettent non seulement la réussite des premières étapes de l'implantation, mais aussi le contrôle de l'invasion embryonnaire et de la placentation ultérieure. Après l'adhésion à l'endomètre maternel, les cellules trophoblastiques du blastocyste se différencient en cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste. Grâce à la sécrétion d'enzymes lytiques et de facteurs pro-apoptotiques, l'embryon progresse dans le stroma endométrial. La formation de villosités choriales primaires, secondaires et tertiaires a lieu au cours de la troisième semaine de gestation. Parmi les villosités tertiaires, certaines atteignent la lame basale endométriale et constituent les villosités d'encrage, à partir desquelles une population cellulaire extrêmement invasive appelée cytotrophoblaste extra-villeux va débiter sa migration. Certaines de ces cellules poursuivent une migration interstitielle jusqu'au tiers proximal du myomètre, et d'autres ont un trajet endovasculaire, envahissant et remodelant la paroi des artères spiralées préalablement décidualisées, permettant l'établissement d'un système vasculaire à faible résistance et optimisant ainsi les échanges materno-fœtaux. Du point de

vue endométrial, un défaut de décidualisation ou de réceptivité, une hyperactivation immunitaire locale, ou un défaut de contrôle de l'invasion embryonnaire peuvent induire une implantation défectueuse avec des conséquences diverses. Des dérégulations profondes et précoces peuvent induire des tableaux cliniques tels que des fausses couches à répétition ou des échecs d'implantation embryonnaire. Une invasion embryonnaire limitée peut avoir pour conséquence obstétricale un retard de croissance intra utérin ou une pré-éclampsie. Au contraire, un défaut de contrôle de l'invasion embryonnaire peut être à l'origine de pathologie obstétricale hémorragique due à un défaut de délivrance placentaire, telle que le placenta accreta.

B. ECHECS REPETES D'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE

1) Définition de l'échec répété d'implantation embryonnaire

Dans la littérature , la majorité des auteurs s'accordent pour définir l'échec d'implantation comme l'absence de détection d'un sac gestationnel intra-utérin lors de l'échographie à 5 semaines d'Aménorrhée (SA) [12,13]. Il traduit 2 situations : soit un échec très précoce d'implantation (BHCG négatifs), soit un échec plus tardif traduit par la positivité des BHCG sans obtention d'un sac gestationnel échographique (Grossesse biochimique)[12].

L'échec répété d'implantation (ERI) est défini, selon l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), par l'absence d'implantation embryonnaire après au moins 3 cycles de transfert d'embryon de bonne qualité frais ou congelés ou après le transfert d'au moins 10 embryons frais ou congelés dans le cas de transferts multiples [14,15].

Cependant cette définition n'est pas reprise de façon consensuelle. En effet plusieurs points de la définition sont sujets à discussion : le nombre d'embryons transférés, le stade et la qualité embryonnaire, le type et nombre de protocole de transfert (frais ou congelés), l'âge féminin [12]. Les définitions utilisées sont ainsi très variables selon les publications [12,16-

19]. Ainsi pour Polanski et al. [20], l'ERI serait l'absence d'implantation embryonnaire après 2 cycles de FIV/ ICSI ou transfert d'embryon congelé (TEC) avec le transfert d'au moins 4 embryons de bonne qualité pour le transfert d'un embryon à J2 ou J3, et au moins 2 embryons pour le transfert d'embryons au stade blastocyste (J5 ou J6)[14]. Bouet et al. [17] définissaient, eux, l'ERI comme l'échec d'obtention d'une grossesse clinique après le transfert en cycle frais ou congelés d'au moins 3 embryons avant l'âge de 35 ans, et 4 embryons après 35 ans.

2) Causes d'échecs répétés d'implantation embryonnaire

L'implantation embryonnaire est un phénomène biologique complexe et unique. Son mécanisme précis reste encore peu connu. Il nécessite un embryon compétent, un endomètre réceptif, et une synchronisation entre les 2 [21].

Les causes sont multiples et peuvent être associées. Les échecs d'implantation embryonnaire peuvent être imputable à différents facteurs : une mauvaise qualité ovocytaire et/ou spermatique, une mauvaise qualité embryonnaire et/ ou des anomalies de réceptivité utérine et/ou une mauvaise qualité du transfert embryonnaire [12, 19].

Bien que la qualité embryonnaire semble être le facteur prédictif le plus important pour l'implantation et de développement d'une grossesse en FIV-ICSI, l'intégrité utérine et la réceptivité endométriale ne peuvent être ignorée [22]. En se basant sur les définitions d'ERI proposées, les embryons transférés étant de bonne qualité, le facteur utérin peut être fortement suspecté et son exploration devient primordiale [12,23]. Cependant il est évident que tous les embryons de bonne qualité ne s'implantent pas avec succès à chaque cycle. Par ailleurs les méthodes actuellement utilisées pour évaluer la qualité de l'embryon restent subjectives, il y aura donc inévitablement une proportion de cas avec une mauvaise qualité des gamètes ou des embryons en cause. De plus la part liée au transfert embryonnaire lui-même est difficile à apprécier.

Concernant les facteurs utérins : plusieurs sont connus pour participer aux échecs d'implantation tels que : les malformations utérines congénitales les pathologies intra-cavitaires acquises dont : les fibromes sous muqueux, les polypes endométriaux, les synéchies et l'adénomyose [23-26].

D'autres sources potentielles d'ERI sont retrouvées dans la littérature parmi lesquelles : la présence d'un hydrosalpinx, des facteurs immunitaires (syndrome des antiphospholipides), des altérations de la coagulation, des facteurs hormonaux (notamment les dysthyroïdies), métaboliques, de mauvaises règles hygiéno-diététiques [12,27].

3) Bilan d'échecs répétés d'implantation embryonnaire

Il n'existe pas de consensus sur le bilan à réaliser en cas d'échec d'implantation embryonnaire [28].

Coughlan et al. [12] incitent à suivre les recommandations publiées par le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists qui proposent l'exploration des facteurs gamétiques et embryologiques par : l'évaluation de la réserve ovarienne : dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et compte des follicules antraux (CFA) ; l'analyse de la fragmentation de l'ADN spermatique, et la réalisation des caryotypes du couple. Ils proposent également plusieurs examens afin d'exclure une pathologie utérine et un hydrosalpinx tels que l'hystérosalpingographie, l'hystéroscopie et l'échographie.

Pour d'autres équipes , le bilan à réaliser est le même que lors de fausses couches à répétition [17]. Ce bilan a fait l'objet de recommandations par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [29] .

Il est ainsi proposé de réaliser :

- un bilan hormonal : une glycémie a jeun, prolactine, un bilan thyroïdien comprenant : TSH, anticorps anti-thyroglobuline, anticorps anti-thyroperoxydase
- un bilan immunologique à la recherche d'un SAPL

- un bilan vitaminique : B9, B12
- homocystéinémie
- la recherche d'une anomalie utérine : par divers examens selon l'expérience des équipes et leur accessibilité (écho (sono) graphie 2D ou écho (sono) graphie 3D ou hystéroscopie diagnostique ou IRM pelvienne)
- caryotype du couple
- une évaluation de la réserve ovarienne : AMH et CFA

C. L'ENDOMETRITE CHRONIQUE :

Comme nous l'avons vu précédemment, malgré les progrès réalisés en fécondation in vitro, l'implantation reste à l'heure actuelle un facteur limitant le succès.

Le facteur endométrial semble insuffisamment étudié dans ces échecs d'implantation [17]. Une des étiologies pourrait être l'endométrite chronique, définie comme une inflammation chronique de la muqueuse endométriale [11,17] .

Jusqu'à présent, l'EC était considérée comme insignifiante dans la pratique clinique. En effet gynécologues et anatomopathologistes ne prêtent généralement que peu d'attention à l'endométrite chronique du fait d'un diagnostic histologique nécessaire et chronophage, du peu de manifestations cliniques et de son caractère bénin [30]. Cependant une relation possible entre EC et infertilité et/ou complication périnatales a récemment émergé comme domaine de recherche [17,31-34].

1) Physiopathologie de l'endométrite chronique

La physiopathologie de l'endométrite chronique est encore méconnue. Des hypothèses ont cependant récemment été émises pour expliquer sa genèse et son implication dans l'échec d'implantation.

a. Agents pathogènes :

Plusieurs études suggèrent une origine infectieuse à l'endométrite chronique [31,35-36].

Cicinelli et al. [37] rapportent des cultures positives dans 75% des cas d'endométrite chronique confirmée histologiquement. Des bactéries communes sont le plus souvent retrouvées (77,5%) (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* suivies de *Mycoplasma / Ureaplasma* (25%) et *Chlamydia* (13%) [38]. Un fait notable est que cette flore bactérienne retrouvée sur les cultures de tissus endométriaux ne correspond pas à celle des cultures issues des prélèvements cervico-vaginaux [38]. Les prélèvements du tractus génital inférieurs semblent donc peu pertinents pour l'évaluation du profil bactérien dans la cavité utérine [31,38].

Cette théorie infectieuse est également supportée par le fait que les traitements antibiotiques permettent de faire disparaître les plasmocytes du stroma endométrial chez les patientes avec endométrite chronique [19,31,39-41].

La culture endométriale seule est cependant insuffisante pour poser le diagnostic d'EC et l'analyse histologique demeure le gold-standard. En effet Kitaya et al. [31], ne rapportaient, eux, aucune différence dans le taux de détection bactérienne entre les femmes infertiles avec EC (44,8%) et celles sans EC (44,2%) .

La présence de ces micro-organismes n'est toutefois qu'une partie du problème. Les données de la littérature suggèrent que la cavité utérine n'est à l'état normal pas stérile et que la présence de micro-organismes ne signifie pas inflammation [42]. Par conséquent ce

n'est pas seulement la présence d'agent infectieux dans le tractus génital , mais plutôt l'interaction entre les agents infectieux et l'environnement endométrial qui est considéré comme le problème le plus critique déterminant la présence de la pathologie [19, 43].

b. Réponse inflammatoire

L'endométrite chronique est une inflammation chronique de l'endomètre. De récentes études ont été réalisées chez les femmes porteuses d'EC : celles-ci mettent en évidence plusieurs anomalies de la réponse inflammatoire, potentiellement source d'un défaut d'implantation embryonnaire.

Les médiateurs endométriaux de l'inflammation, incluant les leucocytes, les immunoglobulines, les cytokines semblent jouer un rôle majeur dans la régulation de l'immunité et l'invasion trophoblastique dans l'implantation embryonnaire [11] .

Kitaya et al. [31] signalaient premièrement une répartition perturbée des leucocytes en cas d'endométrite. En effet en plus d'une augmentation de leur nombre, ceux-ci pourraient s'accumuler sous la surface endométriale, autour des glandes superficielles et des vaisseaux sanguins et contribuer ainsi à créer un microenvironnement aberrant et de ce fait un endomètre non réceptif [44]. Cette répartition anormale pourrait être liée à une expression perturbée de médiateurs paracrines tels que les molécules d'adhésion et les chimiokines [45]. En effet ils démontraient que de multiples molécules pro-inflammatoires impliquées dans l'extravasation endométriale de ces leucocytes, telles que : les sélectines-E, CXCL13 et CXCL1 ,étaient exprimées de façon anormale [45]. Ainsi l'infection microbienne de la cavité utérine pourrait déclencher des réponses immunitaires inhabituelles à ce tissu muqueux, qui à son tour pourrait entraîner les lymphocytes B dans le stroma endométrial (figure 1).

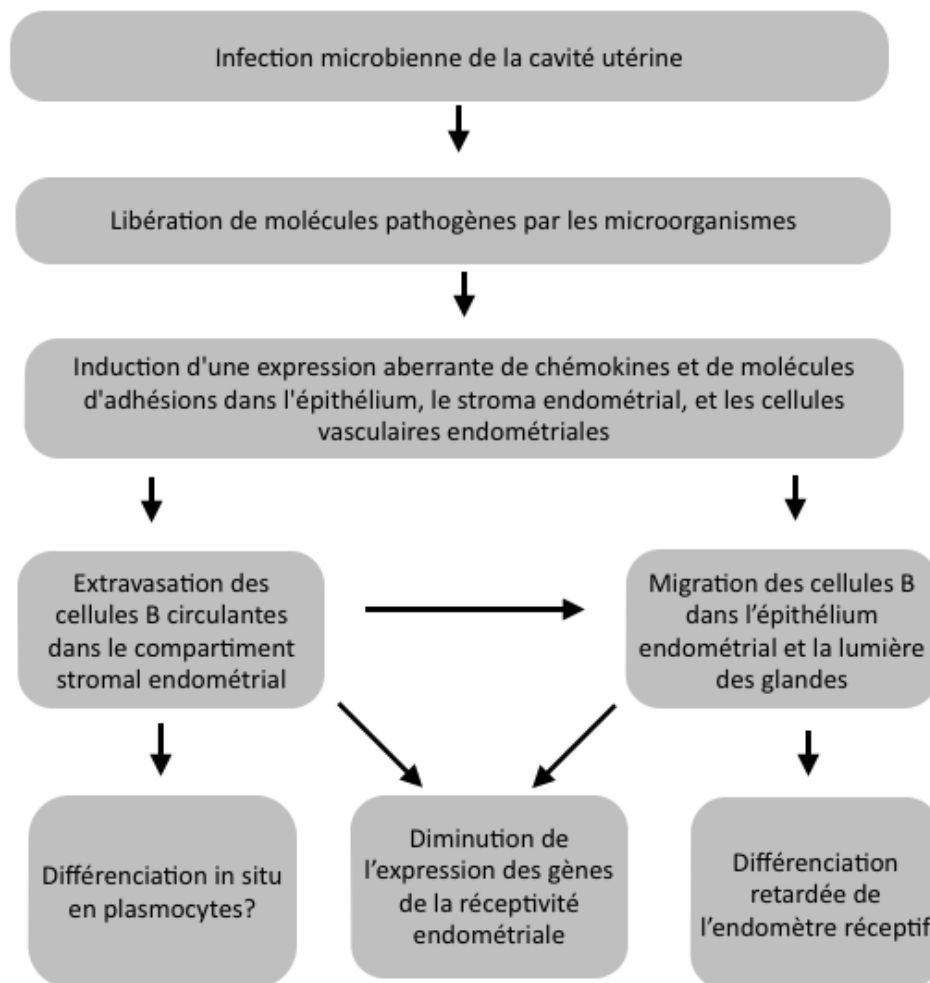


Figure 1: Physiopathologie de l'endométrite chronique d'après Kitaya et al. [31]

On sait également que les plasmocytes, responsables de la production d'immunoglobulines, sont rares dans l'endomètre humain normal, on présume donc que leur présence en situation d'endométrite chronique est pathologique [31]. Il a été montré que les patientes atteintes d'EC ont une densité plus élevée de cellules du stroma contenant des immunoglobulines (Ig) (dont les sous classes IgG, IgM, IgA) par rapport aux témoins. Plus spécifiquement, la densité des cellules IgG2 est significativement plus élevée que les autres sous-classes d'Ig dans les cellules stromales de l'endomètre atteint d'EC [46]. L'expression unique de cette sous-classe d'Ig pourrait être un mécanisme possible dans l'EC qui contribue à l'échec de l'implantation [46].

Une autre hypothèse est le rôle des MétalloProtéinases Matricielles (MMps) dans

l'endomérite chronique, l'inflammation et l'échec de l'implantation. Les MMPs sont une famille d'enzymes protéolytiques dépendantes du zinc qui affecte le remodelage de la migration de la matrice extracellulaire et de la cellule. L'expression anormale de MMPs a été associée à diverses pathologies telles que l'endométriose, les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires [47]. Yoshii et al. [48] ont démontré dans une étude rétrospective que les MMP peuvent être un biomarqueur potentiel pour l'inflammation utérine associée à une défaillance de l'implantation.

Plus récemment Di Pietro et al. [49] dans leur étude de 2013 démontrent pour la première fois que chez les femmes atteintes d'EC, l'expression endométriale de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, la prolifération et l'apoptose est modifiée. En particulier, IGFBP1, BCL2, et BAX étaient surexprimés, tandis que IL11, CCL4, IGF1, et CASP8 étaient régulés à la baisse. Ces expressions anormales pourraient, elles aussi, être responsables de conditions défavorables pour l'implantation et le développement embryonnaire [50].

Ainsi, l'inflammation chronique de l'endomètre peut altérer la production de cytokines endométriales, endommager la fonction endométriale, entraîner une répartition anormale d'un sous-ensemble de lymphocytes dans l'endomètre et induire une sécrétion altérée de facteurs paracrine, qui peut finalement réduire la réceptivité des embryons dans l'endomètre [19].

2) Prévalence :

La prévalence de l'endomérite chronique est extrêmement variable dans la littérature : elle oscille entre 0,2 et 66% [51- 53].

Ces différences sont attribuables à plusieurs facteurs : des populations et méthodes histologiques et immuno-histochimiques différentes selon les études, mais aussi le manque de définitions universelles, telle que pour l'échec d'implantation embryonnaire répété [17,52].

Dans cette dernière situation, les récentes études rapportent des prévalences importantes allant de 14 à 66% [17,39,54,55].

3) Clinique

L'une des difficultés posées par l'endométrite chronique est son caractère le plus souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique avec des manifestations non spécifiques telles que des métrorragies, douleurs pelviennes, leucorrhées ou des dyspareunies [17,32,56,57].

4) Histologie

Le diagnostic d'endométrite chronique est histologique [31]. Une biopsie endométriale (BE) est le plus souvent réalisée suivie d'un examen histologique avec coloration par Hématoxyline et Eosine (H&E) [31,52]. Un temps controversé, la réalité de cette entité histopathologique a depuis fait l'objet de nombreuses études et publications [56-58].

Plusieurs signes histologiques peuvent témoigner d'une EC : un œdème stromal superficiel associé à un infiltrat inflammatoire polymorphe dense du stroma endométrial. D'autres sont non spécifiques tels que : la présence de polynucléaires neutrophiles prédominant dans la partie superficielle de la muqueuse glandulaire, une augmentation de la densité cellulaire du stroma, une infiltration vasculaire intra-luminale par des polynucléaires neutrophiles, des hémorragies artériolaires sous épithéliales [57,59] .

Toutefois le critère histologique de référence est la présence de plasmocytes dans le stroma endométrial (au moins 1 pour 120 champs) [17,30,51,57]. Les experts sont parvenus à un consensus sur le fait qu'il s'agit du point de repère le plus solide pour le diagnostic d'EC [31,59]. Les plasmocytes endométriaux typiques dans l'EC ont un grand corps cellulaire, un ratio noyau/cytoplasme élevé, un cytoplasme basophile et des noyaux avec réarrangement d'hétérochromatine appelé « horloge ou rayon de roue » [31].

Cependant la détection des plasmocytes endométriaux est chronophage et difficile par coloration tissulaire conventionnelle, même pour des histologistes expérimentés [31,60]. En effet la précision du diagnostic peut être compromise par des conditions telles que : l'infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires, une densité élevée de cellules stromales, l'apparence plasmacytoïde de cellules stromales telles que les fibroblastes ou les monocytes, une réaction pré-déciduale prononcée dans l'endomètre sécrétoire tardif [30,31,33]. Par conséquent, le taux de diagnostic erroné peut être supérieur à l'idéal [61-63].

5) Immunohistochimie

Pour surmonter ces problèmes, l'immunohistochimie (IHC) a été introduite afin de rendre le diagnostic histologique d'EC plus simple et précis [33,60,64]. Cette coloration immunohistochimique est capable de détecter les antigènes CD138 présents à la surface des plasmocytes [33,53].

Le CD138 est un protéoglycane transmembranaire, aussi appelé syndecan-1, intervenant dans le contrôle de la croissance cellulaire, dans la différenciation, dans le maintien de l'adhésion cellulaire et dans la migration cellulaire [17]. Il est exprimé par les plasmocytes et les cellules précurseurs B. Le CD138 est un marqueur très sensible et spécifique pour l'identification des plasmocytes [33,53,64].

Les marquages immuno-histochimiques par syndecan-1 ont été utilisés avec succès pendant des années pour le diagnostic de tumeurs plasmocytaires dont les myélomes multiples [65] et les études actuelles suggèrent maintenant leur utilisation pour le diagnostic histologique d'EC [17,54,64].

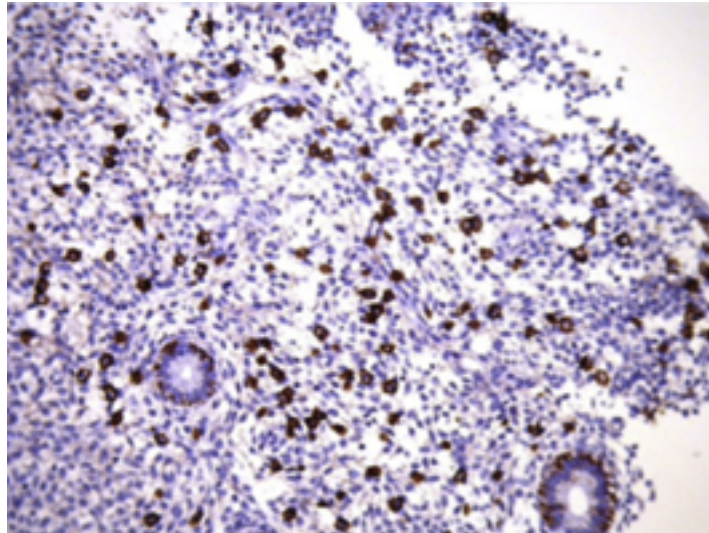


Figure 2 : Identification de plasmocytes (coloration brune) en immunohistochimie par Syndecan-1 (CD-138) dans le stroma endométrial. D'après Bouet et al. [17]

De nombreux avantages sont cités :

- L'IHC pourrait améliorer la sensibilité de la détection des plasmocytes [40,64]. Bayer-Garner et al. [33] ont constaté que, chez 47 patientes atteintes de saignements anormaux, 7 cas d'EC ont été détectés sur des biopsies endométriales par coloration H&E comparativement à 20 lors de l'utilisation de IHC par syndecan1. McQueen et al. [41] ont appliqué la coloration immuno-histochimique à des échantillons archivés pour détecter le CD138 chez 107 femmes atteintes de FCSR et ont constaté une prévalence significativement plus élevée par rapport à l'utilisation de la coloration HE (56% contre 13%, $p < 0,01$).
- L'IHC pourrait diminuer le taux de faux positif rapporté avec la coloration HE , car certaines cellules sont parfois comptées à tort comme des plasmocytes [33].
- L'IHC pourrait accélérer le compte du nombre de cellules plasmatiques et ainsi le rendre moins fastidieuse que la coloration H&E , ce qui diminue les taux de faux négatifs parfois liés à la fatigue ou aux contraintes de temps du pathologiste [64].

- Il n'y a pas de variabilité inter et intra-observateur significative avec la coloration IHC [60]. La concordance diagnostique entre les pathologistes est sensiblement améliorée par rapport à la coloration par H&E.
- L'IHC permettrait enfin de réduire la part liée à l'expérience de l'observateur. Kitaya et al. [60] montraient en effet que des observateurs inexpérimentés dans le diagnostic d'endométrite chronique, ayant échoué à sa détection par méthode histologique conventionnelle ont pu facilement détecter les plasmocytes par IHC, confirmant ainsi la supériorité de cette approche pour l'objectivité et la reproductibilité dans le diagnostic d'endométrite chronique.

Malgré tous les avantages, IHC n'est pas encore très largement utilisé pour le diagnostic d'EC [17]. Il convient toutefois de faire preuve de prudence dans son utilisation pratique et dans l'interprétation des résultats :

- Certaines cellules CD138 positives telles que les cellules squameuses endocervicales se retrouvent souvent sur des biopsies et peuvent être sources de faux positifs même si cette part est très faible [17,66]. De plus le prélèvement par biopsie peut lui même induire ces erreurs d'interprétation, les plasmocytes de l'épithélium pouvant envahir le stroma pendant le processus de curetage [67].

-Il n'existe actuellement aucune norme technique concernant l'immunohistochimie par CD138 dans les échantillons d'endomètre. Les résultats peuvent donc varier selon la sélection, la dilution, le temps d'incubation, l'épaisseur de la section du tissu et le nombre de sections examinées [31].

-Il n'existe pour le moment aucun consensus sur le nombre de cellules plasmiques par champ requis pour confirmer le diagnostic de CE. Il existe donc des biais et des écarts dans les définitions d'EC dans les études [17,51, 67].

6) Hystéroskopie

L'hystéroskopie est devenue un examen simple et rapide, réalisé en ambulatoire sans anesthésie. Elle permet une vision directe du canal cervical, de la cavité utérine et des ostia tubaires. Ainsi, peut être réalisé le diagnostic d'anomalies pouvant échapper aux examens radiologiques ou échographiques conventionnels telles que : les anomalies du canal cervico-isthmique, les hypertrophies ou atrophies endométriales et les lésions intra-cavitaires (polypes, myomes sous-muqueux, synéchies) [22, 68,69].

L'une de ces anomalies non diagnostiquées lors des examens radiologiques classiques est l'EC [19,22].

Les critères d'EC retenus dans la littérature lors de l'hystéroskopie diagnostique sont les suivants [17, 56, 70-72] :

- œdème stromal endométrial;
- aspect « en fraise » de la muqueuse avec des plaques d'endomètre rouge sombre congestif, centrées par un piqueté blanc, localisées ou disséminées à toute la cavité, aspect dû à la ponctuation des orifices glandulaires dilatés au sein d'un œdème de l'endomètre ;
- présence de micropolypes endométriaux (inférieurs à 1 mm) qui peuvent être sporadiques ou recouvrir tout l'endomètre. Ces micropolypes seraient mieux observés dans les hystérosopies en milieu liquide grâce à une distension utérine plus douce permise par le sérum physiologique.

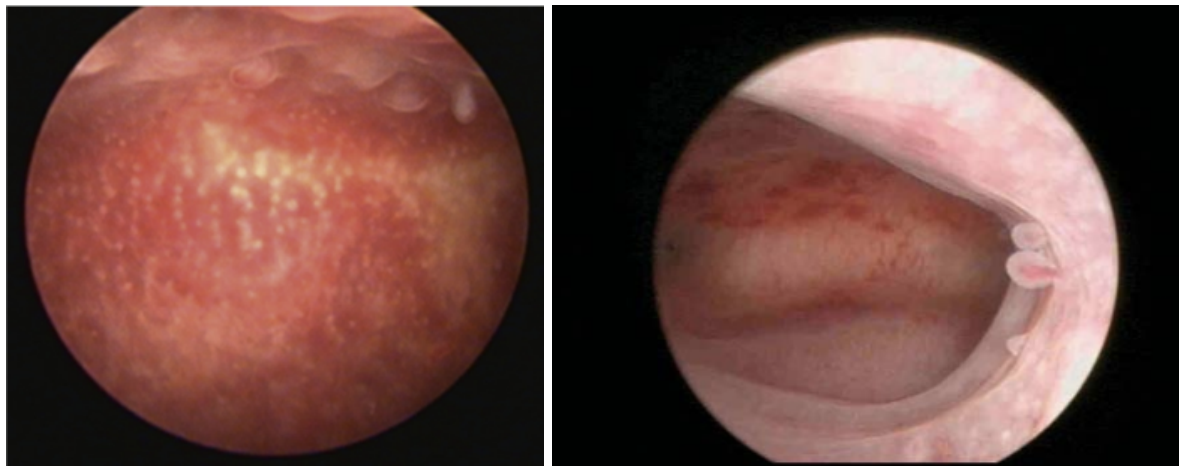


Figure 3 : Aspect d'endométrite chronique en hystérocopie. (a) Muqueuse érythémateuse centrée par un piqueté blanchâtre donnant un aspect « en fraise » évocateur d'endométrite chronique. D'après Bouet et al. [17] (b) Hyperémie focale associée à une augmentation de l'épaisseur de la muqueuse et des micropolypes isolés. D'après Cicinelli et al. [73].

Ces critères sont repris par l'ensemble des auteurs, ce qui témoigne de leur aspect consensuel, mais sont clairement sujets à une certaine subjectivité, donc opérateurs-dépendants [72]. Les taux d'endométrite chronique retrouvés en hystérocopie sont très variables dans la littérature. Dans les hystérocopies pratiquées dans le bilan pré-FIV les taux d'EC sont relativement homogènes : de 12% pour Polisseni et al. [74] à 17,2% pour Feghali et al. [75] , tandis dans celles pratiquées en cas d'échec de FIV, une grande variabilité est observée. La Sala et al. [22], sur 100 femmes ayant eu 2 échecs de fécondation in vitro avec transferts d'embryons de bonne qualité, n'observaient aucune EC à l'hystérocopie et 1 seule à l'histologie, tandis que, dans les mêmes conditions, Mergui et al. [76] sur 63 femmes observaient 14 % d'EC, et Lamonica et al. [77] 35 %. Ces divergences mettent l'accent sur le caractère très subjectif du diagnostic hystérocopique d'endométrite chronique.

Par ailleurs la corrélation entre diagnostic hystérocopique et histologique demeure elle aussi une source de divergence dans la littérature. Tandis que Yang et al. [18] rapportent une sensibilité de 35% et une spécificité de 68% de l'hystérocopie pour le diagnostic d'EC chez la patiente en situation d'ERI, Polisseni et al. [74] concluent, eux, au résultat peu contributif de l'hystérocopie pour le diagnostic d'EC chez les femmes infertiles avec une sensibilité de

17% et une valeur prédictive positive de 25%.

Les partisans de l'hystéroscopie mettent en avant l'évaluation complète de la cavité utérine permise par cet examen, tandis que la biopsie faite à l'aveugle peut manquer une zone localisée d'inflammation. Néanmoins le diagnostic hystéroscopique d'endométrite chronique n'en demeure pas moins subjectif. Ainsi la place de cet examen dans le diagnostic reste à définir.

7) Traitement

Le traitement de l'endométrite chronique dans l'échec d'implantation embryonnaire est actuellement basé sur la présomption d'une origine bactérienne et fait donc appel aux traitements antibiotiques [36, 39, 40,78-79]. Cependant celui-ci reste controversé : d'une part du fait de protocoles d'antibiothérapie non standardisés, d'autre part du fait des divergences quant aux résultats sur l'obtention de grossesse après traitement [51].

Plusieurs schémas d'antibiothérapie ont été proposés dans la littérature. Certains auteurs tels que Johnston-MacAnanny et al. [39] et Kitaya et al. [79] proposent une première ligne de traitement par 2 semaines de doxycycline 100mg x2/J. Cet antibiotique à large spectre, efficace des bactéries communes aux mycoplasmes, est le plus utilisé [32, 39,80]. En cas de persistance de l'EC à la biopsie, il était ensuite proposé de réaliser une 2^e ligne de traitement par ciprofloxacine+ métronidazole pendant 2 semaines [39] . D'autres , comme l'équipe de Cicinelli [19-36] , préconisent de baser le traitement sur l'agent infectieux identifié, et proposent ainsi un traitement par ciprofloxacine (500mg x2/j pendant 10j) en cas de bactérie Gram-négative, amoxicilline-acide clavulanique (1g x2/j pendant 8j) en cas de bactérie Gram-positive, et d'un schéma antibiotique à large spectre en cas de cultures négatives par ceftriaxone (1 injection unique intramusculaire de 250mg) + doxycycline (100mgX2/j, 14J) + métronidazole (500mgx2/j , 14j).

D'autres types de traitements sont également retrouvés dans la littérature. L'adjonction d'un traitement corticoïde aux antibiotiques a par exemple été proposée lorsqu'il existait une forte activité de MMps dans la cavité utérine [48]. Quelques auteurs ont aussi rapporté que l'utilisation de Progestagènes (Acétate de mégestrol) pourrait être une option pour traiter l'EC mais les données sont insuffisantes quant à son efficacité et son innocuité [81].

Le traitement est le plus souvent décidé sur la présence d'une EC prouvée histologiquement. La culture endométriale est peu réalisée dans la pratique clinique. Certains auteurs décident de traiter sur la simple présence d'images hystéroscopiques évocatrices d'endométrite chronique. Dans leur étude de 2008, Cicinelli et al. [38] concluaient que $\frac{3}{4}$ des femmes avec une EC à l'hystéroscopie ont une culture endométriale positive et que, dans un souci de simplification et pour éviter la BE, on pouvait d'emblée traiter ces femmes par un antibiotique à large spectre [38]. Le CNGOF, tout en étant conscient du caractère empirique de leur attitude, recommandait de traiter par antibiotiques à large spectre (cyclines, 15 jours minimum le cycle précédant l'AMP, parfois associé à un traitement anti-inflammatoire), les images hystéroscopiques évoquant une endométrite chronique [72].

D. IMPLICATION DE L'ENDOMETRITE CHRONIQUE DANS LES ECHECS REPETES D'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE :

L'implantation embryonnaire reste actuellement un facteur limitant le succès en AMP [72]. Il est estimé que l'ERI survient chez 15 à 20% des couples suivis en FIV [12,79]. Les causes d'ERI sont complexes et de multiples facteurs peuvent être en cause [39]. Un intérêt est, entre autre, porté au facteur endométrial, surtout dans le cas de transferts d'embryons de bonne qualité. Parmi les causes responsables d'une altération de la réceptivité endométriale est évoquée l'endométrite chronique.

Certaines études montrent en effet que l'endométrite chronique pourrait être associée aux échecs répétés d'implantation en AMP [39,74]. Leurs résultats semblent indiquer que de l'état inflammatoire chronique endométrial résulte un échec d'implantation embryonnaire.

Johnston-MacAnnany et al. [39] rapportaient ainsi que le taux d'implantation embryonnaire était significativement plus bas chez les patientes atteintes d'endométrite chronique (15% vs. 46,2% en l'absence d'EC, $p=0,02$). Par ailleurs d'autres études suggèrent que le traitement de cette endométrite pourrait améliorer les taux de grossesse en AMP. Toutefois les études sont peu nombreuses et les résultats controversés [34,39].

D'autre part plusieurs publications échouent à démontrer toute association entre endométrite chronique et infertilité [82,83].

E. PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE :

Les patientes en situation d'ERI malgré l'optimisation de la qualité embryonnaire représentent un véritable défi pour les cliniciens et biologistes des équipes d'AMP.

En France, la Sécurité Sociale rembourse quatre tentatives de FIV. Une tentative est comptabilisée lorsqu'il y a eu le transfert d'au moins un embryon dans la cavité utérine. Devant ce nombre limité de tentatives, les équipes d'AMP sont rapidement confrontées à une remise en question. Les couples dans ces situations d'échec sont par ailleurs épuisés et vulnérables [84]. Notre rôle de médecin est de leur proposer des examens pertinents ayant des implications thérapeutiques permettant d'améliorer les chances futures d'implantation.

Parmi les causes potentielles d'échec d'implantation embryonnaire, plusieurs études rapportent une possible implication de l'endométrite chronique. Cependant, celle-ci reste controversée et nos connaissances sur son implication clinique restent limitées.

Les objectifs de ce travail rétrospectif sont d'une part d'évaluer la prévalence de l'endométrite chronique dans notre population d'échec d'implantation embryonnaire et d'autre part de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs de celle-ci.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les résultats du bilan d'échec d'implantation embryonnaire dans son ensemble, la corrélation entre nos résultats hystéroscopiques et histologiques et les effets éventuels de l'antibiothérapie sur l'endométrite chronique elle-même et sur les résultats d'AMP.

II. MATERIELS ET METHODES

A. METHODOLOGIE GENERALE

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle, entre Juin 2014 et Juin 2017, dans le service d'assistance médicale à la procréation PROCREALIS (Service associant le Centre Hospitalier Départemental de Vendée, le laboratoire Biorylis et la Clinique Saint-Charles).

B. POPULATION ETUDIEE

Les femmes incluses présentaient une infertilité depuis plus d'un an, étaient âgées de 18 à 43 ans, et se trouvaient en situation d'échecs d'implantation embryonnaire répétés après une prise en charge en FIV-ICSI.

La définition d'ERI retenue était celle proposée par l'EHSRE, c'est à dire par l'absence d'implantation embryonnaire après au moins 3 cycles de transfert d'embryon de bonne qualité frais ou congelés. Le centre privilégiait la culture embryonnaire prolongée c'est à dire le transfert d'embryons au stade blastocyste.

Toutes bénéficiaient d'un bilan dans le cadre de ces échecs d'implantation embryonnaire. Celui-ci comprenait dans notre centre :

- Un bilan thyroïdien : TSH, anticorps anti-Thyroperoxydase (Ac anti-TPO), Anticorps anti-Transglutaminase (Ac anti-TG).

- Un bilan endocrinien: glycémie, prolactine
- Un bilan immunologique pour la recherche de syndrome des antiphospholipides : anticorps anticardiolipines, anti-bêta2-glycoprotéine I, anticoagulant circulant de type lupique.
- Un bilan de coagulation : Temps de Prothrombine (TP), TCA (Temps de céphaline activée), et fibrinogène.
- Les caryotypes sanguins du couple.
- Une hystéroscopie diagnostique
- Une biopsie d'endomètre avec recherche d'endométrite chronique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- une antibiothérapie le mois précédent la biopsie d'endomètre
- l'absence ou l'échec de la réalisation de la biopsie dans le bilan d'échec d'implantation
- l'absence d'analyse immuno-histochimique pour la recherche d'endométrite chronique.

C. DEROULEMENT DU BILAN

Le bilan réalisé en situation d'échec d'implantation embryonnaire comprenait parmi les éléments cités précédemment une hystéroscopie diagnostique immédiatement suivie d'une biopsie d'endomètre à la recherche d'endométrite chronique.

1) Opérateurs :

Ces examens ont été réalisés par un total de 6 opératrices : toutes gynécologues spécialisées en AMP, aidés d'une interne de gynécologie préparant le DESC de médecine de la reproduction.

2) Hystérocopie diagnostique :

L'examen était réalisé en phase folliculaire du cycle menstruel avec un hystéroscope rigide de 3 mm de diamètre. Des photographies étaient prises et sauvegardées au format digital. Pour minimiser le risque d'infection par contamination vaginale bactérienne, le spéculum était mis en place et une désinfection à la Bétadine pratiquée. La distension de la cavité utérine était réalisée par une infusion pressurisée de sérum physiologique (chlorure de sodium isotonique à 0,9%). L'exploration de la cavité commençait avec une vue panoramique, suivie d'une évaluation de la muqueuse utérine. Le canal endocervical, l'isthme, les parois utérines, le fond utérin et les ostia tubaires étaient méticuleusement inspectés.

L'examen recherchait l'existence de lésions endocavitaires et des signes d'EC. Les signes hystérocopiques d'EC étaient ceux décrits dans la littérature [17, 56,70] c'est-à-dire :

- Un œdème stromal endométrial
- Un aspect en « fraise » de la muqueuse avec des plaques d'endomètre rouge sombre, congestif, centrées par un piqueté blanc, localisées ou disséminées à toute la cavité.
- La présence de micropolypes endométriaux (inférieurs à 1 mm), sporadiques ou recouvrant tout l'endomètre.

3) Biopsie d'endomètre :

Après le diagnostic hystérocopique, était réalisée de façon systématique une biopsie d'endomètre à la pipelle de Cornier. Les tissus collectés étaient directement fixés dans du formol pour une analyse histologique. Encore une fois pour minimiser le risque d'infection une nouvelle détersion à la Bétadine était réalisée avant le geste.

Des analyses histologiques et immunohistochimiques étaient réalisées à la recherche d'une EC. L'endométrite chronique était définie par la présence de plasmocytes dans le stroma

endométrial [57, 58,85]. L'identification des plasmocytes était confirmée par immunohistochimie avec recherche d'une positivité CD138.

4) Traitement

Dans notre centre, l'analyse bactériologique n'était pas réalisée en routine. La présence d'une endométrite chronique, prouvée en immunohistochimie, était donc traitée par une trithérapie antibiotique empirique à large spectre : métronidazole 500mg x2/j et ofloxacine 400mg X2/j pendant 14 jours associés à une dose unique de ceftriaxone 250mg en intramusculaire [19,86]. Le partenaire n'était pas traité.

En cas de positivité une biopsie de contrôle sans hystéroscopie associée était pratiquée pendant la phase folliculaire du cycle suivant la réalisation du traitement antibiotique. La persistance d'une EC faisait répéter le traitement et le contrôle de BE jusqu'à un maximum de 3 cycles de trithérapie au-delà duquel aucun traitement n'était réitéré [19]. La poursuite des cycles de transferts embryonnaires frais ou congelés pouvait être réalisée le mois suivant le contrôle biopsique. Une grossesse clinique obtenue dans les suites du transfert était définie comme la présence échographique d'un sac gestationnel intra-utérine avec un embryon présentant une activité cardiaque.

D. RECUEIL DE DONNEES :

Les données étaient collectées à partir des dossiers du centre d'AMP Procréalis. Elles étaient issues du logiciel Médifirst et du dossier papier des patientes.

Etaient colligés dans les dossiers : les caractéristiques féminines au moment de la biopsie d'endomètre: générales (âge, IMC, statut tabagique), leurs antécédents : généraux, gynécologiques, obstétricaux et chirurgicaux et la présence de signes cliniques; les caractéristiques masculines (âge, IMC, statut tabagique).

Les paramètres reproductifs suivant étaient également collectés : la/les cause(s), le type et la durée d'infertilité, caractéristiques du cycle menstruel (durée, régularité), les examens réalisés à J3 du cycle lors du début de prise en charge en FIV-ICSI comprenant les dosages hormonaux et l'échographie (compte des follicules antraux, épaisseur de l'endomètre, anomalie utéro-ovarienne). Sur le plan masculin, étaient collectées les données issues du spermogramme et de la spermoculture.

Enfin ont été recherchés : les différents paramètres du bilan d'ERI tels que cités précédemment.

E. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'endométrite chronique par analyses histologiques et immuno-histochimiques chez les femmes en situation d'échecs répétés d'implantation embryonnaire après FIV-ICSI et de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs d'endométrite chronique.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer la prévalence hystéroscopique de l'EC
- d'évaluer la corrélation entre constatations hystéroscopiques et histologiques : évaluation de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative
- d'évaluer les effets du traitement antibiotique sur l'EC et sur les taux de grossesse après la reprise des transferts d'embryons.

F. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique était réalisée par l'unité de recherche clinique du CHD de Vendée.

Les variables quantitatives étaient comparées en utilisant un test de Student en cas de distribution normale et un test de Wilcoxon dans le cas contraire. Les Variables qualitatives étaient comparées en utilisant le test d'indépendant du Khi2 ou le test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significatif.

III. RESULTATS :

Cette étude rétrospective, conduite entre Juin 2014 et Juin 2017, incluait 99 patientes en situation d'échecs répétés d'implantation embryonnaire. Parmi elles, 11 ont été exclues de l'étude : 4 patientes pour l'absence de BE réalisée dans le bilan d'échec d'implantation et 7 patientes pour l'absence d'IHC par CD138+ pour le diagnostic d'endométrite chronique. Au total 88 patientes ont donc été incluses dans notre étude.

A. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

Les femmes de notre étude présentaient un âge moyen de 33,72 ans, un IMC normal (compris entre 18,5 et 25 kg/m²) dans 57,95% des cas. Il s'agissait d'une infertilité primaire du couple dans 45,45% des cas, majoritairement de cause féminine pure (44,32%). Le bilan de réserve ovarienne montrait une AMH moyenne de 4,33ng/ml et un CFA à 29. Il était transféré 3,98 embryons en moyenne avant de réaliser ce bilan d'échec d'implantation embryonnaire. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population en situation d' ERI.

Femmes		Total (n=88)
Age (années)		33,72 +/- 6,68
IMC (kg/m2)	Moyenne	24,43 +/- 5,41
	<18,5	5 (5,68)
	18,5-25	51 (57,95)
	25-30	17 (19,32)
	>30	15 (17,05)
Tabagisme	Jamais	45 (51,14)
	Sevré	19 (21,59)
	Actif	24 (27,27)
Gestité	Nulligeste	38 (43,18)
	Primigeste	23 (26,14)
	Multigeste	27 (30,68)
Parité	Nullipare	62 (70,45)
	Primipare	20 (22,73)
	Multipare	6 (6,82)
Infertilité		
Type	Primaire	40 (45,45)
	Secondaire	23 (26,14)
	Primo-secondaire	25 (28,41)
Durée (années)		5,03 +/- 2,23
Cause infertilité du couple	Féminine pure	39 (44,32)
	Masculine pure	13 (14,77)
	Mixte	17 (19,32)
	Inexpliquée	19 (21,59)
Causes infertilité féminine	IOP	24 (27,72)
	SOPK	23 (26,14)
	Endométriose	18 (20,45)
	Tubaire	17 (19,54)
AMH (ng/ml)		4,33 +/- 4,16
CFA		29,04 +/- 20,05
Nombre d'embryons transférés avant bilan		3,98 +/- 1,68

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart-type et nombre (pourcentage).

B. RESULTATS DU BILAN D'ECHEC D'IMPLANTATION EMBRYONNAIRE

Le bilan d'échecs répétés d'implantation embryonnaire réalisé sur notre population mettait en évidence :

- Un bilan vitaminique anormal chez 10,14% (7/69) qui comprenait 5 cas de déficit en vitamine B9 et 3 cas de déficit en vitamine B12.

- Un bilan immunologique anormal dans 5,25% (4/76) témoignant d'un syndrome des antiphospholipides. Trois femmes présentaient une anomalie de façon isolée et l'association de 2 anticorps était retrouvée chez la quatrième.
- Un seul cas d'anomalie du bilan de coagulation a été mis en évidence avec TCA allongé en rapport avec un déficit en facteur XI.
- Les caryotypes du couple ont permis la découverte d'un cas de dysgonosomie 47XYY et d'un cas de microdéletion 15q13.3.
- Un bilan thyroïdien anormal dans 25,64% des cas : avec 7 cas montrant la présence d'un anticorps anti-TG, 7 montrant celle d'un anti-TPO. La TSH était retrouvée de façon supérieure aux objectifs pré-conceptionnels de 2,5 mUI/L dans 10,20% des cas.
- Dans le reste du bilan endocrinien : la prolactine était anormale dans 6 cas sur 87 (6,90%) mais seulement 1 cas d'hyperprolactinémie vraie a été confirmée. Aucune anomalie glycémique n'a été mise en évidence.
- Un total de 87 patientes ont pu bénéficier d'une hystéroscopie diagnostique : 47,12% retrouvaient une anomalie. Parmi elles on notait 32 suspicions d'endométrite chronique (36,78%) et 9 cas d'autres lésions endocavitaires (10,34%) : 3 cas de polypes, 3 de myomes sous-muqueux, et 3 cas de synéchies.
- La biopsie d'endomètre retrouvait la présence d'une EC dans 47,73% des cas.

Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats du bilan d'échecs répétés d'implantation embryonnaire

Bilan Vitaminique (n=69)	Normal Anormal -B9 anormale -B12 anormale	62 (89,86) 7 (10,14) 5 (7,25) 3 (4,35)
Bilan immunologique (n= 76)	Négatif Positif -Ac anticardiolipines -Ac anti-B2-GP1 -ACC type lupique	72 (94,74) 4 (5,25) 1 (1,32) 2 (2,63) 2 (2,63)
Bilan de coagulation (n=78)	Anormal	1 (1,28)
Caryotype Féminin (n= 82)	Anormal	1 (1,22)
Masculin (n= 81)	Anormal	1 (1,23)
Bilan thyroïdien (n=78)	Normal Anormal -TSH anormale -Ac anti-TG -Ac anti-TPO	58 (74,36) 20 (25,64) 8 (10,20) 7 (8,43) 7 (8,43)
Bilan endocrinien Prolactine (n= 87)	Anormale	6 (6,90)
Glycémie (n= 74)	Anormale	0
Hystéroskopie (n=87)	Normale Anormale -Signes d'EC -Autres lésions endocavitaires	46 (52,87) 41 (47,12) 32 (36,78) 9 (10,34)
Biopsie Endomètre (n=88)	Absence d'EC EC	46 (52,27) 42 (47,73)

Les résultats sont exprimés en : nombre (pourcentage)

C. ENDOMETRITE CHRONIQUE

1) Prévalence de l'endométrite chronique

L'endométrite chronique a été mise en évidence suite à la biopsie d'endomètre dans 47,73% (42/ 88) des patientes de notre étude. Des analyses histologiques et immunohistochimiques étaient pour rappel réalisées pour affirmer le diagnostic.

2) Evaluation de l'hystéroscopie dans le diagnostic d'endométrite chronique

a. Prévalence et Signes d'endométrite chronique en Hystéroscopie

L'hystéroscopie faisait suspecter une endométrite chronique dans 36,78% des cas (32/ 87). Parmi les signes évocateurs d'EC recherchés : on notait un œdème stromal diffus ou focal dans 4,60% des cas (4/87), la présence de micropolypes dans 4,60% des cas (4 /87) et une hyperhémie dans 40,22% (35/87) dont 9 d'entre elles associées à un piqueté blanchâtre (25,71%).

b. Corrélation entre histologie et hystéroscopie

Afin d'étudier la corrélation entre résultats hystérosopiques et résultats histologiques (gold-standard), nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive de l'hystéroscopie dans le diagnostic d'endométrite chronique pour notre population d'ERI. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Correspondance entre résultats hystéroscopiques et histologiques pour le diagnostic d'EC.

Total = 88	Histologie normale (n=46)	EC en Histologie (n=42)
Hystéroscopie normale (n=56)	33	23
Hystéroscopie avec signes EC (n=32)	13	19

La sensibilité et la spécificité de l'hystéroscopie pour le diagnostic d'EC étaient respectivement de 45,24% et 71,74%, et les valeurs prédictives positive et négative respectivement de 59,37% et 58,93%.

3) Facteurs prédictifs d'endométrite chronique

Les données cliniques de notre population d'ERI ont été rétrospectivement analysées selon le statut : « présence » ou « absence » d'EC afin d'identifier d'éventuels facteurs de risques. Les résultats figurent dans les tableaux ci-dessous (tableaux 4 à 8) Aucune variable analysée n'a permis de mettre en évidence son association à l'endométrite chronique. La seule variable qui différait, était la présence de méno-métrorragies, significativement plus importantes dans le groupe « absence d'endométrite chronique » 21,74% vs. 4,76%, $p=0,02$.

a. Antécédents généraux :

L'antécédent d'auto-immunité était défini par la présence d'au moins un anticorps appartenant au bilan d'échec d'implantation embryonnaire : Ac anti-TPO, Ac anti-TG, Ac anti-cardiolipine, Ac anti Beta2-Gp1.

Tableau 4 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents généraux.

	EC- (n=46)	EC+ (n=42)	p-value
Âge	33,57 +/- 3,30	33,80 +/- 4,09	0,69
IMC	24,9 +/- 5,72	23,92 +/- 5,08	0,39
Tabagisme	14 (30,43)	10 (23,81)	0,56
Inflammation pelvienne	18 (39,13)	16 (38,10)	0,92
Appendicite	9 (19,57)	6 (14,29)	0,51
Endométriose	6 (13,04)	11 (26,19)	0,12
MICI	1 (2,17)	1 (2,38)	1,00
Salpingite	3 (6,52)	0 (0,00)	0,24
Adhérence	2 (4,35)	4 (9,52)	0,42
Autres	2 (4,35)	0 (0,00)	0,49
Chirurgie pelvienne	14 (30,43)	9 (21,43)	0,34
Sérologie chlamydia positive	5 (10,87)	1 (2,38)	0,21
Infection urinaire	3 (6,52)	1 (2,38)	0,62
Auto-immunité	10 (26,3)	7 (20)	0,59

Les résultats sont exprimés en : moyenne+/- écart-type et nombre (pourcentage).

b. Antécédents gynéco-Obstétricaux

Tableau 5 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents gynéco-obstétricaux.

	EC- (n=46)	EC+ (n=42)	p-value
Gestité	1,04 +/- 1,37	1,17+/-1,25	0,45
Parité	0,35 +/-0,6	0,43+/-0,77	0,77
ATCD de FCS	19 (41,30)	19 (45,24)	0,71
ATCD de curetage	10 (21,74)	5 (11,90)	0,22
ATCD de GEU	4 (8,70)	5 (11,90)	0,73
ATCD d'AVB	9 (19,57)	10 (23,81)	0,63
ATCD de Césarienne	4 (8,70)	4 (9,52)	1,00
ATCD DA-RU	5 (10,87)	5 (11,90)	1,00
ATCD de vaginose	5 (10,87)	5 (11,90)	1,00
Hydrosalpinx	3 (6,52)	2 (4,76)	1,00
Myome	3 (6,52)	3 (7,32)	1,00
Polype	1 (2,17)	2 (4,88)	0,60
Synéchies	2 (4,35)	1 (2,44)	1,00
Contraception			
DIU	1 (4,76)	2 (12,50)	0,38
POP	20 (95,24)	13 (81,25)	
Implant	0 (0,00)	1 (6,25)	
Frottis cervico-vaginal			
Normal	30 (85,71)	25 (69,44)	0,25
Inflammatoire	3 (8,57)	8 (22,22)	
LIBG/LIHG	2 (5,71)	3 (8,33)	
Âge de la ménarche :	11,21 +/- 3,66	12,70 +/- 1,34	0,25

Les résultats sont exprimés en : moyenne+/- écart-type et nombre (pourcentage).

c. Antécédents d'infertilité

Tableau 6 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents d'infertilité

	EC- (n=46)	EC+ (n=42)	p-value
Causes infertilité féminine			
IOP	11 (23,91)	13 (30,95)	0,46
SOPK	11 (23,91)	12 (28,57)	0,62
Endométriose	6 (13,04)	11 (26,19)	0,12
Obstruction tubaire	5 (10,87)	6 (14,29)	0,63
Type infertilité			
Primaire	21 (45,64)	19 (45,24)	0,85
Primo-secondaire	14 (30,43)	11 (26,19)	
Secondaire	11 (23,91)	12 (28,14)	
Durée infertilité (années)	5,26 +/- 2,26)	4,79 +/- 1,96	0,46
Caractéristiques des cycles			
Aménorrhée	1 (2,22)	1 (2,38%)	1,00
Spanioménorrhée	7 (15,56)	7 (16,67)	0,89
Durée du cycle (jours)	29,86 (4,42)	30,36 (8,12)	0,93
Bilan initial J3			
Bilan Hormonal			
AMH	4,41 +/- 4,10	4,24 +/- 4,26	0,85
Oestradiol	47,89 +/- 23,35	55,95 +/- 44,24	0,30
Progestérone	0,47 +/- 0,24	0,49 +/- 0,21	0,71
LH	6,37 +/- 2,58	7,21 +/- 3,16	0,19
FSH	7,02 +/- 1,89	6,87 +/- 2,21	0,74
Bilan échographique			
CFA	28,15 +/- 20,24	30,02 +/- 20,03	0,59
Epaisseur endomètre (mm)	4,55 +/- 1,79	5,25 +/- 3,94	0,76

Les résultats sont exprimés en : moyenne +/- écart-type et nombre (pourcentage).

d. Signes cliniques

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : signes cliniques

	EC- (n=46)	EC+ (n=42)	p-value
Dysménorrhées	11 (23,91%)	13 (30,95%)	0,46
Dyspareunies	1 (2,17%)	2 (3,41%)	0,60
Leucorrhées	0	0	
Métrorragies	10 (21,74%)	2 (4,76%)	0,02

Les résultats sont exprimés en : nombre (pourcentage).

e. Antécédents masculins

Tableau 8 : Facteurs prédictifs d'endométrite chronique : antécédents masculins

	EC- (n=46)	EC+ (n=42)	p-value
Âge (années)	36,52 +/- 7,18	36,17 +/- 5,79	0,80
IMC (kg/m ²)	24,90 +/- 5,72	23,92 +/- 5,89	0,40
Tabagisme	13 (30,95)	15 (37,50)	0,45
Sérologie chlamydia positive	2 (4,44)	1 (2,38)	1,00
Spermoculture positive	4 (8,70)	6 (15,79)	0,34
Cause infertilité masculine			
OATS	15 (32,61)	8 (19,95)	0,15
Azoospermie/cryptozoospermie	3 (6,52)	1 (2,38)	0,62
Mar test positif	2 (4,35)	2 (4,76)	1,00

Les résultats sont exprimés en : moyenne+/- écart-type et nombre (pourcentage).

4) Evaluation de l'efficacité du traitement antibiotique

a. Résultats sur l'endométrite chronique:

Parmi les 42 patientes pour lesquelles la biopsie d'endomètre mettait en évidence une endométrite chronique, les données concernant la biopsie de contrôle n'ont pas pu être obtenus chez 8 patientes (absence de réalisation de BE ou absence de résultats disponibles). Parmi les 34 patientes restantes, après traitement antibiotique, on notait lors de la biopsie d'endomètre finale : 26 cas de normalisation de l'endomètre (76,47%) et 8 cas de persistance d'EC après au maximum 3 cycles d'antibiothérapie (23,53%).

Pour le traitement de l'EC une moyenne de 1,43 +/- 0,64 cycles d'antibiothérapie était nécessaire. Sur les 42 patientes atteintes d'endométrite chronique et traitées, les données sur le nombre de cycles n'étaient pas disponibles pour 2 patientes. Sur les 40 patientes restantes : 65% ont eu un seul cycle de traitement ; 27,5% 2 cycles de traitement et seulement 7,5% ont nécessité 3 cycles de traitement.

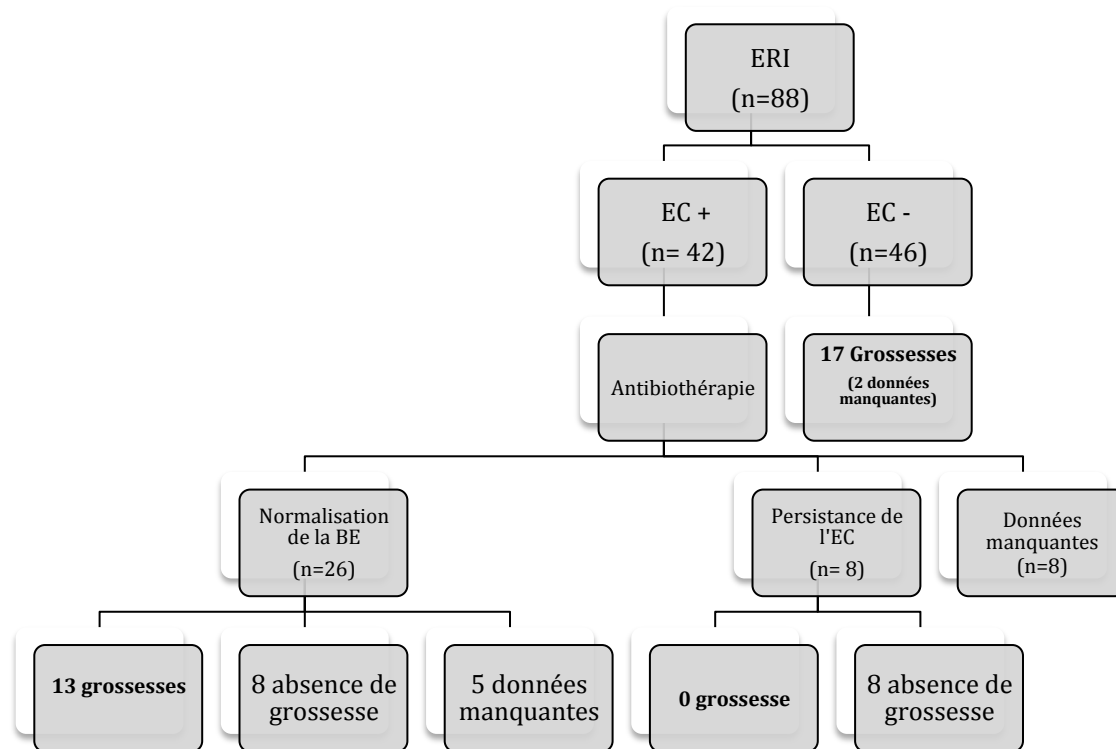


Figure 4: Distribution des patientes de l'étude selon les résultats des biopsies initiale et finale

b. Résultats en Assistance Médicale à la Procréation :

Les grossesses étaient obtenues suite à la reprise des transferts embryonnaires (frais ou congelés) dès l'obtention d'une absence d'endométrite chronique confirmée à la biopsie.

- Comparaison du taux de grossesse entre EC traitées et Absence d'EC :

Les données de 2 patientes manquaient pour l'analyse du taux de grossesse dans le groupe « absence d'EC » et de 13 patientes dans le groupe « EC traitée ». Les résultats obtenus sur

les données disponibles montraient qu'il n'y avait pas de différence significative sur le taux de grossesse clinique entre les patientes ayant une endométrite traitée et celles sans endométrite à la biopsie initiale (44,83% vs. 38,64%, $p=0,06$).

- Comparaison chez les patientes endométrites chronique entre persistance/normalisation :

Pour 5 patientes dont la biopsie s'est normalisée les données n'ont pu être analysées du fait d'une absence de transfert embryonnaire. Après traitement antibiotique, il existait une différence significative sur le taux de grossesse clinique entre les patientes pour lesquelles la biopsie montrait la disparition de l'EC et celles qui montrait une persistance de l'EC (61,9% vs. 0%, $p=0,01$)

IV. DISCUSSION

A. PREVALENCE DE L'ENDOMETRITE CHRONIQUE

La prévalence de l'endométrite chronique est très variable dans la littérature. En effet on retrouve une large gamme de valeurs s'étendant de 0,2 à 66% [19, 51,52] (Tableau 9).

Tableau 9: Résumé des taux de prévalence de l'endométrite chronique rapportés dans la littérature.

Auteurs	Année	Type d'étude	Population	Diagnostic	Prévalence
Cicinelli et al. (19)	2015	Rétrospective	ERI	His + HSC	57,5%
				HSC	66%
Bouet et al. (17)	2016	Prospective	ERI	His+ IHC	14%
			FCSR inexpliquées		27%
Yang et al. (18)	2014	Rétrospective	ERI	His + IHC	43,6%
Johnston-MacAnanny et al. (39)	2010	Rétrospective	ERI	His+ IHC	30,3%
Kitaya et al. (46)	2014	Prospective	ERI	His + IHC	34,3%
Cicinelli et al. (37)	2014	Rétrospective	FCSR	His + IHC + HSC	52,7%
				HSC	57,8%
Zolghadri et al. (87)	2011	Prospective	FCSR inexpliquées	His	42,9%
Kitaya et al. (54)	2011	Rétrospective	FCSR inexpliquées	His + IHC	12,9%
Cicinelli et al. (88)	2017	Rétrospective	Hystérectomie pour pathologie bénigne	His+ IHC	14,1%
Kitaya et al. (30)	2010	Rétrospective	Hystérectomie pour pathologie bénigne	His + IHC	11,1%
Kasius et al. (51)	2011	Rétrospective	Infertiles asymptomatique avant PEC IFV	His (+ IHC si diagnostic douteux)	2,8 %
Etude *	2017	Rétrospective	ERI	His + IHC	47,73%

* Etude « Endométrite chronique en situation d'échecs répétés d'implantation embryonnaire : prévalence et facteurs prédictifs ».

Plusieurs facteurs contribuent à ces différences.

- La population étudiée :

Les études s'intéressant à la prévalence de l'endométrite chronique sont réalisées sur des populations très variables.

En population générale, la prévalence est la plus faible observée avec des taux allant de 0,8 à 19% [52,57]. Lorsque celle-ci est analysée dans une population de femmes infertiles, cette gamme de prévalence s'étend plus largement avec des taux de 0,2 à 66% [19,51, 52]. Kasius et al. [51] rapportent par exemple une prévalence très basse de 2,8% chez les femmes infertiles asymptomatique avant prise en charge en fécondation in vitro, et concluent donc à une implication probablement minimale de l'endométrite chronique dans l'infertilité. A l'inverse dans la sous-population de femmes infertiles présentant des fausses couches spontanées à répétition, la prévalence est volontiers plus élevée avec des publications faisant état de valeurs allant de 12,9 à 57,8% [17,36,54]. Il en va de même lorsque sont étudiés les échecs d'implantation embryonnaire répétés, des taux plus élevés de prévalence sont alors rapportés : 14 à 66% [18, 19, 39,56]. La population de notre étude s'inscrit dans ce dernier cas de figure, et notre prévalence de 47,73% est donc cohérente avec les résultats précédemment publiés.

- La définition d'échecs d'implantation embryonnaire répétés :

La discordance des publications sur la prévalence en situation d'ERI, peut s'expliquer par la définition de l'ERI elle-même qui manque d'universalité [12,52].

Les variables à inclure dans cette définition sont multiples. Selon les définitions, interviennent : le nombre d'embryon, la qualité et le stade embryonnaire, le nombre de transfert, le type de protocole (frais/congelé) [12, 18,19, 39,46]. Par ailleurs pour certains auteurs il est également primordial d'inclure la notion d'âge de la femme dans la définition celui-ci étant corrélé à la qualité embryonnaire [12,17]. Ainsi Bouet et al. [17] proposent un

nombre d'embryon différent selon un âge supérieur ou inférieur à 35 ans. Ce critère lié à l'âge, non utilisé dans notre étude, apparaît plus sélectif et explique probablement en partie la discordance avec leurs résultats.

Dans notre étude nous avons choisi d'utiliser la définition proposée par l'EHSRE c'est à dire l'absence d'implantation embryonnaire après au moins 3 cycles de transfert d'embryon de bonne qualité frais ou congelés ou après le transfert d'au moins 10 embryons frais ou congelés dans le cas de transferts multiples [14]. Cette définition est reprise par plusieurs auteurs dans la littérature [19, 39, 46]. La prévalence retrouvée dans notre étude, de 47,73%, est cohérente avec les publications utilisant cette même définition de l'ERI qui rapportent des prévalences d'endométrite chronique de 30,3% à 66% [19, 39,46].

- Les méthodes diagnostiques de l'endométrite chronique

La prévalence est variable du fait de méthodes diagnostiques différentes selon les études.

Le gold standard pour le diagnostic d'endométrite chronique est la présence de plasmocytes dans le stroma endométrial à l'analyse histologique [17, 52, 53,57]. Cependant il a été montré que l'utilisation de l'IHC permettait d'optimiser le diagnostic d'EC [17, 33,60]. Les prévalences d'EC rapportées dans les études employant l'IHC sont significativement plus importantes qu'avec l'histologie conventionnelle seule [17] . Ainsi Bayer-Garner et al. [33] et Chen et al. [53] rapportent des taux en histologie et IHC respectivement de 15 à 26,89% contre 27,96 à 42%.

Dans notre étude nous avons choisi d'associer cette analyse immuno-histochimique au gold standard puisque cette combinaison de techniques améliore la précision du diagnostic [60]. Les études réalisées sur l'endométrite chronique en situation d'ERI avec lesquelles l'IHC était employée ont montré des prévalences allant de 14% à 57,5% [17-19, 39,46]. Ainsi nos résultats sont concordants avec ceux précédemment publiés dans la littérature.

Néanmoins, même si de plus en plus d'études utilisent cette combinaison diagnostique, il n'existe pas de consensus établi sur le nombre de plasmocytes par champ requis pour le diagnostic d'EC et celui-ci diffère selon les études [17,67]. Certains auteurs considèrent que la présence d'un plasmocyte dans le stroma endométrial est suffisante pour le diagnostic d'EC [61,87] ; D'autres au contraire, tels que Bouet et al. [17] préfèrent utiliser un seuil d'au moins 5 plasmocytes du fait de l'existence de faux positifs (cellules plasmacytoïde, fibroblastes, etc.), ce qui explique la prévalence plus basse rapportée dans leur étude.

Enfin, les prévalences d'endométrite chronique les plus élevées rapportées dans la littérature sont celles de l'équipe de Cicinelli et al. [19,36] avec des taux de 66% en cas d'ERI et de 57,8% en cas de fausses couches spontanées à répétition. Cependant ces prévalences sont calculées à partir d'un diagnostic fait en hystéroscopie, du fait d'une bonne corrélation avec l'histologie rapporté par cette équipe. Ces résultats ne sont ainsi pas comparables à ceux de notre étude.

En conclusion, la prévalence d'endométrite chronique de notre étude est élevée avec un taux de 47,73%, faisant apparaître l'EC comme la principale anomalie issue de notre bilan ERI. Cependant cette valeur apparaît cohérente avec les précédentes publications réalisées sur cette population, avec les même définition de l'ERI et méthodes diagnostiques de l'EC. Ces résultats vont dans le sens d'une association entre endométrite chronique et défaut d'implantation. Sa recherche nous apparaît donc souhaitable dans ce contexte

B. PLACE DE L'HYSTEROSCOPIE DANS LE DIAGNOSTIC D'ENDOMETRITE CHRONIQUE :

L'endométrite chronique, non détectable pas les examens conventionnels tels que l'échographie, est une pathologie difficile à identifier [71].

L'hystéroscopie à l'avantage d'être un examen simple, accessible, avec une faible morbidité (perforation utérine ou échec dans 3-5% des cas) [75]. Elle permet une visualisation directe

de la cavité permettant le diagnostic de lésions endocavitaires telles que les polypes, fibromes ou synéchies mais aussi de suspecter des lésions d'EC [71,73,75].

1) Prévalence de l'endométrite chronique en hystéroscopie:

Dans notre étude, en situation d'ERI, l'hystéroscopie faisait suspecter une endométrite chronique dans 36,78% des cas. Les résultats selon les études sont très variables dans la littérature : La Sala et al. [22], sur 100 femmes ayant subi un échec de deux FIV avec transferts embryonnaires de bonne qualité, n'observaient aucune endométrite chronique hystéroscopique et 1 histologique ; Dans les mêmes conditions Mergui et al. [76] observaient 14% d'EC tandis que Lamonica et al. [77] en observaient 35%. Plus récemment Bouet et al. [17] rapportaient un taux d'hystéroscopie positive dans 24% de leurs 94 patientes présentant un ERI ou des FCSR. La prévalence la plus haute rapportée dans la littérature est celle d'une équipe italienne, dont les deux opérateurs ont une grande expérience de l'hystéroscopie et de l'endométrite chronique [19]. Leurs résultats font état d'un taux de 66% d'endométrite chronique sur 106 femmes ayant eu une hystéroscopie pour échec d'implantation embryonnaire. Ces divergences mettent l'accent sur le caractère très subjectif du diagnostic hystéroscopique.

2) Signes observés en hystéroscopie:

Les signes classiquement décrits dans la littérature sont : un œdème stromal endométrial, l'aspect en « fraise » de la muqueuse (plaques d'endomètre rouge plus ou moins centrées par un piqueté blanc, localisées ou disséminées à toute la cavité), la présence de micropolypes endométriaux (inférieurs à 1 mm), sporadiques ou recouvrant tout l'endomètre [17, 56,70].

- **Micropolypes :**

Dans notre étude, les micropolypes étaient peu diagnostiqués, puisqu'ils n'étaient mis en évidence que dans seulement 4,60% des hystérosopies (4/87). Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux publiés dans d'autres études. Ainsi Cicinelli et al. [71] et Bouet et al. [17] rapportent des taux respectivement de 54 % et 50% de micropolypes chez les patientes avec une EC confirmée histologiquement.

Ces micropolypes, petites excroissances vascularisées et recouvertes d'endomètre, pourraient être causés par l'environnement inflammatoire [73]. En effet l'analyse histologique du stroma des micropolypes endométriaux révèle d'une part : une accumulation de cellules inflammatoires (cellules B et plasmocytes, éosinophiles) entremêlées avec des cellules stromales normales autour de petits vaisseaux et des structures glandulaires et d'autre part une plus faible densité de cellules Natural Killer comparé aux endomètres non polypoïdes [17, 71, 73,78].

Il a été montré que ces micropolypes étaient un signe fiable d'inflammation et d'endométrite chronique [70-71]. Lorsqu'ils sont présents à l'hystéropie, l'EC est confirmée histologiquement dans 93,7% des cas selon Cicinelli et al. [71]. A l'inverse lorsque ceux-ci sont absents, l'EC ne serait retrouvée que dans 10,8% des cas. Les mêmes auteurs notaient par ailleurs qu'ils sont toujours associés à d'autres anomalies hystéropiques évocatrices d'EC [71]. Par ailleurs leur présence s'accordent avec les signes cliniques d'EC à savoir principalement des saignements utérins anormaux (36,5% des cas) [71].

Malgré notre forte prévalence d'endométrite chronique prouvée en histologie, les micropolypes n'étaient que faiblement retrouvés lors de nos hystéropies. D'autres auteurs, tels que Polisseni et al. [74] et Oliveira et al. [68], rapportent des taux faibles d'EC suspectée hystéropiquement et prouvée histologiquement, et aucun micropolype n'était visualisé. Cependant, dans ces études le milieu de distension utilisé était différent du nôtre (CO₂ au lieu du sérum physiologique), or le CO₂ pourrait être responsable d'un aspect en fraise par ruptures des parois vasculaires et ne permettrait pas de visualiser ces micropolypes [71,89]. En hystéropie avec distension au sérum physiologique, Cicinelli et

al. [71], rapportent que ces micropolypes, flottant dans la cavité, sont normalement assez simples à visualiser, même s'ils sont peu nombreux. Ils évoquent néanmoins la possibilité que leur présence puisse être dépendante de certains facteurs endométriaux ou du facteur étiopathogénique.

- **Autres signes hystéroscopiques d'endométrite chronique:**

Parmi les autres signes d'endométrite chronique pouvant être retrouvés à l'hystéroscopie on trouve : l'œdème stromal endométrial et l'aspect « en fraise » de la muqueuse avec des zones d'hyperhémie localisées ou disséminées à toute la cavité, centrées ou non par un piqueté blanchâtre .

Dans notre étude l'œdème stromal qu'il soit diffus ou focal n'était que très peu décrit (4,60% soit 4/87). La prévalence de ce signe est peu rapportée dans la littérature, mais nos résultats discordent de façon très importante avec ceux de Cicinelli et al. de 99% [73].

L'hyperhémie de la muqueuse était, elle, retrouvée de façon plus importante dans 40,22% des cas, dont ¼ étaient associé à un piqueté blanchâtre donnant l'aspect typique en fraise. Néanmoins ce taux reste plus faible que ceux précédemment décrit : Cicinelli et al. [73] rapportaient des taux d'hyperhémie focale et diffuse de respectivement 28% et 72%, et Bouet al. [17] un taux de 65,4%.

3) Corrélation histologique/hystéroscopique pour le diagnostic d'endométrite chronique

L'hystéroscopie associée à la biopsie d'endomètre est supposée être la meilleure méthode de détection des anomalies intra-utérines [90]. Comparé à une biopsie à l'aveugle, l'hystéroscopie a une plus grande précision, le prélèvement à l'aveugle pouvant manquer une lésion localisée (87).

Cependant, dans l'endométrite chronique, l'analyse histologique reste le gold standard pour le diagnostic, aussi, le rôle de l'hystéroscopie reste à définir [17, 70,73]. Nous avons donc souhaité évaluer la corrélation hystéroscopie/histologie.

Les données sont discordantes dans la littérature (tableau 10) :

Tableau 10 : Résumé de la corrélation hystéroscopie/histologie pour le diagnostic d'endométrite chronique rapportée dans la littérature

Auteurs	Année	Effectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Zolghadri (87)	2011	n=296	FCSR	98.4%	56.23%	63.5%	97.82%
Yang (18)	2014	n= 202	EIR	35.2%	67.5%	45,2%	57.46%
Bouet (17)	2016	n=99	EIR + FCSR	40%	80%	35 %	83%
Polisseni (74)	2003	n=50	Femmes infertiles asymptomatiques	16.7%	93.2%	25%	89.1%
Etude*	2017	n=88	ERI	45,24%	71,74%	59,37%	58,93%

* Etude « Endométrite chronique en situation d'échecs répétés d'implantation embryonnaire : prévalence et facteurs prédictifs ».

- Polisseni et al. [74] en 2003 mettaient en évidence une faible sensibilité de l'hystéroscopie (16,7%) avec une VPP de 25%. Ils concluaient ainsi que l'hystéroscopie ne constituait pas un bon examen pour la recherche d'EC chez les patientes infertiles asymptomatique.

-Dans notre étude, la sensibilité et spécificité étaient respectivement de 45,25% et 71,74%, et les valeurs prédictives positive et négative de 59,37% et 58,93%. Ces résultats sont concordants avec plusieurs études publiées en population d'ERI tels que celles de Bouet et al. [17] et Yang et al. [18] qui rapportent des sensibilités de 35,2 à 40% et des spécificités de 67,5 à 80%. Ces données suggèrent que l'hystéroscopie constitue une bonne aide pour suspecter l'EC mais ne peut se substituer à la biopsie d'endomètre pour le diagnostic.

-A l'inverse, l'équipe de Cicinelli et al. [38], met en évidence une très bonne corrélation entre hystéroscopie et histologie. Avec une confirmation histologique de l'EC dans 388 cas sur 438 hystéroscopies positives soit 88,6%, il s'agit du plus haut taux retrouvé dans la littérature à notre connaissance. Ils rapportaient également que 73% des femmes avec une endométrite chronique hystéroscopique avaient une culture endométriale positive. Dans un souci de simplification et pour éviter la biopsie d'endomètre, ils proposaient de traiter d'emblée ces

femmes par un traitement antibiotique à large spectre. C'est également ce que recommandait le CNGOF en 2007: « la découverte d'aspects congestifs à l'hystéroscopie évoquant une endométrite incite à un traitement empirique immédiat par antibiotique, quinze jours minimum, le ou les cycles précédent l'AMP » [72].

La discordance de nos résultats peut être expliquée par plusieurs points :

-Le fait que 6 opérateurs différents aient réalisés les hystérosopies peut avoir contribué à l'hétérogénéité des résultats. En effet d'une part l'interprétation des images hystéoscopiques reste subjective, d'autre part cette interprétation est dépendante de l'expérience dans l'hystéroscopie et dans l'endométrite chronique [17]. Ceci explique probablement en partie le taux élevé de corrélation rapporté par Cicinelli et al. , cette équipe ayant une très grande expérience de l'hystéroscopie et de l'endométrite chronique [38, 70, 71,73]. Pour autant, nos résultats sont un bon reflet de la pratique quotidienne clinique, de nombreux médecins, avec des expériences variées, réalisant ces hystérosopies ambulatoires.

-La petite taille de notre échantillon a également pu contribuer à ces résultats.

-La présence de micropolypes était très peu retrouvée dans notre étude, or, selon certains auteurs ils améliorent la valeur prédictive positive de l'hystéroscopie [71,73].

Enfin, la corrélation entre la présence des signes hystéoscopique et le degré d'inflammation histologique n'a pas été analysée dans notre étude. Néanmoins une étude publiée par Cicinelli et al. [73] a été réalisée en ce sens. Ils parviennent à la conclusion qu'il existe une bonne corrélation entre constatations hystéoscopiques et histologiques pour l'évaluation de la sévérité de l'inflammation. Ainsi la présence d'une hyperhémie focale et de micropolypes isolés serait associé à une inflammation histologique légère, tandis que le caractère diffus de l'hyperhémie et des micropolypes (ou un endomètre polypoïde) serait lui associé à une inflammation histologique sévère. L'hystéroscopie aurait ainsi un intérêt également pour le suivi et l'évaluation de l'efficacité éventuelle d'un traitement antibiotique.

Ainsi selon nos résultats, l'hystéroscopie est un outil intéressant permettant de suspecter l'EC, néanmoins la corrélation avec l'histologie est insuffisante pour qu'elle se substitue à la biopsie d'endomètre. Par ailleurs du fait d'une part de subjectivité dans le diagnostic hystéroscopique d'endométrite chronique, il apparaît important que les opérateurs soient sensibilisés aux signes d'EC.

C. FACTEURS PREDICTIFS D'ENDOMETRITE CHRONIQUE :

Peu de publications relatent l'existence de facteurs de risque d'endométrite chronique.

Un des objectifs de notre étude était donc d'évaluer si certains antécédents pouvaient être prédictifs de la présence d'une EC. L'identification de facteurs de risque permettrait un dépistage et un traitement précoce de cette pathologie afin d'en éviter les complications supposées telles que l'échec répété d'implantation embryonnaire.

Plusieurs catégories de variables étaient analysées : les antécédents généraux, les antécédents gynéco-obstétricaux, les antécédents d'infertilité, la présence de signes clinique, les antécédents masculins.

1) Antécédents généraux :

a. Caractéristiques générales:

Dans notre étude, aucun des paramètres que constituaient : l'âge ($p=0,69$), l'IMC ($p=0,39$), et le statut tabagique ($p=0,56$), n'étaient associés à l'endométrite chronique. De même dans la littérature, aucune publication n'a précédemment montré d'association avec l'un de ces facteurs en dehors de l'âge féminin [44, 53, 67, 79,91].

Concernant l'âge féminin, les résultats sont très variables. Pitsos et al. [91] rapportaient que leurs cas d'EC, en population générale, étaient significativement plus jeunes que leurs contrôles ($p=0,01$), tandis que pour Zolghadri et al. [87] les femmes atteintes d'EC sont significativement plus âgées ($29,1\pm 5,8$ vs. $31,2\pm 5,7$; $p=0,02$). Ces derniers évoquent l'hypothèse d'une exposition plus longue aux agents infectieux. Cependant pour la plupart des auteurs l'âge féminin ne constitue pas un facteur de risque d'endométrite chronique [30, 39,44 67, 79,88].

b. Antécédent d'inflammation pelvienne :

Une hypothèse était l'association de l'endométrite chronique, pathologie inflammatoire, avec une autre pathologie inflammatoire pelvienne. Parmi elles étaient recherchées : un antécédent d'appendicite, de salpingite, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), d'endométriose (traitée dans les antécédents d'infertilité).

Kitaya et al. [30] montraient en effet qu'un antécédent d'inflammation pelvienne était un facteur de risque d'endométrite chronique ($p=0,03$). Les causes de cette inflammation pelvienne n'étaient pas décrites. Pitsos et al. [91] rapportaient eux que parmi les causes d'inflammation pelvienne, un antécédent de salpingite était prédictif de la survenue d'une EC ($p=0,01$). Il est à noter que les principaux germes responsables de salpingite que sont *Chlamydia Trachomatis* et *Neisseria Gonorrhoeae* ne sont pas ceux majoritairement en cause dans l'EC (7% *C.Trachomatis* et 8% *N.Gonorrhoeae*) [31,92], et dans ce sens, la publication de Chen et al. [53] ne montrait aucune association entre un antécédent d'infection à *Chlamydia Trachomatis* et EC ($p= 0,21$).

Dans notre étude nous n'avons montré aucune association entre un antécédent inflammatoire et l'endométrite chronique en cas d'ERI. Nos données sont concordantes avec celles précédemment publiées par Chen et al. [53] (23% vs. 8,9%, $p= 0,07$).

Dans certaines publications, des marqueurs systémiques d'inflammation étaient étudiés. Kushnir et al. [93] ont ainsi analysés les taux d'adiponectine, de leptine, de Protéine C-

Réactive (CRP), et d'Interleukine-6 dans leur population d'échecs répétés d'implantation. Les femmes en ERI présente au moins 1 facteur d'inflammation anormalement élevé (61,8%), cependant, aucune différence concernant ces marqueurs n'a été constatée selon la présence ou l'absence d'EC (32% vs. 33,3%, $p=1,00$). Kitaya et al. [30] évaluaient eux le taux de leucocytes et de CRP. Ces marqueurs échouaient également à prédire la présence d'une endométrite chronique ($p > 0,89$).

c. Antécédents auto-immuns

Les marqueurs auto-immuns ont précédemment été décrits comme associés à l'ERI [94,95]. Dans ce contexte Kushnir et al. [93] ont réalisé une étude à partir de 55 patientes atteintes d'ERI ou de FCSR pour rechercher une association entre EC et facteurs auto-immuns. Ces marqueurs d'auto-immunité étaient : la présence d'anticorps anti-nucléaire, les anticorps antithyroïdiens (Ac anti-TPO, Ac anti-TG, Anticorps anti-récepteur de la TSH), un des anticorps antiphospholipides, et le taux d'immunoglobulines totales. Parmi cette population d'ERI/FCSR, 61,8% des femmes présentaient au moins un marqueur d'auto-immunité et 45,5% présentaient une EC. Cependant l'élévation des marqueurs de l'auto-immunité n'apparaissent pas être prédictif de la survenue d'endométrite chronique (64% en cas d'EC vs. 60% en l'absence d'EC, $p=0,70$).

Malgré l'absence d'association démontrée entre auto-immunité et endométrite chronique, également objectivée dans notre étude (26,3% vs. 20%, $p= 0,59$), cette hypothèse doit être cependant réexplorée par de nouvelles investigations. En effet il a été montré que dans l'EC il existait une réponse immunitaire anormale [46]. Les marqueurs que nous avons évalué étaient ceux réalisés en routine dans notre centre dans le cadre du bilan d'ERI, toutefois de nouveaux marqueurs doivent donc être évalués. Kushnir et al. [93] suggèrent par exemple d'évaluer la possible implication d'anticorps anti-endométriaux dans la survenue d'EC, ces derniers étant déjà identifiés comme facteur de risque potentiel d'ERI [96].

2) Antécédents gynéco-obstétricaux :

a. Contraception :

Moyer et al. [97] signalaient en 1970, qu'il existait une accumulation de plasmocytes dans l'endomètre des femmes porteuses d'un dispositif intra-utérin (DIU) , et ce, de façon prolongée même après l'ablation de ce dernier. Kitaya et al. [30] ont par la suite confirmé que les patientes ayant un antécédent de contraception par DIU étaient plus susceptibles de développer une endométrite chronique (15,4% d'EC vs. 0,5% sans EC chez les patientes avec antécédents de DIU, $p < 0,01$). Ce résultat était appuyé par l'étude de Smith et al. [44], pour qui, toute cause d'irritation chronique de l'endomètre telle que le DIU peut favoriser la survenue d'endométrite chronique. Dans notre étude cette association n'a pas été mise en évidence chez les femmes en situation d'ERI (12,5 % d'EC vs. 4,76% d'absence d'EC en cas d'antécédent de DIU, $p = 0,38$), cependant l'analyse n'a pu se faire que sur une part très réduite de notre population du fait d'un grand nombre de données manquantes (51/88), ceci a pu à contribuer à l'absence de significativité de nos résultats.

La contraception orale n'a, elle, pas été identifiée comme facteur prédictif d'endométrite chronique, qu'il s'agisse de notre étude ($p = 0,38$) ou de précédentes publications ($p = 0,52$) [30].

b. Vaginose bactérienne :

Les bactéries communes sont les agents étiologiques les plus fréquents chez les femmes en situation d'ERI atteintes d'EC [19]. La prévalence importante de ces bactéries n'est que peu surprenante compte-tenu de la forte prévalence de vaginose bactérienne et de la théorie selon laquelle les bactéries ascendantes peuvent coloniser la cavité utérine [19,98]. Ainsi la vaginose bactérienne serait selon plusieurs auteurs un facteur de risque d'EC. Kovalenko et al. [99] rapportaient que parmi 133 femmes atteintes de vaginose bactérienne, il était détecté dans 100% des cas une endométrite chronique. Korn et al. [100] montraient également que l'EC était plus fréquente chez les femmes atteintes de vaginose que chez celles qui en étaient indemnes (OR 15, IC 95% 2-686; $p < 0.01$). Dans notre étude nous

n'avons pas mis en évidence cette association ($p=1,00$) dans notre population de femmes en situation d'ERI.

c. Fibromes, Polypes, synéchies:

Smith et al. [44] émettant l'hypothèse qu'une cause d'irritation chronique de l'endomètre pouvait être responsable d'une EC, nous avons évalués les antécédents de fibromes, polypes et synéchies comme éventuels facteurs de risque. Néanmoins, aucun d'entre eux n'a montré d'association avec l'endométrite chronique qu'il s'agisse de notre étude (fibrome ($p=1,00$) de polype ($p= 0,60$) ou de synéchies ($p=1,00$) ou de précédentes publications [67,88] excepté pour les synéchies utérins. En effet, Chen et al. [101], ont montré que, dans une étude prospective faites à partir de 82 patientes atteintes de synéchies, la prévalence histologique de l'EC était de 35,2%, et que la récurrence après traitement chirurgical de ces synéchies étaient significativement plus importantes chez les patientes atteintes d'endométrite (44,8% vs. 20,8%, $p=0,02$).

d. Antécédents obstétricaux :

Aucun des antécédents que constituait : la gestité, la parité , le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) , la délivrance artificielle, la fausse couche, le traitement d'une fausse couche par curetage ou la grossesse extra-utérine , n'étaient objectivé comme facteur de risque d'endométrite chronique dans notre étude.

Parmi ces facteurs, seuls la parité et l'antécédent de fausse couche ont été évoqués comme facteurs de risques dans la littérature. Les autres facteurs étaient soit non significatifs soit non analysés [30,53].

- **La parité:**

La parité est retrouvée dans la littérature comme facteur de risque d'endométrite chronique, cependant pas de façon unanime. Certains auteurs ont montré que le taux d'EC augmentait avec la parité [30,87]. Kitaya et al. [30] rapportait en effet une association entre la multiparité et la présence d'une EC (7,7% vs. 0,9%, $p=0,04$). De la même façon Zolghadri et al. [87] montraient que la parité était plus élevée en présence d'une EC ($0,52 \pm 0,72$ vs. $1,01 \pm 0,76$, $p<0,01$). Ils émettaient l'hypothèse que tout comme pour l'âge, une parité plus élevée pouvait être la source d'une exposition plus importante aux agents infectieux. A l'inverse, Cicinelli et al. [88], dans leur dernière étude, mettaient eux en évidence que la multiparité était associée à un plus faible risque de survenue d'endométrite chronique (OR 0,208, $p<0,01$). Le reste des études réalisées ne montrent elles aucun résultat significatif [39, 53, 67,79], ce qui était également notre cas ($0,35 \pm 0,60$ vs. $0,43 \pm 0,77$, $p=0,77$).

- **Antécédent de fausse couche :**

Selon nos résultats un antécédent de fausse couche ne constituait pas un facteur prédictif d'endométrite chronique (41,3% des patientes sans EC présentaient un antécédent de FCS vs. 45,24% en présence d'une EC, $p=0,71$). Deux études ont pour le moment été réalisées et ont rendus des résultats discordants. Tandis que pour Kitaya et al. [30] aucun lien ne pouvait être établi, Chen et al. [53] mettaient, eux, en évidence qu'un antécédent de fausse couche était un facteur de risque significatif d'EC (53,8% vs. 26,8%, $p=0,01$).

Le taux d'endométrite chronique semble par ailleurs augmenter avec le nombre de FCS selon Zolghadri et al. [87]. Ils rapportent dans leur étude un taux d'EC de 24,6% dans le cas d'un épisode de fausse couche, et de 58,1% en cas de deuxième épisode. Par ailleurs la prévalence de l'EC est rapportée comme élevée dans la population de fausses couches spontanées à répétition : 13 à 57,8% [17, 36, 54,87].

L'implication de l'endométrite dans la survenue de fausse couche ou de la fausse couche dans la survenue d'endométrite chronique mérite donc de nouvelles investigations.

Le traitement chirurgical de cette fausse couche par curetage peut être responsable de complications précoces dont la plus fréquente est l'infection génitale postopératoire, retrouvée dans environ 6 % des cas (0 à 10 %) [102]. Dans ce contexte on pouvait craindre que ce traitement puisse être également pourvoyeur d'endométrite chronique. Les données manquent dans la littérature, mais nos résultats ne vont toutefois pas dans ce sens (21,74% vs. 11,9%, $p=0,22$).

e. Autres antécédents gynéco-obstétricaux :

Parmi les autres facteurs étudiés : antécédent de grossesse extra-utérine, de césarienne, de délivrance artificielle, de chirurgie pelvienne, de frottis cervico-vaginal anormal ou inflammatoire ; aucun ne s'est montré être un facteur prédictif d'endométrite chronique. Ces items n'étaient pas analysés dans la littérature à notre connaissance.

3) Antécédents d'infertilité

a. Endométriose

L'endométrite chronique et l'endométriose ont plusieurs caractéristiques communes : une pathogénèse mal connue, des symptômes communs, une inflammation chronique avec une réponse immunitaire anormale [88]. Certains auteurs se sont donc intéressés à une éventuelle association entre ces 2 entités.

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la survenue de tissu endométrial en dehors de l'utérus [67]. L'inflammation et la réponse immunitaire sont décrites comme anormales dans le tissu ectopique mais également dans l'endomètre eutopique altérant sa réceptivité [67, 88, 103,104]. De précédentes publications ont en effet rapporté une diminution des taux d'implantation et de grossesse en FIV chez les femmes atteintes d'endométriose [105].

Takebayashi et al. [67] ont réalisé dans ce contexte une étude visant à mettre en évidence une éventuelle association entre endométriose et endométrite chronique à partir de patientes hystérectomisées pour une pathologie gynécologique bénigne. Ils parviennent à la conclusion que l'endométriose est un facteur prédictif significatif d'endométrite chronique (52,94% d'EC en cas d'endométriose vs. 27,02% en l'absence d'endométriose, $p < 0,05$). Par ailleurs ils notent que l'inflammation de l'endométrite chronique semble plus sévère en cas d'endométriose : le pourcentage de plasmocytes par champ est significativement augmenté par rapport aux patientes non endométriosiques (29,41% vs. 5,4%, $p = 0,01$ chez les patientes avec plus de 6 plasmocytes par champ ; 17,65% vs. 0%, $p = 0,01$, avec plus de 11 plasmocytes par champ). Par contre ils ne mettent pas en évidence de corrélation entre les taux d'EC et les différents stades d'endométriose (44,44% d'EC en cas de stade I+II et 56% en cas de stade III+IV, $p = 0,70$) ni avec la présence de lésions profondes telles que la présence d'endométriomes (52,2% d'EC en cas d'endométriome vs. 54,5%,) ou de lésions recto-vaginales (33,3% vs. 54,8%). Le lien entre ces 2 entités reste cependant peu clair et les auteurs spéculent sur la responsabilité d'un passage de cellules et facteurs humoraux entre la cavité utérine et la cavité péritonéale. Ainsi certains facteurs produits par l'endométriose pourraient en retournant dans la cavité utérine induire une infiltration plasmocytaire dans le stroma endométrial eutopique ou à l'inverse des cellules plasmocytaires anormales de l'endomètre eutopique présentes en cas d'endométrite pourraient s'écouler dans la cavité péritonéale lors de menstruation et provoquer ou maintenir une endométriose.

Cicinelli et al. [88], dans leur dernière étude réalisée à partir de 156 femmes hystérectomisées pour pathologies gynécologiques bénignes, rapportent également que le diagnostic d'EC est significativement plus fréquent chez les femmes endométriosiques que chez les non endométriosiques (38,5% vs. 14,1%, $p < 0,01$). Par ailleurs ils notaient que des

lésions sévères d'endométrite en hystéroscopie (hyperhémie généralisée et micropolypes diffus) étaient statistiquement plus importantes chez les patientes endométriosiques que chez les patientes non atteintes (24 cas/78, vs. 1/78 cas, $p < 0,01$). Ici encore, les auteurs ne peuvent conclure quant au lien étiopathogénique. Ils évoquent cependant une possible implication de l'altération de la contractilité utérine mise en évidence par Pinto et al. (106) chez les femmes atteintes d'endométrite chronique. La diminution observée des contractions antérogrades sous-cervicales, présentes au cours des règles, favoriserait le reflux rétrograde du saignement menstruel à travers les trompes de Fallope et faciliterait ainsi le développement de l'endométriose [88]. Devant leur forte prévalence rapportée, Cicinelli et al. [88], incite à exclure l'endométrite chronique chez les femmes endométriosiques symptomatiques par la réalisation d'une biopsie. En effet certains symptômes communs de l'endométriose pourraient être en partie dus à une endométrite chronique et donc possiblement amélioré par un traitement antibiotique adapté.

Dans notre étude, en situation d'échec d'implantation embryonnaire, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre EC et endométriose (26,19% d'endométriose chez les femmes avec EC 13,04% chez femmes sans EC, $p = 0,12$). Aucune étude n'ayant été réalisée, à notre connaissance, dans cette même population, nos résultats ne peuvent être comparés à la littérature.

De nouvelles études sont nécessaires pour évaluer cette possible association entre endométrite chronique et endométriose, notamment en cas d'ERI, et comprendre un éventuel lien étiopathogénique entre ces pathologies.

b. Antécédents tubaires

Chen et al. [53], dans leur récente étude de 2016, identifiaient l'obstruction tubaire comme un facteur prédictif d'EC dans leur population de 93 femmes infertiles avant prise en charge en FIV : avec 65,4% d'obstruction tubaire chez les patientes porteuses d'EC contre 40,32% en l'absence d'EC, $p = 0,03$. Il s'agit à notre connaissance de la seule étude évaluant ce facteur de risque. Dans notre étude, en cas d'ERI, l'obstruction tubaire n'était pas associée de façon

significative à l'endométrite chronique (14,29% en cas d'EC vs. 10,87% en l'absence d'EC, $p=0,63$).

L'association plus spécifique à un hydrosalpinx a également été étudiée.

L'hydrosalpinx est une inflammation chronique dans laquelle les trompes de Fallope sont remplies d'un fluide dû à une obstruction [52]. De multiples études ont montré que la présence d'un hydrosalpinx, uni ou bilatérale, peut affecter négativement les taux d'implantation et de grossesse en FIV [107,108]. Les mécanismes toxiques en cause dans le défaut d'implantation embryonnaire incluent : un effet embryotoxique direct, une diminution du flux sanguin au niveau endométrial, un effet mécanique dans lequel le fluide tubaire peut perturber le contact entre l'embryon et la surface endométriale, et une diminution de la réceptivité endométriale [52,109,110]. Dans leur étude, Copperman et al. [111], rapportaient qu'il existe une élévation significative des cellules inflammatoires et des médiateurs de l'inflammation (leucocytes et IL-2) témoignant d'une modification inflammatoire de l'endomètre des patientes atteintes d'hydrosalpinx. Une hypothèse pourrait donc être que ce contexte inflammatoire endométrial favorise l'endométrite chronique.

Une seule étude a été réalisée à notre connaissance sur l'éventuelle association entre EC et hydrosalpinx. Bouet et al. [112] ont réalisé une étude sur 25 patientes porteuses d'un hydrosalpinx uni ou bilatéral prises en charge en FIV en s'appuyant sur l'hypothèse que l'inflammation endométriale provoquée par le fluide d'un hydrosalpinx pourrait favoriser l'existence d'une endométrite chronique et pourrait ainsi influencer les issues en FIV ultérieures si cette dernière était ignorée et non traitée. Le but de leur étude était donc d'estimer la prévalence de l'endométrite chronique chez les femmes infertiles porteuses d'un hydrosalpinx avant une prise en charge en FIV. Les résultats font état d'une forte prévalence de 32% (8/25) d'endométrite chronique chez ces patientes, qui incite les auteurs à suggérer l'intérêt d'un éventuel dépistage de l'EC en cas d'hydrosalpinx. Cependant des études de plus grande envergure sont nécessaires pour déterminer l'impact d'une EC traitée sur les issues en FIV dans cette population spécifique.

Dans notre étude, chez les femmes en situation d'ERI, la présence d'un hydrosalpinx n'était pas associée de façon significative à l'endométrite chronique (4,76% d'hydrosalpinx en cas d'EC vs. 6,52% l'absence d'EC, $p = 1,00$) mais nos résultats peuvent être en lien avec la petite taille de notre population.

c. Autres antécédents :

Les caractéristiques du cycle : durée moyenne du cycle ($p=0,93$), aménorrhée ($p=1,00$), et spanioménorrhée ($p=0,89$) ne s'avèrent pas prédictifs de la présence d'EC dans notre étude. Une seule étude avait évalué la durée moyenne du cycle comme éventuel facteur de risque, mais les résultats n'étaient pas significatifs non plus ($29,5 \pm 2,4$ vs. $30,2 \pm 3,9$, $p=0,14$).

Concernant le bilan initial, réalisé au 3^e jour du cycle, celui-ci comportait : un bilan hormonal avec FSH, LH, progestérone, œstradiol, hormone antimüllérienne (AMH) et un bilan échographique avec CFA et mesure de l'épaisseur de l'endomètre. Aucun élément de ce bilan ne permet de prédire la présence d'une endométrite chronique selon nos résultats. Ces différents éléments n'ont pas été évalués à notre connaissance dans la littérature en dehors du taux de FSH et de l'épaisseur endométriale, qui n'étaient pas significatifs selon Johnston-MacAnnany [39].

4) Signes cliniques

Les signes cliniques déjà évalués par de précédentes études sont : les leucorrhées, les dyspareunies, les douleurs pelviennes. Aucun de ces signes n'a été identifié comme facteur de risque dans littérature ainsi que dans notre étude [67,113].

En revanche il existe concernant les saignements utérins anormaux des résultats discordants. Les métrorragies permettraient de supposer l'existence d'une endométrite chronique selon Kitaya et al. [30] puisque celles-ci sont présentes dans 65,4% des cas d'endométrite chronique contre 13% en l'absence d'EC. Cependant cette constatation n'est

pas retrouvée par Pitsos et al. [91] ($p=0,80$). Dans notre étude, les métrorragies au contraire associés de façon significative aux femmes avec ERI sans antécédents d'endométrite chronique ($p= 0,02$). Chen et al. [53] rapportaient eux une association significative avec l'endométrite mais concernait les ménorragies (30,7% vs. 5,0%, $p< 0,01$).

5) Antécédents masculins

Une seule étude fait état à notre connaissance d'association entre un facteur masculin et la présence d'endométrite chronique. Kitaya et al. [79] rapportaient en effet que lorsque la cause d'infertilité était masculine, il y avait plus de risque de retrouver une endométrite chronique chez la femme (23,9% vs. 14,7%, $p=0,02$) suggérant ainsi un rôle du partenaire dans la survenue de cette pathologie. Aucun des antécédents masculins analysés dans notre étude n'ont permis d'obtenir des résultats significatifs.

Il n'existe donc à ce jour aucun facteur prédictif consensuel d'endométrite chronique. Plusieurs antécédents sont évoqués dans la littérature : l'âge féminin, un antécédent d'inflammation pelvienne, la salpingite, un antécédent de DIU, la vaginose bactérienne, la multiparité, un antécédent de fausse couche, l'endométriose, l'obstruction tubaire, l'hydrosalpinx et les méno-métrorragies. Dans notre étude aucun de ces facteurs de risques supposés n'a été confirmé en situation d'ERI. La recherche d'EC n'est actuellement pas recommandée en présence de l'un de ces facteurs devant le manque de preuve. Elle garde cependant sa place dans le bilan d'ERI aux vues de la forte prévalence rapportée d'EC dans cette population. La décision d'une réalisation plus précoce est laissée à l'appréciation de chaque centre.

D. INTERETS DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE :

L'identification et le traitement de lésions intra-utérines telles que les polypes ou les fibromes sous muqueux, semblent augmenter le taux de grossesse en FIV-ICSI (23) (39) (75). Parmi les lésions intra-utérines retrouvées : la prévalence de l'endométrite chronique est élevée [70]. La question d'éventuels effets positifs sur les résultats en FIV d'un traitement de l'endométrite chronique est donc posée [39]. A l'heure actuelle, l'étiologie principale de l'endométrite chronique étant basée sur une théorie infectieuse bactérienne, le traitement utilisé consiste en une antibiothérapie [19,31,37,39,40,79]. Cependant, l'absence de protocoles standardisés et les résultats discordants quant à son efficacité, font de l'antibiothérapie un traitement qui reste controversé [52]. L'un des objectifs de notre étude était donc d'évaluer les effets de l'antibiothérapie dans le traitement de l'EC et sur les taux de grossesse en FIV à l'issue du traitement.

1) Evaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie sur l'endométrite chronique

Les études réalisées sur ce sujet sont limitées mais suggèrent une efficacité de l'antibiothérapie dans le traitement de l'endométrite chronique.

Sur le plan histologique, on constate une disparition des plasmocytes du stroma endométrial lors des biopsies de contrôle après la réalisation d'un traitement antibiotique [31,78]. Dans notre étude : la BE montrait une disparition des lésions histologiques dans 76,47% des cas d'endométrite chronique après au maximum 3 cycles de trithérapie antibiotique de 15j (métronidazole 500mg x2/j + ofloxacine 400mg X2/j pendant 14 jours + 1 dose unique de ceftriaxone 250mg en intramusculaire). Johnston-MacAnnany et al. [39] rapportent des taux similaires avec 70% de normalisation de la BE chez leurs patientes en ERI avec EC prouvée histologiquement, après 15j d'antibiothérapie par doxycycline 100mg x 2/j. Avec le même traitement, Kitaya et al. [78] montrent une disparition de 96% des plasmocytes en IHC chez les femmes en ERI atteintes d'EC. La seule étude prospective réalisée retrouvait, elle, jusqu'à 99,1% de guérison après la réalisation d'un deuxième cycle de traitement en cas de résistance [79]. Nos résultats sont donc en accord avec ceux retrouvés dans la littérature.

On constate également une disparition des lésions hystéroscopiques dans les suites du traitement antibiotique. Cicinelli et al. [19] rapportent une normalisation de l'hystéroscopie dans 75,4% des cas d'endométrite chronique sur leur population d'ERI.

Dans notre étude, la trithérapie antibiotique était répétée jusqu'à un maximum de 3 fois pour obtenir la normalisation de la BE. En moyenne, les patientes de notre étude ont reçu 1,43 +/- 0,64 cycles d'antibiothérapie pour le traitement de l'EC. On notait que 65% des patientes avaient eu un cycle de traitement ; 27,5% 2 cycles de traitement et 7,5% 3 cycles. Dans l'étude de Johnston-MacAnanny et al. [39], 3 patientes sur leurs 10 cas d'endométrite chronique ont nécessité une deuxième ligne de traitement. Le traitement était alors modifié par un switch de la doxycycline pour une combinaison de ciprofloxacine + métronidazole pendant 15j. Dans leur récente étude prospective, Kitaya et al [79] montraient que parmi les 117 femmes en ERI traitées pour une endométrite chronique : le taux de guérison était de 92,9 % à l'issue d'un seul cycle de doxycycline et seulement 9 patientes ont nécessité une 2 ligne de traitement par métronidazole/ciprofloxacine leur permettant d'atteindre un taux de guérison de 99,1%. Ces derniers suggèrent qu'un protocole par doxycycline 100mgX2/j pendant 15j constitue une première ligne de traitement efficace. On peut ainsi s'interroger sur la trithérapie actuellement utilisée dans notre centre qui offre des résultats équivalents mais qui, du fait d'un plus grand nombre de molécules et de leur voie d'administration, est potentiellement source de moins bonne tolérance, observance et de plus d'effets indésirables.

Les résultats de l'antibiothérapie sur la culture endométriale n'étaient pas évalués dans notre étude. Dans l'étude de Cicinelli et al. [36] , il était mis en évidence que les germes *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia Coli* donnaient lieu à plus de d'endométrite persistante et nécessitaient plus de cycles d'antibiothérapie. Kitaya et al. [79], eux, rapportaient que le taux de Lactobacilles (représentant majeur de la flore commensale de la cavité utérine), significativement diminuée en cas d'EC, augmentait de près d'un tiers après 15j d'antibiothérapie (13% vs. 45,7%, $p < 0,05$, RR 0,29, IC95% 0,12-0,65) et qu'à l'inverse le taux de détection de micro-organismes incluant *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia Coli*, *Streptococcus agalactiae* et *Ureaplasma urealyticum* étaient significativement plus bas ($p < 0,05$). Ces résultats démontrent selon eux que le traitement

antibiotique est capable d'améliorer les perturbations du profil microbien engendré par l'endométrite chronique.

2) Evaluation de l'impact sur les résultats en AMP :

L'efficacité du traitement antibiotique sur les résultats en FIV est controversée [31, 32, 51,52].

Selon Kasius et al. [51] l'antibiothérapie ne se justifie pas. Leur étude était réalisée à partir d'une population de 678 femmes infertiles asymptomatiques avant une première prise en charge en FIV-ICSI. A l'issue du premier cycle de FIV-ICSI, ils ne montraient aucune différence significative sur le taux de grossesse par transfert entre les patientes avec une endométrite chronique non traitée et les patientes sans endométrite chronique (HR 1,456, 95% IC 0,770-2,750). De même, Yang et al. [18] montraient que, dans leur population en situation d'ERI présentant une EC, il n'y avait aucune différence significative sur le taux d'implantation (18,9% vs. 20,4%, $p=0,82$) et le taux de grossesse (35,3% vs. 30%, $p=0,66$) entre les patientes traitées et non traitées par antibiothérapie.

Dans notre étude, nous comparions dans un premier temps les patientes en situation d'ERI traitées par antibiothérapie pour EC et celle ne présentant pas d'EC. Nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative sur le taux de grossesse, à l'issue du premier cycle de transfert suivant le bilan d'ERI, entre les femmes ayant une EC traitée et celles sans EC : 44,83% vs. 38,64%, $p=0,06$. Dans la littérature, des résultats similaires sont rapportés par Kitaya et al. [31] (48% de grossesse pour les femmes traitées pour EC vs. 33% pour les femmes sans EC, $p=$ non significatif). Dans une autre étude il était confirmé, sur une population de 33 femmes suivies pour ERI, l'absence de différence significative pour le taux de grossesse (20% vs. 52,1%, $p=$ non significatif), mais elle montrait des taux d'implantation embryonnaire qui restaient plus bas en cas d'EC bien que traitée par rapport aux femmes sans EC (11,5% vs. 32,7%, $p<0,01$) [39]. Ces auteurs suggèrent que l'endométrite chronique pourrait représenter une anomalie endométriale plus complexe qui ne s'en trouve pas modifiée par l'antibiothérapie. Ainsi malgré la disparition des plasmocytes, il est possible

que leur présence initiale ait pu altérer l'endomètre et qu'il en résulte des taux plus faibles d'implantation [39]. Nos résultats ne montrent pas de différence significative, mais révèlent néanmoins une tendance à la hausse du taux de grossesse chez les femmes en situation d'ERI avec EC traitée ($p=0,06$). Notre échec à montrer une différence significative peut venir en partie de notre petit échantillon. En effet dans la seule étude prospective, réalisée à partir d'une plus large population de 421 femmes suivies pour ERI, Kitaya et al. [79] montraient eux, qu'il existait, après la réalisation d'une antibiothérapie, une très nette amélioration sur les taux de grossesse clinique et de naissance. Ainsi, suite au traitement antibiotique, les taux de natalité à l'issue du premier cycle de transfert ($p=0.03$, RR 1.48, IC 95% 1.03-2.12) et de trois cycles de transferts cumulés ($p=0.04$, RR 1.39, IC 95% 1.02-1.90) étaient significativement plus élevés dans le groupe « ERI avec EC guérie » (32,8% et 38,8%, respectivement) que dans le groupe « ERI sans EC » (22,1% et 27,9%, respectivement). Ils suggèrent donc que le traitement antibiotique constitue une option thérapeutique prometteuse pour les femmes en situation d'ERI atteintes d'EC.

Dans un deuxième temps, chez les femmes traitées pour endométrite chronique, nous avons également comparé les taux de grossesse à la suite du 1^{er} cycle de transfert post antibiothérapie selon la normalisation ou la persistance de l'EC à la BE de contrôle. Les résultats montraient une différence significative à l'issue du traitement antibiotique puisqu'aucune des femmes pour laquelle l'endométrite persistait n'a obtenu de grossesse contre 13 dans le groupe dont la biopsie s'était normalisée (61,9% vs. 0%, $p<0,01$). Cicinelli et al. [19] ont également comparé rétrospectivement les taux de grossesse clinique chez 106 femmes en ERI avec une EC traitée par antibiothérapie. Leurs résultats montrent que les taux de grossesse (65% vs. 33%) et de naissance (61% vs. 13%) étaient significativement plus hauts chez les femmes dont la biopsie et l'hystéroscopie se sont normalisées comparées aux femmes dont l'endométrite persistait malgré l'antibiothérapie. Ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'antibiothérapie pour l'amélioration des résultats de grossesse chez les femmes en situation d'échecs d'implantation répétés avec EC. Cependant des études prospectives randomisées doivent être faites pour confirmer cette tendance.

La persistance de l'endométrite chronique, malgré 3 cycles de traitement bien conduits, observée dans 23,5% des cas de notre étude est similaire au taux décrit par Cicinelli et al.

[19] (25%). Nos résultats nous font nous interroger sur l'intérêt de réaliser une culture endométriale afin de proposer un traitement antibiotique ciblé et d'éviter la genèse de résistance. Dans l'étude de Cicinelli et al. [19], bien que la culture ait été effectuée pour tous les cas d'endométrite prouvée histologiquement, les cas de persistance d'EC étaient retrouvés aussi bien dans les cas de cultures positives traités par une antibiothérapie ciblée (8 cas/61) que dans les cas de cultures négatives traités par une antibiothérapie probabiliste (7 cas/61). L'antibiothérapie ciblée ne semble donc pas résoudre à première vue ces cas de persistance d'EC, toutefois il convient de nuancer ces conclusions issues d'une seule étude, et d'autant plus du fait de son caractère rétrospectif. Par ailleurs la persistance de l'endométrite malgré un traitement antibiotique soulève également le problème de l'étiologie de l'EC. Même si une majorité d'auteurs s'accordent à penser qu'il existe, au moins en partie une cause infectieuse à l'endométrite chronique, d'autres étiologies peuvent intervenir et expliquer ainsi la résistance au traitement antibiotique [17,35,36,93]. Cela pourrait expliquer également les cas d'EC prouvée histologiquement avec une culture négative bien qu'elles puissent être le simple fait d'une culture sur des milieux conventionnels inadaptés au type de bactérie en cause [19].

Enfin, certains auteurs évaluant les bénéfices du traitement antibiotique sur les taux d'implantation et de grossesse en cas d'EC s'interrogent sur l'effet positif éventuellement associé de la biopsie elle-même. En effet le « scratching » endométrial, technique visant à induire une lésion endométriale, est proposé dans certains centres d'AMP pour améliorer l'implantation embryonnaire chez les femmes en situation d'ERI inexplicables [21, 114,115]. Le mécanisme sous-jacent reste peu clair mais plusieurs hypothèses ont été proposées : Premièrement l'effet mécanique de la biopsie sur un endomètre prolifératif pourrait entraîner une décidualisation de l'endomètre, processus qui se produit naturellement en prévision de la grossesse et donc favorise l'implantation ; Deuxièmement les cytokines et hormones sécrétées lors de la phase de réparation de la lésion pourraient avoir un effet bénéfique sur l'implantation embryonnaire ; Troisièmement, cette lésion artificielle de l'endomètre pourrait retarder la maturation précoce de l'endomètre attribuable à l'hyperstimulation ovarienne des protocoles de FIV [21,32]. Il est préconisé de réaliser cette technique lors du cycle précédent la stimulation ovarienne ou le cycle de transfert embryonnaire [115]. La biopsie d'endomètre servant à induire cette lésion peut

correspondre à celle pratiquée pour la recherche d'endométrite chronique. Pour Kitaya et al. [79] le taux de naissance était supérieur dans le groupe traité pour une EC, donc ayant une antibiothérapie et une BE, comparé au groupe sans endométrite qui n'avait eu que la biopsie. Pour eux ces résultats indiquent que les effets de l'antibiothérapie sont indépendants de l'effet scratching.

Ainsi nos résultats, en accord avec la littérature, suggèrent une efficacité de l'antibiothérapie pour le traitement de l'endométrite chronique chez les femmes prise en charge pour ERI, ce dont témoigne la disparition histologique des lésions. Concernant les effets potentiels sur les résultats d'AMP chez les femmes en situation d'ERI, les résultats bien que controversés dans la littérature semblent toutefois encourageants. L'EC semble diminuer les taux d'implantation [39], or nos résultats montrent que le taux de grossesse après traitement est similaire aux femmes sans EC et tend même à être plus important. L'antibiothérapie permettrait donc de corriger en partie les effets délétères de l'endométrite. Par ailleurs nos résultats montrant l'absence de survenue de grossesse dans les cas d'endométrites persistantes nous encouragent à poursuivre le traitement des endométrites en attendant la publication de recommandations. De plus le rapport bénéfice/risque nous semble en faveur du traitement de l'endométrite chronique dans cette population d'ERI pour laquelle les options thérapeutiques sont, à l'heure actuelle, limitées.

V. CONCLUSION :

L'endométrite chronique, jusqu'à présent peu recherchée dans la pratique clinique, se révèle être l'anomalie la plus fréquemment identifiée dans notre bilan d'échecs répétés d'implantation embryonnaire. La forte prévalence retrouvée dans notre étude, vient renforcer les éléments de preuves déjà rapportés dans la littérature d'une association entre endométrite chronique et défaut d'implantation embryonnaire. Sa recherche nous semble donc être pertinente dans le contexte d'ERI.

En l'absence de facteurs de risque évidents et de l'absence de recommandation, la décision et le moment de la réalisation des investigations doivent être laissés à l'appréciation de chaque équipe. L'hystéroscopie, bien que ne pouvant se substituer à l'histologie pour le diagnostic, constitue néanmoins un outil intéressant. Etant réalisée par bon nombre de centre d'AMP dans le bilan pré-FIV, elle aurait l'avantage de suspecter et de permettre une prise en charge précoce de l'endométrite évitant potentiellement la situation d'échec d'implantation.

Par ailleurs, bien que controversés dans la littérature, les résultats d'un éventuel bénéfice du traitement de l'endométrite chronique par antibiotique semblent encourageants. Nos résultats vont également dans ce sens mais la réalisation d'études prospectives randomisées est souhaitable pour l'obtention de plus forts niveaux de preuves.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod; 2016;31(8):1638-52.
2. Vernon M, Stern JE, Ball GD. 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. 2011; 95 :2761-3.
3. Chatzimeletiou K, Morrison EE, Prapas N. Spindle abnormalities in normally developing and arrested human preimplantation embryos in vitro identified by confocal laser scanning microscopy. Hum Reprod . 2005; 20(3):672-82.
4. Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. Fertil Steril. 2000; 73(6):1209-18.
5. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil Steril. 2000;73(6):1155-8.
6. Perrier D'hauterive S, Charlet-Renard C, Goffin F, Foidart M, Geenen V. The implantation window. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002 ;31(5):440-55.
7. Psychoyos A. Hormonal control of ovoimplantation. Vitam Horm. 1973;31:201-56.
8. Lessey BA. Endometrial receptivity and the window of implantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000; 14(5):775-88.
9. Simón C, Martín JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000 ;14(5):815-26.

10. Lédée N, Petitbarat M, Vezmar K, Vitoux D, Rahmati M, Bensussan A, Chaouat G, Balet R. Préparer l'endomètre à l'implantation embryonnaire en adaptant les traitements au profil immunologique endométrial de la patiente. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* 2014; 16(2):150-9
11. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004; 82(4):799-804.
12. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, , et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
13. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril*. 2009; 92(5):1520-4.
14. Harton G, Braude P, Lashwood A, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod* . janv 2011;26(1):14-24.
15. El-Toukhy T, Taranissi M. Towards better quality research in recurrent implantation failure: standardizing its definition is the first step. *Reprod Biomed Online*. 2006 ;12(3):383-5.
16. Coughlan C, Yuan X, Nafee T, Yan J, Mariee N, Li TC. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(5):494-8.
17. Bouet P-E, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016; 105(1):106-10.

18. 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*. 2014;289(6):1363-9.
19. 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*. 2015;30(2):323-30.
20. Polanski LT, Baumgarten MN, Quenby S, Brosens J, et al. What exactly do we mean by « recurrent implantation failure »? A systematic review and opinion. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(4):409-23.
21. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD009517.
22. La Sala GB, Montanari R, Dessanti L, Cigarini C, Sartori F. The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 1998; 70(2):378-80.
23. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril*. 2008; 89(1):1-16.
24. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, et al. A Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod*. 1997; 12(10):2277-81.
25. Bernard G, Darai E, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 88(1):85-90.
26. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum Reprod*. 2002; 17(10):2742-7.
27. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction:

how to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(3):382-91.

28. Lambert M, Hocké C, Jimenez C, et al. Repeated in vitro fertilization failure: Abnormalities identified in the diagnostic assessment. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016; 44(10):565-71.
29. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, et al. Definition of pregnancy losses: Standardization of terminology from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2014; 43(10):756-63.
30. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(5):410-5.
31. Kitaya K, Matshubayashi H, Yamaguchi K, et al. . Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J reprod immunol* 2016; 75 :13-22.
32. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 :185-92.
33. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol*. 2001; 14 :877-9.
34. Yörükoğlu K, Kuyucouğlu F. Chronic nonspecific endometritis. *Gen Diagn Pathol*. 1998; 143 :287-90.
35. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, 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.
36. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, 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.* 2014; 21(5):640-7.

37. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, 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.* 2014;21(5):640-7.

38. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008; 89 (3):677-84.

39. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 93(2):437-41.

40. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014; 101(4):1026-30.

41. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015; 104(4):927-31.

42. Cowling P, McCoy DR, Marshall RJ, et al. Bacterial colonization of the non-pregnant uterus: a study of pre-menopausal abdominal hysterectomy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992; 11(2):204-5.

43. Eckert LO, Moore DE, Patton DL, et al. Relationship of vaginal bacteria and inflammation with conception and early pregnancy loss following in-vitro fertilization. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11(1):11-7.

44. 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.* 2010; 29(1):44-50.

45. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol*. 2010; 23(8):1136-46.
46. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, et al. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72 (4):386-91.
47. Pitsos M, Kanakas N. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci*. 2009; 16(8):717-26.
48. Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11:37.
49. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* . 2013; 69(5):509-17.
50. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013; 69(5):509-17.
51. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2011;96(6) :1451-6.
52. Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin Reprod Med*. 2015; 33(4):298-304.
53. 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.

54. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011; 95(3):1156-8.

55. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004; 82(4):799-804.

56. Cravello L, Porcu G, D'Ercole C, Roger V, Blanc B. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex* . 1997; 25(7-8):585-6.

57. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol*. 1981 ;58(2):176-84.

58. Kiviat NB, Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol*. 1990;14 (2):167-75.

59. 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*. 2010; 29(1):44-50.

60. Kitaya K, Yasuo T. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis. *Exp Ther Med*. 2013;5(2):485-8.

61. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DMDS, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod* . 2012;27(1):153-8.

62. Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM, Richart RM. Chronic endometritis: the role of

immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 147(7):812-5.

63. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol*. 2010;41(1):33-7.

64. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(9):1000-3.

65. Wijdenes J, Vooijs WC, Clément C, et al. A plasmocyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol*. 1996;94 (2):318-23.

66. Inki P, Joensuu H, Grénman R, Klemi P, Jalkanen M. Association between syndecan-1 expression and clinical outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*. 1994;70(2):319-23.

67. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PloS One*. 2014 ;9(2):e88354.

68. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril*. 2003; 80(6):1371-5.

69. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013; 27(5):530-8.

70. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005; 12(6):514-8.

71. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* . 2005; 20(5):1386-9.

72. 2007_CNGOF.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur:
http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_097_belaisch.pdf
73. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89(8):1061-5.
74. 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.
75. Féghali J, Bakar J, Mayenga JM, Ségard L, Hamou J, Driguez P, et al. Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003; 31(2):127-31.
76. Mergui JL, Alvarez S, Carusi J, Gomes AC, Salat-Baroux J. Place de l'hystérocopie dans le cadre de la FIV. *Gynécologie* 1991; 42 : 95-98.
77. Lamonica R, Hartnett JM, Engman L, Sanders MM, Maier D, Benadiva C. Immunohistochemistry confirms the presence of chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2006; 86: S280
78. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, et al. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Hum Reprod*. 2012; 27(12):3474-80.
79. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017; e12719.
80. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5):929-37.

81. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician*. 1995;52 (1):217-22.
82. 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*. 2011; 96(6):1451-6.
83. 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*. 2004;82:S128.
84. Verhaak CM, Smeenk MJ, Evers AWM, et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod* . 2007;13 (1):27-36.
85. Cravello L, Porcu G, D'Ercole C, Roger V, Blanc B. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex* . 1997;25(7-8):585-6.
86. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64 (RR-03):1-137.
87. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 155(2):217-20.
88. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017;
89. Fraser IS, Hickey M. Endometrial vascular changes and bleeding disturbances with long-acting progestins. *Steroids*. 2000; 65(10-11):665-70.
90. Van den Eede B. Investigation and treatment of infertile couples: ESHRE guidelines for good clinical and laboratory practice. *European Society of Human Reproduction and*

Embryology. Hum Reprod. 1995;10 (5):1246-71.

91. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. J Reprod Med. 2009 ;54(6):373-7.
92. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB, PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. Clin Infect Dis. 2004; 39(7):990-5.
93. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. Am J Reprod Immunol. 2016;75 (6):672-7.
94. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. Hum Reprod. 2000; 15(3):545-8.
95. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. Fertil Steril. 2010; 93(7): 2441-3.
96. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women - potential risk factor for implantation failure. Am J Reprod Immunol . 2010; 63(5):349-57.
97. Moyer DL, Mishell DR, Bell J. Reactions of human endometrium to the intrauterine device. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. Am J Obstet Gynecol. 1970; 106(6):799-809.
98. Kamiyama S, Teruya Y, Nohara M, Kanazawa K. Impact of detection of bacterial endotoxin in menstrual effluent on the pregnancy rate in in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril. 2004;82 (4):788-92.

99. Kovalenko VL, Voropaeva EE, Kozachkov EL, Kozachkova EA. Endometrial pathomorphology in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis. *Arkh Patol.* 2008;70(2):6-8.
100. Korn AP, Bolan G, Padian N, et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1995 ; 85(3):387-90.
101. 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.* 2017; 24(1):74-9.
102. Beucher G, Beillat T, Dreyfus M. Prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2003; 32 :5-21
103. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: g1752.
104. Greene AD, Lang SA, Kendzierski JA, et al . Endometriosis: where are we and where are we going? *Reprod Camb Engl.* 2016; 152(3):R63-78.
105. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* 2016;106(1):164-171.e1.
106. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015 ;103(4):1049-52.
107. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1998; 70(3):492-9.
108. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, et al. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published

comparative studies. Hum Reprod.1999;14 (5):1243-9.

109. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. Hum Reprod. 1997;12 (7):1393-8.

110. Savaris RF, Giudice LC. The influence of hydrosalpinx on markers of endometrial receptivity. Semin Reprod Med. 2007; 25(6):476-82.

111. Copperman AB, Wells V, Luna M, et al. Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. Fertil Steril. 2006;86(4):972-6.

112. Devrait-on rechercher une endométrite chronique chez les patientes porteuses d'hydrosalpinx avant une prise en charge en FIV?.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: http://cngof-congres.fr/sites/default/files/u3/communications_orales.pdf

113. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. J Reprod Med. 2009;54 (6):373-7.

114. El-Toukhy T, Sunkara S, Khalaf Y. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012; 25(4):345-54.

115. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2012; 25(6):561-71.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Paul BARRIERE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Guillaume DUCARME

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse :

**ENDOMETRITE CHRONIQUE EN SITUATION D'ECHECS REPETES D'IMPLANTATION
EMBRYONNAIRE APRES FECONDATION IN VITRO : PREVALENCE ET FACTEURS PREDICTIFS**

RESUME

Objectif : Evaluation de la prévalence et recherche de facteurs prédictifs d'endométrite chronique (EC) en situation d'échecs répétés d'implantation embryonnaire (ERI) après Fécondation In Vitro.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée de Juin 2014 à Juin 2017 à partir de 88 femmes en situation d'ERI ayant eu, à la suite de l'hystéroscopie, une biopsie d'endomètre pour la recherche d'endométrite chronique. Des analyses histologiques et immunohistochimiques étaient réalisées pour le diagnostic d'EC. Les antécédents généraux, gynéco-obstétricaux, d'infertilité, masculins et la présence de signes cliniques étaient collectés pour la recherche d'une association à l'EC. La précision du diagnostic hystéroscopique et l'efficacité du traitement antibiotique étaient également évaluées.

Résultats : La prévalence de l'EC était de 47,73 % chez les femmes en situation d'ERI. Aucun facteur prédictif n'a pu être objectivé de façon significative parmi les antécédents ou la symptomatologie étudiés. La sensibilité et la spécificité de l'hystéroscopie pour le diagnostic d'EC étaient respectivement de 45,24% et 71,74%. Le taux de grossesse après reprise des transferts d'embryon ne montrait pas de différence significative entre les patientes avec EC traitées et les patientes sans EC (44,83% vs. 38,64%, $p= 0,0618$) et était augmenté significativement entre les patientes guéries et celles pour lesquelles l'EC persistait (61,9% vs. 0%, $p= 0,0012$).

Conclusion : La prévalence de l'EC est importante en cas d'échecs répétés d'implantation embryonnaire, mais aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence.

MOTS-CLES

Echecs répétés d'implantation embryonnaire ; Endométrite chronique ; Prévalence ; Facteurs prédictifs ; Antibiothérapie ; Hystéroscopie.