

N° d'ordre :



الجمهورية الجزائرية ديمقراطية وشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie

Thèse de doctorat

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biotoxicologie et santé publique

Présenté par : Khalloua Zine Charaf

THÈME

*Impact de l'alimentation et de l'indice de masse corporelle sur
la fertilité féminine dans l'ouest de l'Algérie*

Soutenu le :

Devant le jury composé de :

Président :	MENADI NORREDINE	MCA	UDL Sidi Bel Abbès
Examineur :	BENMECHERNENE ZINEB	Professeur	Université d'Oran 1
Examineur :	MEHIDA HAYET	MCA	UDL Sidi Bel Abbès
Encadreur :	DEMMOUCHE ABBASSIA	Professeur	UDL Sidi Bel Abbès

Laboratoire de biotoxicologie de l'université Djillali Liabes- Sidi Bel-Abbès, CRU (Ex : CFTE)

Année universitaire : 2020-2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicaces

A mes très chers parents

Benaouda et Asmaa

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Vous avez fait plus que des parents puissent faire pour que leurs enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

*A mon cher époux : **Mohamed***

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon amour et ma gratitude, pour tous se que tu as fait pour moi, t'es encouragements ton aide pour que je puisse terminer mes études. C'est grâce a toi et avec toi que j'ai pu réaliser ce travail merci d'être présent dans ma vie

*A Mes deux petits anges : **Anis et Malik***

La lumière de mon existence, L'étoile brillante de mes réjouissances Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous ; votre joie et gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, protéger et éclairer votre route et vous aider à réaliser vos vœux les plus chers.

Mes chers frères :

Chakib, Hbibou, Lotfi, Nasraddine, et Boubakar.

Chacun de vous a une place spéciale et précieuse dans mon cœur.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes chères belles sœurs

Linda, Islam et Amina *et mes chères nièces et neveux*

Vous avez toujours été présentes pour les bons conseils.

A ma belle famille

Veuillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de mon affection et mon amour les plus sincères.

*A la mémoire de mes grands parents, de tonton **Mahi** et **Aboubaker** khali et ma grand-mère *Dahliya* qui nous a récemment quittés Qui m'a beaucoup accompagné par ses prières, sa douceur et ses encouragements.*

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

Remerciements

Je tiens à remercier en tout premier lieu ALLAH, le tout puissant, de m'avoir donné l'énergie, la force et la patience pour aller au bout de ce projet.

Toute ma gratitude va au Professeur DEMMOUCHE ABBASSIA, ma Directrice de thèse, de m'avoir donné la chance de travailler sur ce projet ; pour le suivi quelle m'a accordé, pour sa disponibilité, sa patience et pour tous les conseils qu'elle m'a donnés au cours de ces années.

J'exprime ma gratitude infinie au Dr BELBRAOUE SLIMANE professeur et chercheur à l'Université de Moncton (Canada), pour son rôle important dans l'aboutissement de ce travail, sa disponibilité, ses conseils, Sans oublier le technicien du logiciel nutritif madame IMAN HAMAM Qui par son soutien scientifique, a contribué à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont à la Directrice De L'établissement EL MAWLOUD Dr BELMAHI BENZEGUIR N, Médecin spécialiste en embryologie et biologie de la reproduction et à tout le personnel, pour m'avoir si gentiment reçus et accompagnés tout au long de ce travail.

Je remercie le docteur BOUAZZA SOFIANE qui m'a beaucoup aidé dans la partie statistique.

Je remercie cordialement les membres du jury ;

Le Docteur MENADI NORREDINE pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de soutenance, le Professeur BENMECHERNENE ZINEB, docteur MEHIDA HAYET d'avoir eu l'amabilité d'accepter de juger ce travail. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance.

Je remercie sincèrement les collègues de ma promotion pour leur soutien et leurs encouragements.

Mes derniers remerciements s'adressent à tous les membres de ma famille pour leurs encouragements et spécialement à tous ceux qui m'ont permis d'en arriver jusque-là et qui m'ont accompagné tout au long de cette expérience extraordinaire.

Liste des figures

Liste des figures :	page
Figure 01: Appareil génital féminin.....	04
Figure 02 : L'ovaire	07
Figure 3 : Diagramme de la réserve ovarienne et devenir des follicules au long de la vie de la femme	09
Figure 4 : schéma d'interprétation de la folliculogenese.....	11
Figure 5 : Etat d'un follicule peu avant l'ovulation.....	12
Figure 6 : Représentation schématique des différentes phases de l'ovogenèse.....	14
Figure 7 : Principales étapes du développement d'un follicule ovarien	15
Figure 8 : Évolution du nombre de cellules germinales dans l'ovaire au cours de la vie chez la femme	16
Figure 9 : Les cycles de la femme.....	19
Figure 10 : Représentation schématique simple d'un cycle sexuel chez la femme (en absence de fécondation).....	20
Figure 11 : Concentrations hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysaire au cours d'un cycle sexuel chez la femme.....	21
Figure 12: Fonctionnement normal de l'axe hypothalamus -hypophyse –ovaire.....	23
Figure 13: Cycle menstruel régulier et SOPK.....	29
Figure 14: Caryotype 45,X syndrome de Turner.....	32
Figure 15 : Endométriome ovariens : endométriomes ovariens, fixés au niveau des fossettes ovariennes.....	36
Figure 16: La classification de l'American Fertility Society.....	37
Figure 17: Les types de fibromes.....	38

Figure 18: Echographie d'un utérus avec synéchies intrautérines	40
Figure 19: Hystérosalpingographie d'un utérus avec adhérences corporeales.....	41
Figure 20: Images hystéroscopiques.....	41
Figure 21 : Graphe d'une étude démographique.....	48
Figure 22 : Courbe de température normale.....	54
Figure 23: Hystérogamie d'une obstruction tubaire.....	58
Figure 24: une coelioscopie.....	60
Figure 25 : Coelioscopie.....	61
Figure 26: biopsie d'endomètre.....	63
Figure 27 : Schéma des mécanismes par lesquels l'obésité abdominale conduit à l'anovulation.....	67
Figure 27: Répartition des patientes en fonction de l'âge	104
Figure28 : Répartition des patientes selon l'IMC	104
Figure29 : Répartition de patientes selon le niveau d'étude.....	105
Figure 30: Répartition des patientes selon la profession.....	106
Figure 31 : Répartition des patientes selon la résidence.....	106
Figure 32: Répartition des patientes selon le lieu de résidence	107
Figure33: Répartition des patientes selon l'âge de mariage.....	107
Figure 34: Répartition des patientes selon le type d'infertilité.....	108
Figure 35: Répartition des patientes selon les causes d'infertilité.....	109
Figure36: Répartition des patientes selon la durée d'infertilité.....	109
Figure 37: Distribution des patientes selon les tests d'infertilité réalisés.....	110
Figure 38: Répartition des patientes selon le déroulement de cycle.....	111
Figure 39: Répartition des patientes selon les douleurs du cycle.....	111

Figure 40: Répartition des patientes selon l'utilisation de contraception.....	112
Figure 41: Répartition des patientes selon la durée d'utilisation des contraceptifs....	113
Figure 42: Répartition des patientes selon les maladies et complications.....	113
Figure 43: Répartition des patientes selon la présence de stress.....	114
Figure44: Répartition des patientes selon l'intervention chirurgicale.....	114
Figure45: Répartition des patientes selon l'exposition au tabagisme.....	115
Figure46: distribution des patientes en fonction des niveaux d'AMH	118
Figure47: corrélation entre l'âge des patientes et les niveaux d'AMH.....	122
Figure48: Relation entre le niveau d'AMH et la régularité du cycle.....	123
Figure 50: corrélation du niveau d'AMH avec la durée d'infertilité (en mois).....	124
Figure 51: distribution des patientes en fonction des niveaux des niveaux d'AMH et l'utilisation de contraceptive.....	125
Figure 52 : classification des femmes infertiles en fonction de l'IMC.....	139
Figure 53 : corrélation entre le fer alimentaire et la LH.....	147
Figure 54 : corrélation entre le fer alimentaire et l'œstradiol.....	147
Figure 55 : corrélation entre le fer alimentaire et la TSH.....	148
Figure 56: la corrélation entre le zinc alimentaire et le zinc du liquide folliculaire.....	153
Figure 57: la corrélation entre le fer alimentaire et le fer du liquide folliculaire.....	153
Figure 58: la corrélation entre le cuivre alimentaire et le cuivre du liquide folliculaire.....	154
Figure 59: la corrélation entre le cuivre alimentaire et le zinc du liquide folliculaire.....	155
Figure 60: la corrélation entre le zinc et le cuivre du liquide folliculaire.....	156

Figure 61: la corrélation entre le cuivre alimentaire et le cuivre du liquide folliculaire.....	156
Figure 62: la corrélation entre l'Estradiol et le zinc du liquide folliculaire.....	157

Liste des tableaux

Liste des tableaux	page
Tableau 1: Distribution anatomique de l'endométriose chez des patientes opérées	34
Tableau 02 : Associations possibles entre microorganismes et infertilité.....	43
Tableau 3. Définition et classification des obésités de l'adulte d'après l'OMS.....	65
Tableau 4. Résultats et recommandations de la Nurses' Health study II pour diminuer le risque d'infertilité par troubles de l'ovulation.....	72
Tableau 05. Les normes optimales des taux hormonaux.....	96
Tableau 06. La signification du bilan hormonal.....	97
Tableau 7: Caractéristiques démographiques des patientes	103
Tableau 8: distribution des patientes en fonction des niveaux des hormones.....	116
Tableau 9 : Distribution des patientes en fonction de la relation entre leur profil hormonal et l'âge.....	117
Tableau 10 : Distribution des patientes en fonction de la relation entre leur profil hormonal et la durée d'infertilité.....	119
Tableau 11: Distribution des patientes selon le niveau hormonal et l'indice de masse corporelle.....	120
Tableau 12 : Distribution des patientes selon le niveau d'hormone et le type d'infertilité.....	121
Tableau14 : les paramètres anthropométriques et le bilan hormonal de notre population.....	139
Tableau 15 : Variation des apports énergétiques totaux des femmes de couple infertile.....	140
Tableau 16 : Variation des apports nutritionnels macronutriments des femmes de couple infertile.....	141
Tableau 17 : Variation des apports nutritionnels en acides gras des femmes de couple infertile.....	144
Tableau 18 : Variation des apports nutritionnels en sels minéraux des femmes de couple infertile.....	145

Tableau 19 : Variation des apports nutritionnels en vitamines des femmes de couple infertile.....	149
Tableau 20 : teneur du liquide folliculaire en oligoéléments.....	151
Tableau 21 : les Corrélations entre l'apport alimentaires en oligoéléments et leurs dosages dans le liquide folliculaire	152
Tableau 22 : comparaison entre les résultats de notre étude et la littérature.....	162

Liste des abréviations

% : pourcent.

°C : degré celsius.

ADN : Acide désoxyribo-nucléique.

AFS: l'American Fertility Society.

AMH : Hormone antimullérienne.

AMP : Assistance médicale à la procréation.

Cm : centimetre.

CG : Célulde de la granulosa

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane.

DES : Diéthylstilbestrol.

DG : La dysgénésie gonadique.

E₂ :Oestradiol.

FIV : Fécondations in vitro.

FIVET : Fécondation in vitro et transplantation.

FSH : Folliculo stimulating hormone.

GEDO : Groupe d'étude du don d'ovocytes.

GH : Growth hormone.

GnRH: Gonadotrophin releasing hormone.

HCG : Hormone Gonadotrophine chorionique.

HHO : hypothalamo-hypophyso-ovarien.

HMG : human menopausal gonadotrophin.

HSC :L'hystéroscopie.

HSG : L'hystérosalpingographie.

IAC : L'insémination artificielle intra couple.

IAD : Insémination artificielle avec donneur .

ICSI : Intra Cytoplasmique Sperm Injection.

IgG : Immunoglobuline G.

IMC : Concernant l'Indice de mass corporelle.

IOP : L'insuffisance ovarienne prématurée .

IST : Infections sexuellement transmissibles.

J : jour.

Kg : kilogramme.

LH : Luteinizing hormone .

LH-RH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone.

MHz : Mégahertz.

mm : millimetre.

ng/ml: Nanogramme par millilitre.

OMS : Organisation mondiale de santé.

PBDE : polybromodiphényléthers.

PCB : polychlorobiphényles.

pH : potentiel Hydrogène.

POP : Polluants organiques persistants.

SAFEC : Société Algérienne de fertilité et de contraception.

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques .

SPHH : Système porte Hypothalamo-Hypophysaire .

TCDD : Tetrachlorodibenzo-p-dioxin .

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone.

UI : unité internationale.

UV : ultra-Violet.

ZP : Zone p  llucide

Résumé

Au cours de la vie reproductive, de nombreux facteurs environnementaux comme la nutrition et le style de vie sont susceptibles d'agir sur la fertilité. Le rôle du poids et des apports énergétiques sur la fonction ovulatoire sont bien établis que ce soit dans le sens de la restriction ou de l'excès. Cependant, la composition alimentaire en hydrates de carbone, acides gras, protéines, vitamines et minéraux peut aussi avoir un impact sur l'ovulation. De plus, les facteurs nutritionnels pourraient avoir une influence sur la qualité du liquide folliculaire et par conséquent sur la maturation et la qualité ovocytaire.

L'objectif de cette étude est de rechercher et identifier les différents facteurs de risque de l'infertilité féminine, d'étudier l'impact de l'alimentation, de l'obésité sur la fertilité d'une population de femmes algériennes. Aussi, d'établir s'il existe des corrélations entre l'apport alimentaire en oligo-éléments, la vitamine B12 et la qualité du liquide folliculaire.

Nous avons mené une étude retrospective et descriptive pendant une période de 4 mois dans un service de gynécologie à la maternité et 3 cabinets privé à sidi bel abbés qui a porté sur 360 femmes souffrant d'infertilité venues pour une consultation.. La deuxième étude prospective et analytique a eu lieu au niveau de la clinique EL MAWLOUD d'Oran et a porté sur 88 femmes hypofertiles. L'étude avait pour cible les femmes qui allaient avoir une FIV. Un questionnaire type et une enquête alimentaire ont été réalisés. Les paramètres sériques (FSH, LH, Prolactine, AMH, TSH, FT4 et FT3, œstradiol, Progesterone) ont été déterminés. Les oligoéléments (zinc, fer, cuivre, magnésium) et la vitamine B12. ont été dosé dans le liquide folliculaire:

Dans la première étude, l'âge moyen des patientes est de ($31,65 \pm 6.93$ ans), la taille moyenne des femmes (163.52 ± 7.8 cm), L'IMC moyen trouvé dans notre échantillon est de $29,76 \pm 4,85$ Kg/m² ; la durée moyenne de l'infertilité est de ($12,42 \pm 7,1$ mois), la moyenne du taux de FSH dans notre échantillon est de (8.54 ± 5.4 mUI/ml), pour la LH le taux est de (8.40 ± 5.7 mUI/ml), pour la TSH le taux moyen trouvé est de (3.20 ± 2.4 UI/ml) et pour les niveau de FT4 et FT3 nous avons noté respectivement (1.4 ± 1.2 ng/dl) et (2.9 ± 1.10 pg/ml).

Dans notre échantillon (84.2%) des patientes souffrait d'infertilité primaire, les facteurs de risque les plus retrouvés sont l'infertilité liée au syndrome des ovaires polykystiques (26,1%), suivie des patientes qui avaient une infertilité d'une cause inconnue avec un pourcentage de (25.1%), puis l'âge avancé des femmes avec (18,3%). Concernant les pathologies, le diabète et les problèmes de thyroïde sont les plus retrouvés dans notre échantillon avec un pourcentage de (13,5%; 24,4% respectivement). Une hyperprolactinémie a été noté comme une cause principale chez 35.7%. L'étude a révélé que (39.40%) des patientes de notre étude étaient en surpoids et (46.4%) étaient considérées comme étant obèse. Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les différentes catégories de l'IMC (normale, surpoids et obèse) et le profile hormonal ($p > 0.05$). D'après nos résultats, une forte corrélation positive a été notée entre l'âge et l'AMH ($p = 0.02$).

Concernant la deuxième étude, l'enquête alimentaire a révélé des apports excessifs des glucides simples, des lipides totaux en particulier l'acide gras saturé mais pauvre en fibres alimentaires, les apports en acide gras mono et polyinsaturés notamment les oméga-3 étaient insuffisants. Aussi des carences en fer, en zinc, en vitamine : B6, B9, E, D ont été notées. En effet, Les dosages des oligo-éléments réalisés dans le liquide folliculaire ont montré des corrélations fortement significatives avec l'alimentation des de femmes infertiles.

L'alimentation et le poids sont deux éléments clés à prendre en compte dans le suivi des couples infertiles. Le problème de l'infertilité doit être mieux pris en charge dans notre pays et une meilleure stratégie de traitements est plus que nécessaire.

Mot- clés : infertilités féminine- liquide folliculaire – IMC – alimentation – obésité.

Abstract

During the reproductive life, many environmental factors such as nutrition and lifestyle are likely to affect fertility. The role of weight and energy intake on ovulatory function is well established, whether in the sense of restriction or excess. However, the dietary composition of carbohydrates, fatty acids, proteins, vitamins and minerals can also have an impact on ovulation. In addition, nutritional factors could have an influence on the quality of follicular fluid and consequently on the maturation and the oocyte quality

The objective of this study is to research and identify the different risk factors of female infertility, to study the impact of diet and obesity on the fertility of a population of Algerian women. Also, to establish whether there are correlations between dietary intake of trace elements, vitamin B12 and the quality of follicular fluid.

We carried out a retrospective and descriptive study for a period of 4 months in a gynecology department at the maternity ward and 3 private practices in sidi bel abbes which involved 360 women. The second prospective study and analytical took place at EL MAWLOUD clinic in Oran and focused on 88 subfertile women. The study targeted women who were going to have IVF. A standard questionnaire and a dietary survey were carried out. Serum parameters (FSH, LH, Prolactin, AMH, TSH, FT4 and FT3, estradiol, Progesterone) were determined. Trace elements (zinc, iron, copper, magnesium) and vitamin B12. were measured in the follicular fluid.

The average age of the patients is (31.65 ± 6.93 years), the height of the woman (163.52 ± 7.8 cm), the average BMI found in our sample is 29.76 ± 4.85 Kg/m²; the average duration of infertility is (12.42 ± 7.1 months), the average FSH rate in our sample is (8.54 ± 5.4 mUI/ml), for LH the rate is (8.40 ± 5.7 mUI/ml), for TSH the average rate found is (3.20 ± 2.4 UI/ml) and for FT4 and FT3 levels we noted respectively (1.4 ± 1.2 ng/dl) and (2.9 ± 1.10 pg/ml).

In our sample (84.2%) of patients suffered from primary infertility, the most common risk factors were advanced age with (18.3%), followed by women suffering from infertility due to polycystic ovaries (26.1%), but the majority of patients had infertility of unknown cause with (25.1%). Regarding pathologies, diabetes and thyroid problems were the most common in our sample with a percentage of (13.5%; 24.4% respectively). Hyperprolactinemia was noted as a main cause in 35.7%. Also, testosterone is another risk factor for female infertility. The study revealed that (39.40%) of the patients in our study were overweight and (46.4%) were considered obese. There was no statistical difference between the different categories of BMI (normal, overweight and obese) and hormone profile ($p > 0.05$). According to our results, a strong positive correlation was noted between age and HAM ($p = 0.02$).

Concerning the second study, the dietary survey revealed excessive intakes of simple carbohydrates, total lipids in particular saturated fatty acid but low in dietary fiber, the intake of mono and polyunsaturated fatty acids including omega-3s were insufficient. Also deficiencies in iron, zinc, vitamin: B6, B9, E, D were noted. Indeed, the dosages of trace elements carried out in the follicular fluid have shown highly significant correlations with the diet of infertile women.

Diet and weight are two key elements to consider in the follow-up of infertile couples. The problem of infertility must be better managed in our country and a better treatment strategy is more than necessary.

Key words: female infertility - follicular fluid - BMI - diet - obesity

الملخص

خلال الحياة الإنجابية ، يمكن أن تؤثر العديد من العوامل البيئية مثل التغذية ونمط الحياة على الخصوبة. إن دور الوزن واستهلاك الطاقة في وظيفة التبويض ثابت سواء من حيث التقييد أو الزيادة. ومع ذلك ، يمكن أن يكون للتكوين الغذائي للكربوهيدرات والأحماض الدهنية والبروتينات والفيتامينات والمعادن تأثير أيضاً على الإباضة. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن يكون للعوامل الغذائية تأثير على جودة السائل الجريبي وبالتالي على النضج ونوعية البويضات.

الهدف من هذه الدراسة هو البحث وتحديد عوامل الخطر المختلفة لعقم النساء، لدراسة تأثير النظام الغذائي والسمنة على خصوبة الجرائز. أيضاً، لتحديد ما إذا كان هناك أي ارتباط بين تناول الطعام في العناصر الدقيقة، فيتامين ب 12 ونوعية السائل الجريبي.

لقد أجرينا دراسة استعادية ووصفية على مدى 4 أشهر في قسم أمراض النساء والولادة و 3 عيادات خاصة في سيدي بلعباس والتي شملت 360 امرأة يعانين من العقم قدموا للاستشارة. الدراسة الاستباقية الثانية وأجريت تحليلية في عيادة المولد في وهران وركزت على 88 امرأة دون خصوبة. استهدفت الدراسة النساء اللاتي سيخضعن لعمليات أطفال الأنابيب. تم إجراء استبيان معياري ومسح غذائي. تم تحديد معلمات المصل (FSH، LH، البرولاكتين، AMH، TSH، FT4، FT3، استراديول، البروجسترون). العناصر النزرة (الزنك والحديد والنحاس والمغنيسيوم) وفيتامين ب 12. تم قياسها في السائل الجريبي.

في الدراسة الأولى ، كان متوسط عمر المرضى (31.65 ± 6.93 سنة) ، ومتوسط طول النساء (163.52 ± 7.8 سم) ، ومتوسط مؤشر كتلة الجسم الموجود في عينتنا هو 29.76 ± 4 ، 85 كغ / م² متوسط مدة العقم (12.42 ± 7.1 شهراً) ، ومتوسط مستوى FSH في عينتنا هو (5.4 ± 8.54 mIU / مل) ، أما بالنسبة للهرمون اللوتيني فهو (5.7 ± 8.40 mIU / مل) ، بالنسبة لـ TSH ، متوسط المستوى الموجود هو (2.4 ± 3.20 mIU / مل) وبالنسبة لمستويات FT3 و FT4 التي لاحظناها على التوالي (1.2 ± 1.4 نانوغرام / ديسيلتر) و (1.10 ± 2.9 pg / مل).

في عينتنا (84.2%) من المرضى الذين يعانون من العقم الأولي ، فإن أكثر عوامل الخطر شيوعاً هي العقم المرتبط بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات (26.1%) ، يليهم المرضى الذين يعانون من العقم بسبب سبب غير معروف بنسبة (25.1%) ثم المتقدم في العمر للنساء بنسبة (18.3%). فيما يتعلق بالأمراض ، فإن مشاكل السكري والغدة الدرقية هي الأكثر وجوداً في عينتنا بنسبة (13.5%) ؛ 24.4% على التوالي) لوحظ أن فرط بروتولاكتين الدم هو السبب الرئيسي في 35.7%. وجدت الدراسة أن (39.40%) من المرضى في دراستنا يعانون من زيادة الوزن و (46.4%) يعتبرون يعانون من السمنة المفرطة. لم يلاحظ أي فرق معتد به إحصائياً بين الفئات المختلفة لمؤشر كتلة الجسم (الطبيعي ، زيادة الوزن والسمنة) والمظهر الهرموني ($p > 0.05$). وفقاً لنتائجنا ، لوحظ وجود علاقة إيجابية قوية بين العمر و AMH ($E = 0.02$).

فيما يتعلق بالدراسة الثانية ، كشف المسح الغذائي عن تناول كميات مفرطة من الكربوهيدرات البسيطة ، والدهون الكلية خاصة الأحماض الدهنية المشبعة ولكن منخفضة في الألياف الغذائية ، كما أن تناول الأحماض الدهنية الأحادية والمتعددة غير المشبعة بما في ذلك أوميغا 3 لم يكن كافياً. كما لوحظ وجود نقص في الحديد والزنك وفيتامين: B6 ، B9 ، E ، D. في الواقع ، أظهرت جرعات العناصر النزرة التي يتم إجراؤها في السائل الجريبي ارتباطاً مهماً للغاية بالنظام الغذائي للنساء المصابات بالعقم.

النظام الغذائي والوزن من الاعتبارات الرئيسية في مراقبة الأزواج المصابين بالعقم. يجب إدارة مشكلة العقم بشكل أفضل في بلدنا ، كما أن استراتيجية العلاج الأفضل هي أكثر من اللازم.

الكلمات المفتاحية: العقم عند النساء - السائل الجريبي - مؤشر كتلة الجسم - النظام الغذائي - السمنة.

SOMMAIRE

	Page
Introduction	1
Chapitre I : Physiologie de la reproduction féminine	
I. Généralité sur la physiologie de la reproduction féminine	03
I.1 L'appareil génital féminin	03
I.1.1. L'utérus	04
I.1.2. les ovaires	04
I.1.3. Les trompes de Fallope	07
I.1.4. Le vagin	08
I.1.5. La vulve	08
I.1.6. Le col	08
I.2. Réserve ovarienne	08
I.3. Physiologie de l'ovulation	10
I.4. La folliculogenèse et l'ovogenèse	10
I.4.1. Rappel sur l'ovogenèse	10
I.4.2. Rappel sur la Folliculogenèse	12
a. Stades folliculaires	14
b. Le follicule pré-ovulatoire	15
I.5. Organes et hormones impliqués dans l'axe gonadotropes chez la femme	17
I.5.1 Systèmes hormonaux	17
a. Les hormones GnRH, LH, FSH	17
b. Les hormones : estrogène, progestérone, et rétrocontrôle	18
I.5.2 Fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope	19
Chapitre II. Les facteurs de risque de l'infertilité chez les femmes	
II.1. Les facteurs endocrinologie	22
II.1.1. Trouble de la thyroïde	22
II.1.2. Trouble de la surrénale	22
II.1.3. Les facteurs hypothalamo-hypophysaire	23

II.1.3.1. Troubles fonctionnels.....	24
II.1.3.2. Troubles organiques.....	24
II.1.3.3. Origine environnementale des troubles.....	24
II.1.4. Hyperprolactinémie.....	25
II.1.4.1. Hyperprolactinémie iatrogène.....	25
II.1.4.2. Hyperprolactinémie fonctionnelle.....	25
II.1.4.3. Hyperprolactinémie tumorale.....	26
II.2. les facteurs cervicaux.....	26
II.2.1. Une insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire.....	26
II.2.2. La glaire peut être infectée.....	27
II.2.3. La glaire, en dehors de toute infection, peut être acide.....	27
II.2.4. La glaire peut être hostile.....	27
II.2.5. Sténose cervical.....	27
II.3. Les facteurs ovariens.....	28
II.3.1. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	28
II.3.2. l'anovulation.....	30
II.3.3. Ménopause précoce.....	31
II.3.4. Dysgénésie gonadique (syndrome de Turner).....	31
II.3.5. Tumeur ovarien.....	32
II.3.6. Dysfonctionnement lutéale.....	33
II.4. Les facteurs utérins.....	33
II.4.1. Endométriose.....	33
II.4.1.1. les mécanismes de formation de l'endométriose	35
II.4.1.2. les symptômes.....	35
II.4.1.3. Mécanismes de l'infertilité associée à l'endométriose.....	36
II.4.2. Les malformations utérines.....	37
II.4.3. Fibrome utérin.....	38
II.4.4. Adhérences utérines (Le syndrome d'Asherman).....	39
II.4.4.1. définition.....	39
II.4.4.2. Les causes.....	39
II.5. Les facteurs infectieux.....	41
II.5.1. Principaux microorganismes impliqués, prévalences et liens avec l'infertilité.....	42
II.5.2. Neisseria gonorrhoeae.....	43
II.5.2.1. Pathologie.....	43
II.5.2.2. Prevalence en Europe.....	43
II.5.3. Chlamydia trachomatis.....	44
II.5.3.1. Pathologie.....	44
II.5.4. Autres bactéries.....	45
II.6. Facteurs environnementaux autres qu'infectieux.....	45
II.6.1. Impact des facteurs physiques et chimiques sur la fertilité.....	45
II.6.1.1. Tabac.....	45

II.6.1.2. Métaux.....	46
II.6.1.3. Polluants organiques persistants (POP), dont dioxine, PCB, DDT.....	46
II.6.1.4. Phénols (dont Bisphénol A).....	47
II.6.1.5. Rayonnements ionisants.....	47
II.7. D'autres facteurs	47
II.7.1. Age.....	47
II.7.2. Stress.....	49
II.7.3. Trop ou trop peu de graisse corporelle.....	49
II.7.4. Diéthylstilbestrol (DES).....	50
II.7.4.1. Les risques liés au Distilbène.....	51
II.7.5. Les fausses anomalies.....	51

CHAPITRE III. Bilan de l'infertilité

III Bilan de l'infertilité.....	52
III.1. Première consultation.....	52
III.2. Les principaux examens.....	52
III.2.1. La courbe de température.....	52
III.2.1.1. Technique.....	52
III.2.1.2. Courbe normale.....	53
III.2.1.3. Courbes atypiques.....	54
III.2.1.4. Courbes anormales.....	54
III.2.2. Les dosages hormonaux.....	54
III.2.2.1. les hormones dosées.....	55
III.2.2.2. les anomalies détectées	55
III.2.3. Le test post-coïtal ou test de Hühner.....	55
III.2.4. Echographie.....	56
III.2.4.1. Sur le plan diagnostique.....	56
III.2.4.2. Sur le plan thérapeutique.....	57
III.2.5. L'hystérosalpingographie HSG ou l'hystérographie.....	57
III.2.6. L'hystérocopie HSC.....	59
III.2.6.1. Hystérocopie diagnostique.....	59
III.2.6.2. Hystérocopie opératoire.....	59
III.2.7. La coelioscopie.....	60
III.2.8. La biopsie de l'endomètre.....	62
III.2.9. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).....	63
III.3. Consultations complémentaires.....	63
III.3.1. Consultation soutien psychologique.....	63
III.3.2. Consultation en biologie de la reproduction.....	64

Chapitre IV nutrition, IMC et fertilité féminine

IV.1 Rôle du poids sur la fertilité féminine.....	65
IV.2 La conjonction de phénomènes défavorables à la fertilité féminine.....	66
IV.2.1 Obésité et l'infertilité féminine.....	66
IV.2.1.a Physiopathologie.....	67

• Hyperandrogénie.....	67
• Insulinorésistance.....	68
• Hyper-leptinémie.....	68
IV.2.2 Syndrome des ovaires polykystiques.....	69
IV.2.3 Obésité et ovocyte.....	69
IV.2.4 Du syndrome métabolique au syndrome des ovaires polykystiques.....	70
IV.3 Nutrition et fertilité féminine.....	71
IV.3.1 Insuffisance d'apports nutritionnels.....	72
IV.3.2 Rôle de la nutrition sur la fertilité féminine.....	72
IV.3.2.1/Effet des macronutriments sur la fonction reproductrice.....	73
• Glucides.....	73
• Lipides	74
• Protéines.....	76
IV.3.2.2 Effet des micronutriments sur la fonction reproductrice.....	77
• Les vitamines et les minéraux	77
• L'Acide folique et vitamine B12	77
• Vitamine D.....	78
• Fer.....	78
• Le Zinc (Zn).....	79
1) Définition.....	79
2) Besoins.....	79
3) Sources.....	79
4) Carences.....	79
5) Métabolisme.....	80
6) Mécanisme d'action.....	80
7) Impact sur la fertilité.....	81
• Le Magnésium (Mg).....	82
1) Généralités.....	82
2) Besoins.....	82
3) Sources.....	82
4) Carence.....	82
5) Principaux effets.....	82
6) Impact sur la fertilité.....	83
IV.3.2.2/Antioxydants et leur action sur la fertilité.....	83
IV.3.3 Comment l'alimentation impacte-t-elle la fertilité ?.....	84
IV.3.4 C'est la quantité ou la qualité de l'alimentation qui joue ?.....	85

Chapitre V généralité sur le liquide folliculaire

V.1 Définition.....	86
---------------------	----

V.2 Formation et développement de l'antrum folliculaire	86
V.3 Origine du liquide folliculaire.....	86
V.4 La barrière hémato –folliculaire.....	87
V.5 Caractéristiques physico- et biochimiques du liquide folliculaire.....	87
V.5.1 Electrolytes et oxygène.....	87
V.5.2 Substrats énergétiques et métabolites.....	88
V.5.3 Peptides et protéines.....	89
V.6 Rôles du liquide folliculaire.....	89
V.6.1 Prolifération et différenciation des cellules somatiques.....	89
V.6.2 Maturation et qualité' ovocytaire.....	90
V.6.3 Ovulation et transport de l'ovocyte dans l'oviducte.....	90
V.6.4 Effets sur les spermatozoïdes et la fécondation.....	91
Chapitre VI -Matériels et méthodes	
VI.1. l'objectif de l'étude.....	92
VI. 2 Nature et période de la première étude.....	92
VI.3 Population étudiée de la deuxième étude.	93
• Description de l'enquête.....	93
• Caractéristiques sociodémographiques.....	94
• Caractéristiques anthropométriques.....	94
• Caractéristiques cliniques.....	94
• Caractéristiques paracliniques.....	94
• La ponction folliculaire.....	94
VI.4 dosage des hormones.....	95
VI.4.1 Matériel.....	95
VI.4.2 Principe	95
VI.4.3 Prélèvement du sang et préparation des échantillons	95
VI.4.4 Le dosage des hormones	96
VI.4.6 principe du dosage.....	97
VI. 5 Dosage des oligo- elements et de la vitamine B12 dans le liquide folliculaire.....	98
VI. 5.1 Dosage de la vitamine B12.....	98

• Résumé et principe du dosage.....	98
• Principe de la méthode.....	98
• Réactifs.....	99

VI. 5.2 Dosage du fer sérique 100

• Résumé et principe du dosage.....	100
• Principe de la méthode.....	100
• Type de test et conditions d'exécution.....	100

VI. 6 Caractéristiques nutritionnelles.....101

VI.7 Considérations éthiques.....101

VI.8 Analyse statistique.....102

Chapitre VII: Résultats et discussion

VII. Résultats de la première étude 103

VII.A. Description de notre échantillon..... 103

VII.A.1.Répartition des patientes en fonction de l'âge.....103

VII.A.2.Répartition des patientes selon l'IMC 104

VII.A.3.Répartition des patientes selon le niveau d'étude.....105

VII.A.4.Répartition des patientes selon la profession.....105

VII.A.5.Répartition des patientes selon la résidence.....106

VII.A.6.Répartition des patientes selon l'âge de mariage.....107

VII.A.7.Répartition des patientes selon le type d'infertilité.....108

VII.A.8.Répartition des patientes selon les causes d'infertilité.....108

VII.A.9.Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité.....109

VII.A.10.Distribution des patientes selon les tests d'infertilité réalisés.....110

VII.A.11.Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel.....110

VII.A.12.Répartition des patientes selon l'utilisation de contraception.....112

VII.A.13.Répartition des patientes selon les maladies et complications 113

VII.A.14.Répartition des patientes selon la présence de stress.....114

VII.A.15.Répartition des patientes selon l'intervention chirurgicale.....114

VII.A.16.Répartition des patientes selon l'exposition au tabagisme.....115

VII.A.17.Distribution des patients en fonction des niveaux des hormones 115

VI.I.A.17.1.Répartition des patientes en fonction du profil hormonal 116

VII.A.17.2.Association du profil hormonal avec l'infertilité.....	116
VI.I.A.17.2.a. Relation du profil hormonal avec l'âge des patientes	116
VII.A.17.2.b. Relation du profil hormonal des patientes avec la durée d'infertilité.....	118
VII.A.17.2.c. Relation du profil hormonal des patientes avec leur indice de masse corporelle.....	119
VII.A.17.2.d. Relation entre le profil hormonal et le type d'infertilité.....	121
VII.A.18.Corrélation entre le niveau d'AMH et différents Paramètres.....	121
VI.I.A.18.1. Corrélacion entre l'âge des patientes et les niveaux d'AMH	121
VII.A.18.2. Relation du niveau d'AMH avec la régularité du cycle menstruelle	122
VII.A.18.3.Corrélacion entre L'indice de masse corporelle et les niveaux d'AMH	123
VII.A.18.4.Corrélacion entre la durée d'infertilité et les niveaux d'AMH	125
VII.A.18.5. Relation du niveau d'AMH avec l'utilisation de contraceptive	125
• Discussion de la première étude (l'enquête épidémiologique n= 360).....	126
VII.2. Résultats de la deuxième partie (étude de la qualité du liquide folliculaire des femmes infertiles).....	138
VII.2.1 Caractéristiques de la population étudiée	138
VII.2.2 Profil nutritionnel.....	140
VII.2.2.1 L'Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments.....	140
• Apports énergétiques.....	140
• Apport nutritionnel en macronutriments.....	141
• Apports glucidique.....	141
• Apports protéiques.....	142
• Apports des lipides	142
VII.2.2.2 Apport nutritionnel en micronutriments.....	145
• Sels minéraux.....	145
• L'impact du fer alimentaire sur les hormones de la reproduction.....	146
• Vitamines.....	149
VII.2.3 Résultats de la teneur du liquide folliculaire en oligoéléments.....	151
VII.2.3.1 Etude de la corrélation entre l'apport alimentaire en oligoéléments et la composition du liquide folliculaire.....	151
• Le Zinc	154
• Le CUIVRE :.....	158
• La vitamine B12	159
• Le fer	160
• Le magnésium	161

VIII Conclusion	165
------------------------------	-----

Références bibliographiques.....	
----------------------------------	--

Introduction

Au cours de la vie reproductive, de nombreux facteurs environnementaux comme la nutrition et le style de vie sont susceptibles d'agir sur la fertilité, de plus le surpoids et l'obésité ont vu leur prévalence augmenter dans la population féminine en âge de procréer et sont de plus en plus fréquents lors des consultations pour infertilité. Ils constituent un facteur non négligeable de baisse de la fertilité naturelle. (Robker et al, 2009)

L'infertilité est définie comme l'incapacité de concevoir après 12 mois de rapports sexuels normaux réguliers et non protégés (Roy, 2009). Le terme « infertilité » est aujourd'hui préféré à celui de « stérilité » qui lui évoque un phénomène définitif (ménopause, castration bilatérale, etc) (Touraine, 2011).

On distingue 2 catégories d'infertilité : primaire et secondaire. L'infertilité primaire signifie une absence de grossesse après un an de rapports sexuels non protégés chez une femme qui n'a jamais eu d'enfants auparavant, alors que l'infertilité secondaire se définit comme la situation d'infertilité qui se manifeste après une ou plusieurs grossesses (Ranzanici et al., 2008).

Aujourd'hui, dans le monde, le pourcentage de couples qui éprouvent des difficultés à avoir des enfants se situe entre 8 et 15 % (Annabi, 2008). On estime que 30 % des infertilités sont exclusivement féminines, 20 % sont masculines, 40 % sont liées à des problèmes de fertilité chez les deux membres du couple et enfin 10 % sont de cause inconnue (Morelle, 2009).

Selon le Dr Mohamed Bouzekrini (2012) président de la société Algérienne de fertilité et de contraception (SAFEC), le taux d'infertilité en Algérie se situe aux environs de 15%. L'infertilité en Algérie est plus masculine que féminine, elle serait de près de : 65% chez les hommes et 35% chez les femmes (Reghis.2007). Par comparaison, En Tunisie les statistiques officielles révèlent que l'incapacité à concevoir touche actuellement 15% des couples en âge de procréer, l'infertilité touche 15% des couples au Maroc et 13% aux USA (Annabi, 2008).

Les principales causes d'infertilité féminine en 2012 sont l'insuffisance ovarienne débutante, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, la sténose tubaire bilatérale et les causes utérines comme les polypes et les fibromes utérins. Les causes

plus rares sont l'aménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire, l'insuffisance ovarienne prématurée et les hyperandrogenies autres que le syndrome des ovaires polykystiques. Les étiologies peuvent aussi être classées entre les causes d'anovulation, souvent d'origine endocriniennes (SOPK, étiologies hypothalamo-hypophysaires, hyperandrogenie et insuffisance ovarienne) et les causes obstructives (sténoses tubaires). les risques d'infertilité augmentent avec l'âge de la femme, en raison de la diminution du nombre et de la qualité des ovules à l'approche de la ménopause (Malige ,2012).

L'évaluation de l'infertilité vise à diagnostiquer la cause et à poser le pronostic de la fertilité future. Le bilan doit être initié après un an de tentatives infructueuses de conception, ou plus tôt si une pathologie est suspectée chez l'un des partenaires. Le bilan doit commencer le plus tôt possible, incluant un interrogatoire et un examen clinique complet (Adamson et Baker, 2003).

Donc cette étude est menée pour répondre à ces questions:

Est-ce que le régime alimentaire et le mode de vie ont un lien avec l'infertilité ?
L'augmentation de l'IMC a-t-elle des conséquences délétères sur la fertilité ? Est-ce que l'accumulation de la graisse abdominale (tissu adipeux) affecte-t'elle le microenvironnement folliculaire ?

Dans ce cadre, nous nous sommes proposé d'apporter notre contribution en tentant de mettre en évidence la relation entre l'alimentation, la surcharge pondérale, la qualité du liquide folliculaire et la fertilité féminine. La détermination des facteurs de risque de l'infertilité chez les femmes et le statut nutritionnel n'ont pas été négligés dans cette étude.

A la lumière des travaux sus-cités sur les facteurs de risque de l'infertilité féminine, il faut noter qu'aucune étude n'a été menée en Algérie en vue d'évaluer ces facteurs et leurs impacts sur la qualité du liquide folliculaire. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse selon laquelle le mode de vie, les habitudes alimentaires et l'IMC jouent un rôle important sur la fertilité de la femme algérienne. A l'issue de cette étude nous allons essayer de démontrer la véracité de cette hypothèse ou l'infirmer.

I. Généralité sur la physiologie de la reproduction féminine

Les gonades (les ovaires) ont une fonction de reproduction, assurée par la maturation de l'ovocyte au sein du follicule ovarien, mais aussi une fonction endocrine, de sécrétion hormonale. Ces fonctions sont régulées par les gonadotrophines hypophysaires : hormone folliculostimulante (FSH) et lutéinisante (LH). La FSH stimule la croissance des follicules ovariens. Quant à la LH, elle permet l'ovulation, la croissance du corps jaune. Gamétogenèse, ovulation, fécondation et implantation sont autant d'étapes indissociables permettant la vie (Poncet C, Sifer C., 2011).

L'ovaire des mammifères est un organe de stockage des ovocytes formés pendant la vie embryonnaire ou autour de la naissance. Il est le lieu de l'ovogenèse et de la folliculogenèse, deux phénomènes culminant à l'ovulation. L'ovulation consiste, plus précisément, en la rupture d'un ou plusieurs follicules pré-ovulatoires qui libèrent chacun un gamète femelle, apte à être fécondés. Bien qu'il s'agisse d'un phénomène ponctuel dans le temps, l'ovulation est donc le résultat de deux processus de très longue durée : d'une part la folliculogenèse, d'autre part, l'ovogenèse permettant respectivement la maturation des follicules et des ovocytes. Dès lors, ce phénomène est fortement dépendant de régulations fines et n'a lieu que dans des contextes environnementaux précis : il concerne seulement 0,01 % des follicules, soit environ 400 ovulations au cours de la vie d'une femme (Bry-Gauillard H, 2014).

I.1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin joue deux rôles primordiaux dans la reproduction : il assure la production des gamètes d'une part et permet le développement d'un embryon durant 9 mois d'autre part. Voici un bref rappel des différents éléments qui le composent (**Figure 1**).

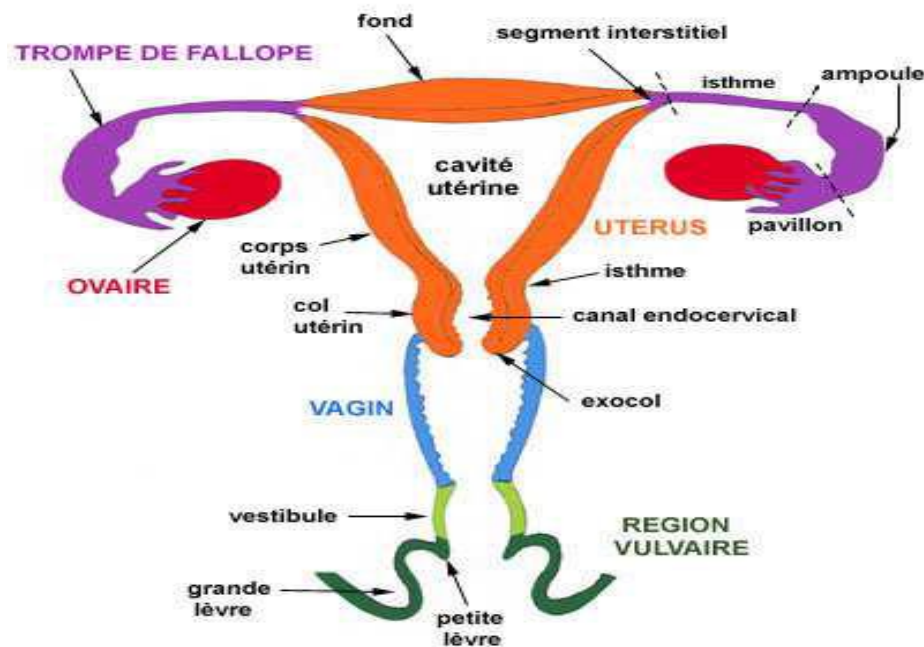


Figure 1: Appareil génital féminin (Barillier, 2007).

I.1.1. L'utérus

Il s'agit d'un petit organe creux et musculueux situé dans la cavité pelvienne entre la vessie et le rectum. Il va jouer différents rôles primordiaux dans la reproduction avec notamment la progression, la sélection et la capacitation des spermatozoïdes, la croissance de l'endomètre permettant l'implantation de l'embryon et, par la suite, le développement de ce dernier puis du fœtus pendant 9 mois de gestation. (Keiserman et *al.*, 1989)

Il se compose de deux régions anatomiques distinctes le corps (cavité utérine) tapissé par la muqueuse endométriale et le col (canal endocervical) tapissé par la muqueuse endocervicale. La muqueuse du corps utérin appelée endomètre est formée d'un épithélium prismatique unistratifié comportant trois types cellulaires, des cellules sécrétantes (glycogène), des cellules ciliées et des cellules basales, ainsi qu'un tissu conjonctif riche en cellules, abritant les glandes utérines. C'est la région profonde de l'endomètre, constituant la couche basale (résiduelle), située près du myomètre, qui reconstruira à chaque cycle la zone fonctionnelle (Keiserman et *al.*, 1989).

I.1.2. Les ovaires

Les ovaires sont deux petits organes pairs ovoïdes aplatis en forme d'amande, de 4cm de long, 2cm de large et 1 cm d'épaisseur, situés latéralement à gauche et à droite de la cavité pelvienne. Ils pèsent chacun 6 à 8 grammes. Leur surface lisse blanc nacré chez l'enfant, devient bosselée pendant la période d'activité génitale. Ils s'atrophient et se rident après la ménopause.

Les ovaires ont deux fonctions essentielles dans la reproduction. La production d'ovocytes matures ou ovules, assimilée à une fonction exocrine, et la sécrétion d'hormones stéroïdes que sont les oestrogènes et la progestérone, fonction endocrine (Heffner, 2003).

Les ovaires sont les organes pairs ovoïdes situés de part et d'autre de l'utérus dans la cavité péritonéale où ils sont maintenus par plusieurs ligaments. On trouve ainsi le ligament propre de l'ovaire permettant la fixation de l'ovaire à l'utérus et le ligament suspenseur de l'ovaire le fixant à la paroi du bassin. Le ligament large de l'utérus qui est un repli du péritoine recouvrant l'utérus et permettant le soutien des trompes, de l'utérus et du vagin, va contenir quant à lui le mésovarium qui suspend l'ovaire entre l'utérus et la paroi du bassin et assure le passage des vaisseaux sanguins et des nerfs jusqu'à l'ovaire. La vascularisation se fait grâce aux artères ovariennes qui sont des branches de l'aorte abdominale ainsi que par une branche des artères utérines et un important plexus veineux (Keiserman et al., 1989).

La face externe des ovaires est irrégulière de part les cicatrices post-ovulatoires et la présence des follicules sous-jacents. Elle est constituée d'une albuginée fibreuse et recouvre la totalité de l'ovaire qui se compose de 2 parties: une zone périphérique appelée cortex et une zone centrale appelée médulla (Canis et al., 2007). Le cortex va contenir les follicules à différents stades de maturation voire de dégénérescence : primordiaux, primaires, secondaires, tertiaires ou follicule de De Graaf contenant l'ovocyte prêt à être expulsé, corps jaune, corpus albicans. La médulla est une région plus profonde constituée de tissu conjonctif fibreux contenant les nerfs, les vaisseaux sanguins ainsi que les vaisseaux lymphatiques (Barillier, 2007).

L'ovaire constitue l'élément principal de la fonction de reproduction chez la femelle (Figure 2) et présente une double fonction de la puberté à la ménopause :

- La production des ovocytes : une fonction gamétogène en assurant la croissance, la maturation et la libération du gamète femelle mûr, l'ovocyte. C'est le lieu de stockage et de maturation des cellules germinales femelles qui entourées des cellules de la granulosa forment les follicules. Ceux-ci libèrent à chaque cycle au moins un ovocyte fécondable (Keiserman et al., 1989).
- une fonction endocrinienne : la sécrétion hormonale qui joue un rôle clé dans le système endocrinien de la femelle en synthétisant et sécrétant les hormones stéroïdes (œstrogènes, progestérone et androgènes) et peptidiques (inhibines...) indispensables à la fonction de reproduction (Keiserman et al., 1989). Aux niveaux anatomique et physiologique, l'ovaire constitue un compartiment composé de deux structures :
 - **La medulla**, lieu d'arrivée et de départ des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques.
 - **Le cortex périphérique**, lieu de maturation des cellules germinales.

L'ovaire est un organe en perpétuelle évolution où, dès la puberté, tous les stades de la folliculogenèse et de la lutéogenèse peuvent être observés (Figure 2).

Dans l'ovaire, deux processus indissociables, l'ovogenèse et la folliculogenèse, déterminent donc le nombre et la qualité des ovocytes produits. La production de gamètes femelles ou ovogenèse commence au stade fœtal chez les mammifères mais progresse de manière discontinue (Deleglise et al., 2009). Les ovocytes se bloquent une première fois en prophase de première division (ovocytes I) dans une structure spécialisée de l'ovaire : le follicule primordial. Les ovocytes reprennent ensuite leur croissance à partir de la puberté en lien étroit avec la croissance du follicule ou folliculogenèse. Ce processus biologique continu démarre par la croissance du follicule primordial et se termine à l'ovulation (Figure 2). Enfin, après la décharge ovulante cyclique de LH, l'ovocyte (ou les ovocytes) se bloque(nt) à nouveau en métaphase de deuxième division jusqu'à la fécondation (ovocyte II) (Dewailly et al., 2007). La régulation de ces deux processus est liée à de nombreux facteurs endocrines ou paracrines et à des interactions multiples entre types cellulaires et entre gènes. L'efficacité reproductive des mammifères va dépendre de la taille du stock de follicules

primordiaux produits pendant la vie fœtale et du bon déroulement de la folliculogénèse pendant toute la vie reproductive de la femelle (Alvarez S., 2015).

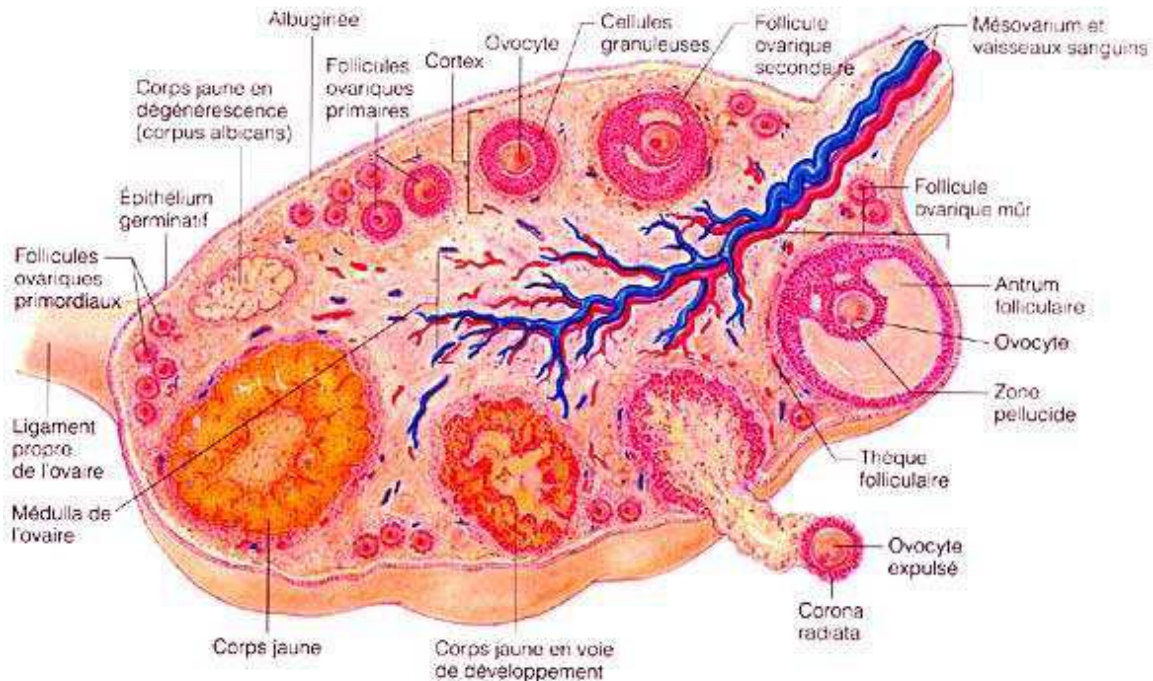


Figure 2 : L'ovaire (Barillier, 2007).

I.1.3. Les trompes de Fallope

Ces formations tubulaires sont au nombre de deux et appelées généralement Trompes de Fallope ou « oviductes ». Elles sont généralement le siège de la fécondation et le point de départ de la migration du zygote. Mesurant une dizaine de centimètres elles relient chacune un ovaire à l'utérus (Deleglise et al., 2009). On distingue quatre parties (figure 2):

- La portion interstitielle très courte et peu visible qui se trouve dans la continuité de la corne utérine ;
- L'isthme qui est une portion rétrécie ;
- L'ampoule, partie distale de chaque trompe qui se trouve élargie et où a généralement lieu la fécondation ;
- Elle se termine par l'infundibulum ou pavillon. Cette dernière portion est mobile et présente des digitations ciliées appelées franges qui vont permettre de capter l'ovocyte au moment de l'ovulation en venant enserrer l'ovaire. Après captation la

migration du zygote (ou de l'ovocyte s'il n'y a pas eu de fécondation) va s'effectuer au sein des trompes jusqu'à l'utérus grâce à la synergie d'action du péristaltisme et des battements rythmiques des cils. Tout cela étant rendu possible par la présence de couches musculaires lisses et d'un épithélium prismatique simple présentant des cellules ciliées (Heffner, 2003).

La trompe n'est pas un canal « passif » que doit parcourir l'œuf pour atteindre la cavité utérine. Les fonctions tubaires sont d'une grande complexité, elles doivent permettre à une série d'événements rigoureusement synchronisés de se réaliser.

Ainsi, les trompes de Fallope ont un quadruple rôle dans la reproduction :

- Transport des spermatozoïdes au lieu de fécondation, leur survie, leur capacitation ;
- Capture de l'ovule par l'infundibulum et transport de celui-ci jusqu'au lieu de fécondation (jonction ampoule-isthme) ;
- Fécondation et séjour de l'œuf dans l'ampoule ;
- Transport contrôlé de l'œuf jusqu'à la cavité utérine (Helene, 2007).

I.1.4. Le vagin

Le vagin est un conduit musculo-membraneux impair et médian, de 7 à 9 cm de long, qui s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve ; il se termine au niveau postérieur par un cul de sac où seront « déposés » les spermatozoïdes suite à l'éjaculation.

rôle: accueil du pénis lors de la copulation et recueil des gamètes mâles ou spermatozoïdes au niveau du cul de sac vaginal, situé près de l'exocol (Jagot, 2014).

I.1.5. La vulve

C'est l'appareil génital externe de la femme. Elle est constituée par le vestibule du vagin (partie antérieure), le clitoris, les petites et les grandes lèvres (Heffner, 2003).

I.1.6. Le col

Inférieure, partie étroite de l'utérus située entre la vessie et le rectum, formant un canal qui s'ouvre dans le vagin, ce qui conduit à l'extérieur du corps (Jagot, 2014).

I.2. Réserve ovarienne

Chez l'humain la réserve ovarienne est composée par des follicules primordiaux, qui contiennent un ovocyte I, bloqué en fin de prophase de la première division de la méiose, et commence à se former vers le quatrième mois de vie intra-utérine.

Au septième mois de la vie utérine environ 7 millions de cellules germinales primordiales (**CGP**) sont formées (Pepling et al. 2001).

Les ovocytes restent apparemment quiescents jusqu'à la puberté, mais on observe néanmoins une déplétion du stock ovarien, qui est estimé à 400 000 follicules par ovaire au moment de la survenue de la puberté.

A partir de ce moment la réserve ovarienne diminue graduellement jusqu'à 37/38 ans, l'âge auquel s'installe une perte plus rapide des follicules menant à l'épuisement de la réserve ovarienne et à la survenue de la ménopause quelques années plus tard (Baker 1963).

Ainsi pendant sa période d'activité génitale la femme ne mature et n'ovule que 400 ovocytes environ (figure 3).

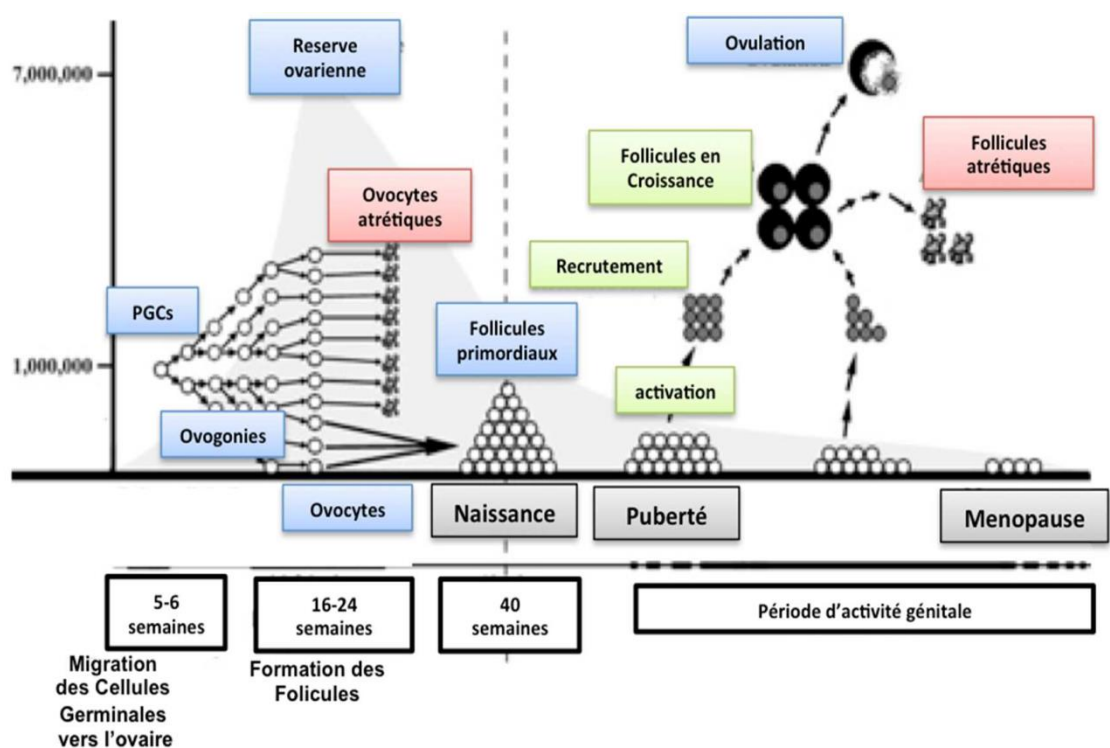


Figure 3 : Diagramme de la réserve ovarienne et devenir des follicules au long de la vie de la femme (adapté de Kaipia et al. 1997).

I.3. Physiologie de l'ovulation

L'ovulation est un processus complexe correspondant à la reprise de la méiose de l'ovocyte, l'expansion du cumulus, la rupture du pôle apical du follicule, et la restructuration tissulaire associée à la différenciation cellulaire nécessaire à la formation du corps jaune. Face à ce phénomène ponctuel, l'ovulation résulte de deux processus plus longs : la folliculogénèse et l'ovogénèse (Pepling et al. 2001).

Le stock d'ovocytes utilisables par une femelle est définitivement constitué pendant la vie fœtale ou très peu de temps après la naissance chez une immense majorité de mammifères. Dès la constitution de cette réserve et jusqu'à son épuisement chez la femelle âgée, l'ovaire est le siège d'un processus de développement très particulier appelé folliculogénèse. Les follicules primordiaux qui forment la réserve sont constitués chacun d'un ovocyte primaire entouré d'une couche de cellules somatiques. La folliculogénèse se définit comme l'ensemble des processus de croissance et de maturation des follicules ovariens entre le stade de follicule primordial et l'ovulation (Driancourt *et al.*, 2001).

I.4. La folliculogénèse et l'ovogénèse

L'ovaire assure une fonction exocrine (croissance folliculaire et maturation cytoplasmique et nucléaire d'un ou plusieurs ovocytes) et endocrine (sécrétion de stéroïdes sexuels, estrogènes et progestérone). Son unité fonctionnelle correspond au follicule ovarien, qui contient l'ovocyte. Entouré de cellules folliculaires, ce dernier subit une succession de phénomènes de maturation au cours du temps. L'ovogénèse et la folliculogénèse sont indissociables (Bry-Gauillard H, 2014).

I.4.1. Rappel sur l'ovogénèse

L'ovogénèse ou gamétogénèse féminine consiste à la différenciation de cellules germinales femelles en un (parfois plusieurs) gamète femelle fécondable. Sa finalité est l'obtention d'un ovocyte mature (ovocyte II). Il s'agit d'un phénomène discontinu, depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause.

L'ovogénèse est l'ensemble des processus qui commencent pendant le développement embryonnaire avec la formation des ovogonies et leur différenciation en ovocyte I (ovocyte

primaire ou immature) et ceux qui permettent le développement de l'ovocyte I jusqu'au stade métaphase II (MII) : ovocyte mature. (Meldrum DR. 2017).

L'ovocyte mature se caractérise par sa capacité à être fécondé et à assumer les premières étapes du développement embryonnaire. Elle se déroule en trois phases et est caractérisée par deux blocages de la division méiotique, un premier blocage en fin de prophase I et un deuxième blocage en métaphase de la deuxième division (**Figure 4**).

Les trois phases sont :

- **Multiplication** concerne les ovogonies, cellules diploïdes qui se multiplient par mitoses et qui en débutant la méiose, aboutissent à la production des ovocytes.

- **Croissance ovocytaire** correspond aux changements morphologiques et moléculaires accompagnant la croissance de l'ovocyte I jusqu'au moment de la maturation terminale.

- **Maturation ovocytaire** correspond aux changements nucléaires et cytoplasmiques qui permettent à l'ovocyte de reprendre sa méiose jusqu'au stade métaphase II (Meldrum DR. 2017).

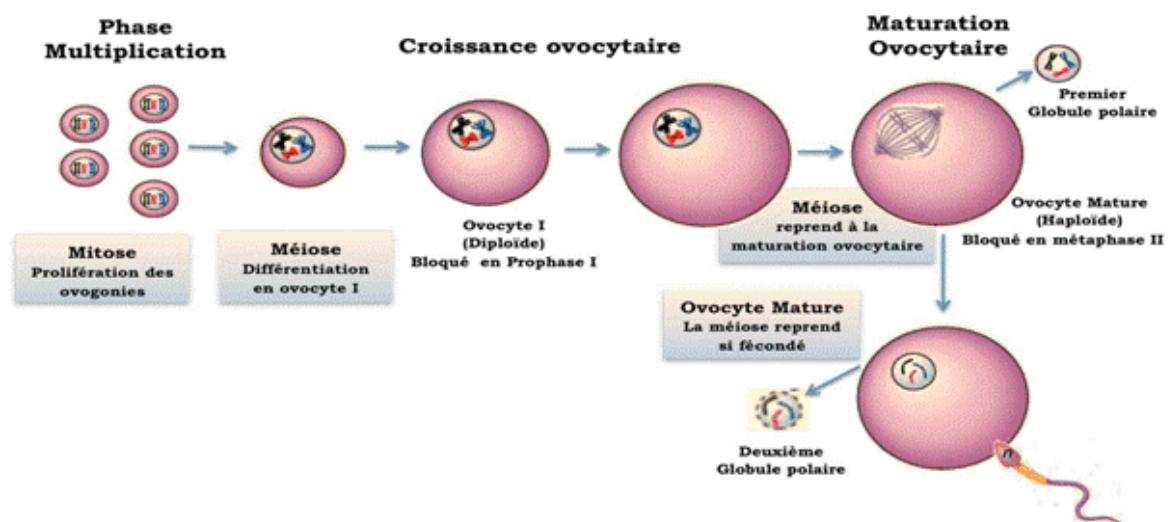


Figure 4 : Représentation schématique des différentes phases de l'ovogenèse (Poncet C, Sifer C. 2011).

I.4.2. Rappel sur la Folliculogenèse

La folliculogenèse se définit comme la croissance et la maturation d'un follicule primordial en follicule mûr dominant, dit "de De Graff" (figure 5). Un épuisement constant et régulier du stock des follicules s'observe tout au long de l'existence. En effet, si au 7^e mois de vie intra-utérine, les follicules primordiaux contenant des ovocytes sont environ au nombre de sept millions, le stock diminue drastiquement pour arriver à environ un million à la naissance. L'immense majorité s'atrophie. Par la suite, il ne cessera de diminuer pour atteindre environ 400 000 follicules à la puberté (Monniaux *et al.*, 2009).

La folliculogenèse est définie par le développement et la maturation du follicule. Elle débute pendant la vie intra utérine avec la formation du pool de follicules primordiaux, constituant la réserve ovarienne, dans lequel les follicules vont être recrutés et menés à maturation de façon continue depuis la puberté jusqu'à l'épuisement (Gougeon 1986).

La folliculogenèse est caractérisée par 3 grandes étapes :

- **Quiescence** – étape de « dormance » des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne jusqu'au moment où à partir de la puberté ils sont recrutés en vague pour débiter leur croissance.
- **Croissance basale** – évolution des follicules du stade primordial jusqu'au stade antral régulée par des facteurs autocrines et paracrines. C'est une étape indépendante des gonadotrophines.
- **Croissance terminale** – étape cyclique dépendante des gonadotrophines qui mène à l'ovulation. Dans cette étape il y a le recrutement des follicules antraux susceptibles d'ovuler, la sélection du follicule qui poursuivra sa croissance et sa dominance qui le mènera à l'ovulation (Gougeon 1986).

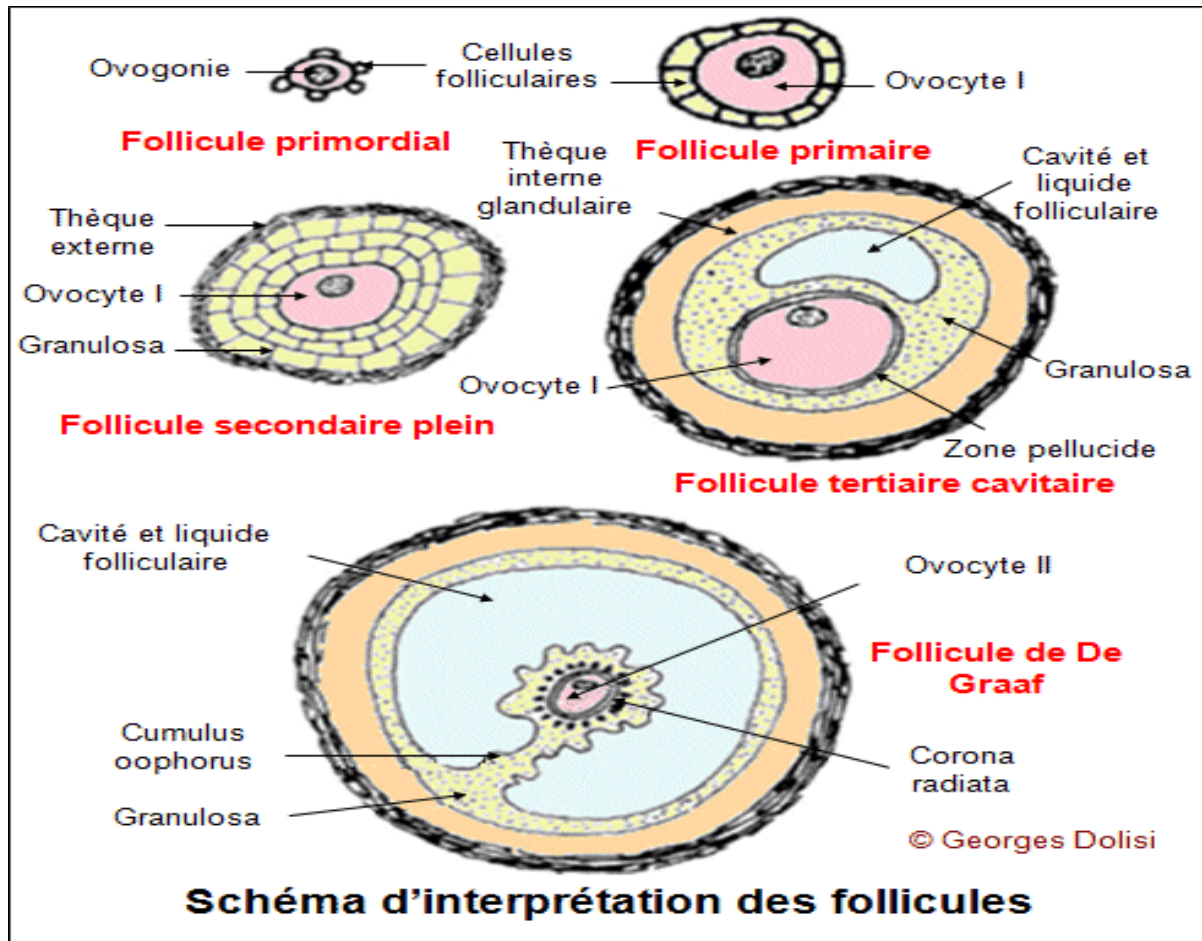


Figure 5 : schéma d'interprétation des follicules

a. Stades folliculaires

Aspects morphologiques Le follicule primordial, qui mesure environ 30 μm de diamètre, est le plus petit des follicules. Il est constitué d'un ovocyte de petite taille, dont le noyau est bloqué en fin de prophase de la première division de la méiose, entouré d'une seule couche de cellules somatiques, précurseur des CG, aplaties. Cette structure est séparée du stroma par une membrane basale : la membrane de Slavjanski (**Figure 5**). Le follicule primaire à un diamètre compris entre 45 μm et 50 μm . Il est caractérisé par la transformation des cellules periovocytaires qui deviennent cubiques et le début de la formation de la ZP. La transformation de la monocouche de cellules aplaties en cellules cubiques est le premier signe (Alvarez s., 2015).

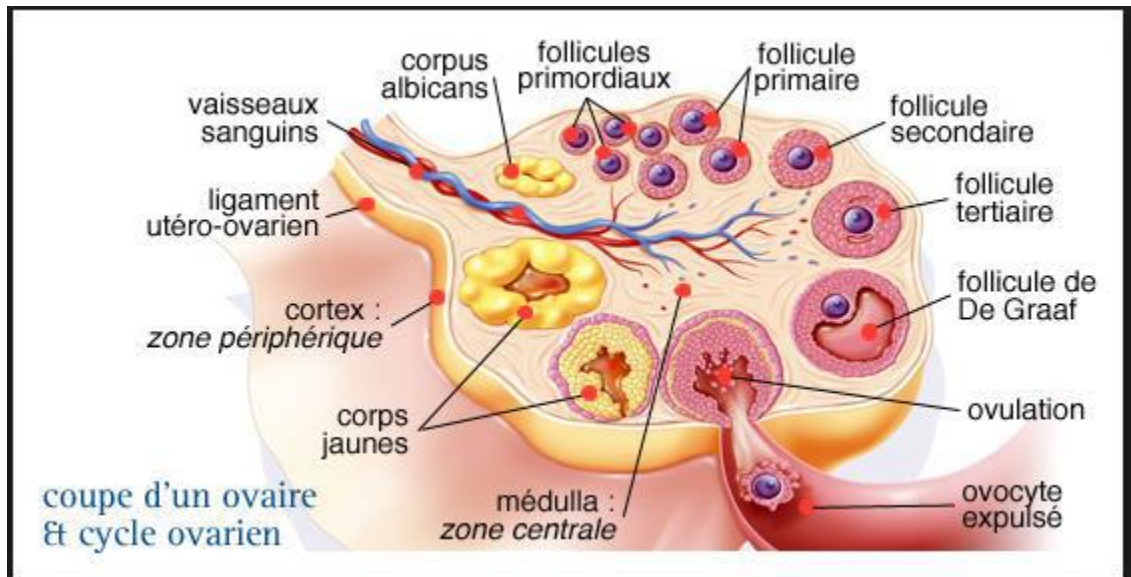


Figure 6 : Principales étapes du développement d'un follicule ovarien

Chez la femme, parmi les 6 à 7 millions de cellules germinales présentes dans l'ovaire du fœtus à 5 mois de gestation, seuls environ 500 ovocytes sont destinés à ovuler. Cette perte de cellules germinales s'effectue massivement pendant la vie fœtale, à la fin de l'ovogenèse, mais se poursuit également pendant toute la vie postnatale au cours de la folliculogénèse (figure 7).

Il est estimé que plus de 99 % des follicules qui entrent en croissance dégénèrent au cours de leur développement. Le follicule préovulatoire constitue une structure d'exception, sélectionnée par un ensemble de régulations endocrines et paracrines très strictes, et les mécanismes qui contribuent à cette sélection ne sont pas encore tous compris (Alvarez S., 2015)

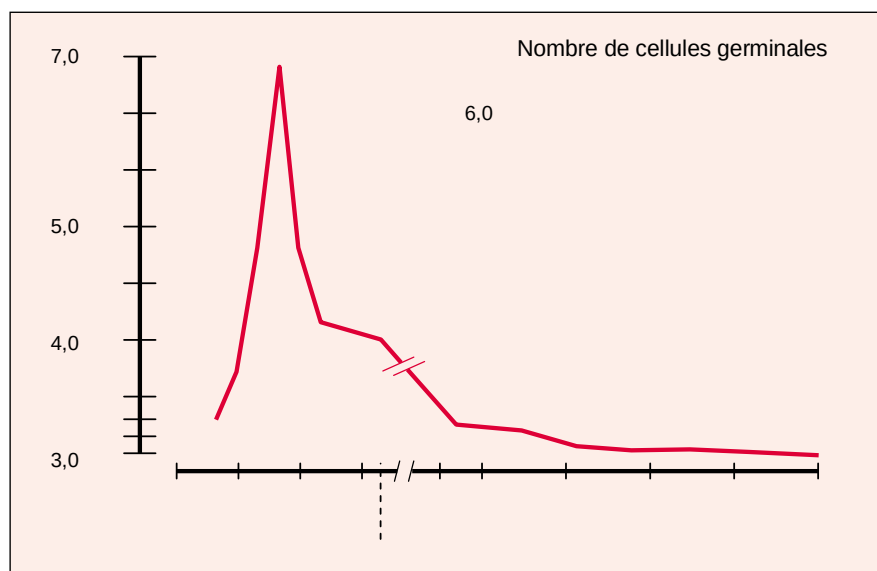


Figure 7 : Évolution du nombre de cellules germinales dans l'ovaire au cours de la vie chez la femme (Cole LA et al., 2009).

b. Le follicule pré-ovulatoire

Le follicule préovulatoire correspond au stade ultime de la folliculogénèse et de l'ovogénèse, que l'immense majorité des follicules n'atteint pas (figure 8).

Au début de la folliculogénèse basale, l'initiation de la croissance folliculaire se caractérise par l'augmentation du volume de l'ovocyte et l'entrée en prolifération des cellules de la granulosa dans les follicules primaires (Monniaux *et al.*, 2009). Puis, à partir de deux couches de cellules de la granulosa, le follicule est appelé follicule secondaire. Au stade tertiaire, il s'entoure d'une ébauche de thèque interne et la zone pellucide entourant l'ovocyte s'épaissit. Enfin, dans le follicule se forme une cavité appelée antrum à l'intérieur de la granulosa. Le follicule possède alors des récepteurs à l'hormone lutéinisante (LH) dans la thèque interne et à l'hormone folliculostimulante (FSH) dans la granulosa, lui permettant de répondre à une stimulation gonadotrope. Chez tous les mammifères, le follicule ovarien présente dès la formation de l'antrum une thèque externe, une thèque interne séparée de la granulosa par la lame basale, un ovocyte entouré d'un massif de cellules de la granulosa appelé cumulus. Au cours du développement terminal du follicule à antrum, la taille de l'ovocyte n'augmente plus beaucoup, la prolifération des cellules de granulosa diminue progressivement et la croissance folliculaire jusqu'au stade préovulatoire s'effectue essentiellement par

accroissement du volume de l'antrum. Cependant, la majorité des follicules n'atteint jamais le stade préovulatoire. Ainsi, l'atréxie folliculaire débute par l'apoptose de l'ovocyte dans les follicules primaires, secondaires et préantraux, et par l'apoptose des cellules de granulosa dans les follicules à antrum (Driancourt *et al.*, 2001 ; Monniaux *et al.*, 2009).

Le follicule pré-ovulatoire apporte à l'ovocyte l'environnement nécessaire à sa croissance et à l'acquisition de sa compétence à la fécondation et au développement embryonnaire. Finalement, il existe un lien étroit entre la folliculogenèse et l'ovogenèse (Reynaud, 2003). L'ovogenèse est indissociable de la folliculogenèse et ce lien s'effectue dans les deux sens. Ces deux processus déterminent le nombre et la qualité des ovocytes produits.

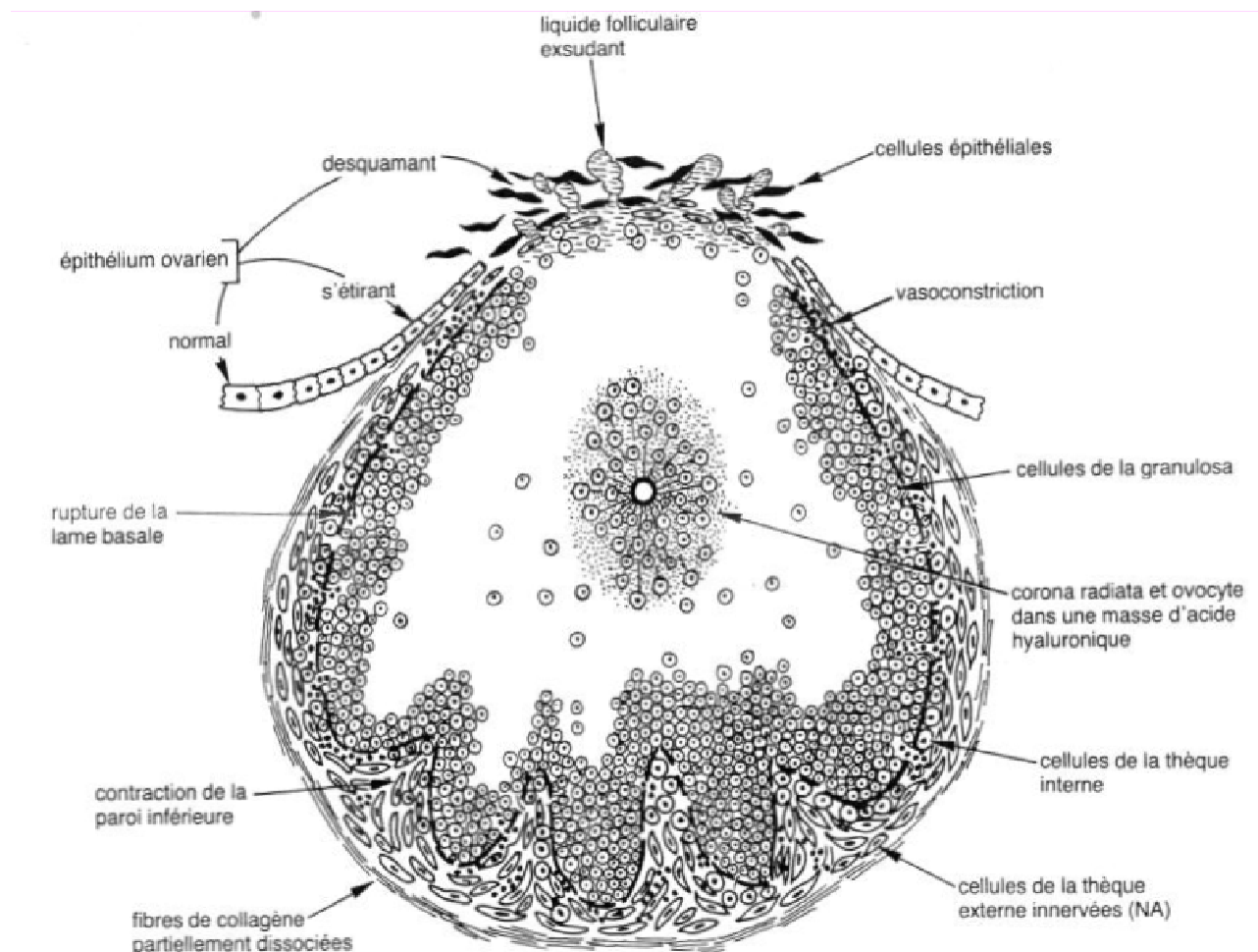


Figure 8 : Etat d'un follicule peu avant l'ovulation (Driancourt *et al.*, 2001).

I.5. Organes et hormones impliqués dans l'axe gonadotropes chez la femme

De la puberté à la ménopause, les organes génitaux internes féminins sont soumis à des variations cycliques appelées cycles génitaux. Ces cycles correspondent à l'ensemble des modifications qui rendent l'appareil génital de la femme périodiquement apte à l'installation d'une grossesse. Ces modifications sont liées à des fluctuations hormonales au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien qui commandent la phase terminale de la folliculogénèse, l'ovulation, la facilitation du transport des spermatozoïdes puis de l'oeuf, la préparation utérine à l'implantation de cet œuf (Heffner, 2003 ; Tournaire, 1985).

I.5.1 Systèmes hormonaux

Le système reproductif repose sur une communication hormonale complexe.

a. Les hormones GnRH, LH, FSH

Au cours de la vie embryonnaire, les neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*), l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaire, migrent de la placode olfactive à l'hypothalamus. Ils sont dotés d'une activité pulsatile (toutes les 60 à 90 minutes), qui se met en place dès la puberté, libérant un bolus de GnRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. La GnRH se fixe sur ses récepteurs hypophysaires, induisant une libération de gonadotrophines hypophysaires : la LH et la FSH. Ces dernières sont sécrétées par les cellules gonadotropes (**figure 9**).

Au niveau de l'ovaire, la LH et la FSH se lient à leurs récepteurs situés respectivement au niveau des cellules de la thèque et de la granulosa. La FSH contribue au recrutement folliculaire et aux phénomènes de sélection-dominance alors que la LH est nécessaire à une stéroïdogénèse complète et à l'ovulation du follicule sélectionné (Alvarez S., 2015).

b. Les hormones : œstrogène, progestérone, et rétrocontrôle

Les gonades sécrètent les hormones sexuelles qui agissent à distance sur des organes cibles en se fixant à leurs récepteurs spécifiques. Elles contrôlent ainsi leur propre sécrétion en modulant l'action du complexe hypothalamo-hypophysaire (rétrocontrôle) et l'activité d'autres organes cibles tels que l'utérus chez la femme (Blin I., 2013).

Chez la femme, les variations des concentrations des hormones ovariennes sont à l'origine d'une alternance de rétrocontrôles négatifs et positifs exercés sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. En effet, au cours des phases folliculaire et lutéale, les œstrogènes et la progestérone sécrétées en faible concentration exercent un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. En revanche, en milieu de cycle, une forte concentration d'œstrogènes exerce un rétrocontrôle positif sur le complexe hypothalamohypophysaire dont les sécrétions s'amplifient (pic de LH) et provoquent l'ovulation du follicule arrivé à maturité (Blin I., 2013).

Les variations cycliques des concentrations d'œstrogènes et de progestérone influent sur l'évolution de l'endomètre, également cyclique. Les modifications physiologiques de l'endomètre sont coordonnées avec le fonctionnement ovarien afin de permettre l'implantation embryonnaire dans l'utérus après fécondation :

- en phase folliculaire, les œstrogènes stimulent la reconstitution de l'endomètre ; c'est la phase proliférative ;
- en phase lutéale, la progestérone contrôle le développement de la vascularisation de l'endomètre et des glandes utérines qui sécrètent du glycogène ; c'est la phase sécrétoire. La progestérone est responsable du maintien de la gestation embryonnaire. (Furelaud et *al.*, 2009).

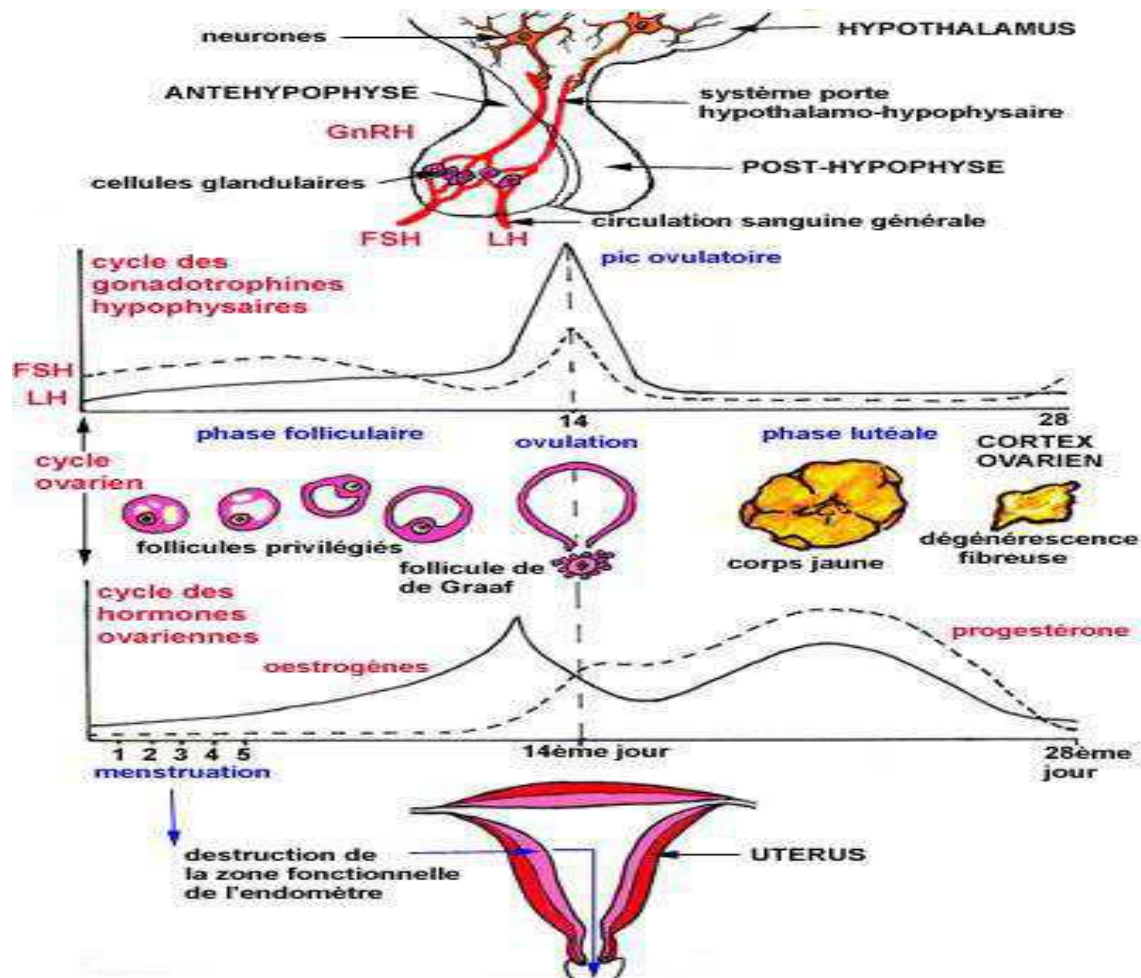


Figure 9 : Les cycles de la femme (Barillier, 2007).

I.5.2 Fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope

Le fonctionnement cyclique de l'appareil sexuel féminin peut être remarqué par deux événements marquants :

- Les menstruations, desquamations de l'endomètre utérin se traduisant par des pertes sanguines.
- L'ovulation, qui correspond à l'expulsion d'un ovocyte mûr de l'ovaire. Cet ovocyte pénètre dans les trompes de Fallope, où il peut être fécondé par un spermatozoïde.

Ces deux événements sont deux manifestations parmi de nombreuses autres du cycle sexuel féminin. Ce cycle présente une période de 28 jours en moyenne (Bouchez C., 2007).

Classiquement, on fait débiter un cycle au moment des menstruations. L'ovulation se situe environ au milieu du cycle, vers le jour 14. On distingue ainsi deux phases :

1. Une phase pré-ovulatoire du jour 1 au jour 14, ou phase folliculaire. Au niveau des organes sexuels, cette phase est marquée par une croissance du follicule ovarien contenant le futur ovule (voir précisions ci-dessous), et par un développement important de l'endomètre utérin (Imthurn. B. et al., 2008)
2. Une phase post-ovulatoire du jour 14 au jour 28, ou phase lutéinique. L'endomètre continue à se développer, et peut recevoir un embryon si l'ovule a été fécondé. Le follicule ovarien (privé maintenant de son ovocyte) se transforme en corps jaune. En cas de fécondation et d'implantation de l'embryon dans l'endomètre, une grossesse commence; le corps jaune persiste alors. Dans le cas contraire, il régresse à la fin du cycle, et l'endomètre utérin se desquame, marquant ainsi le début d'un nouveau cycle.

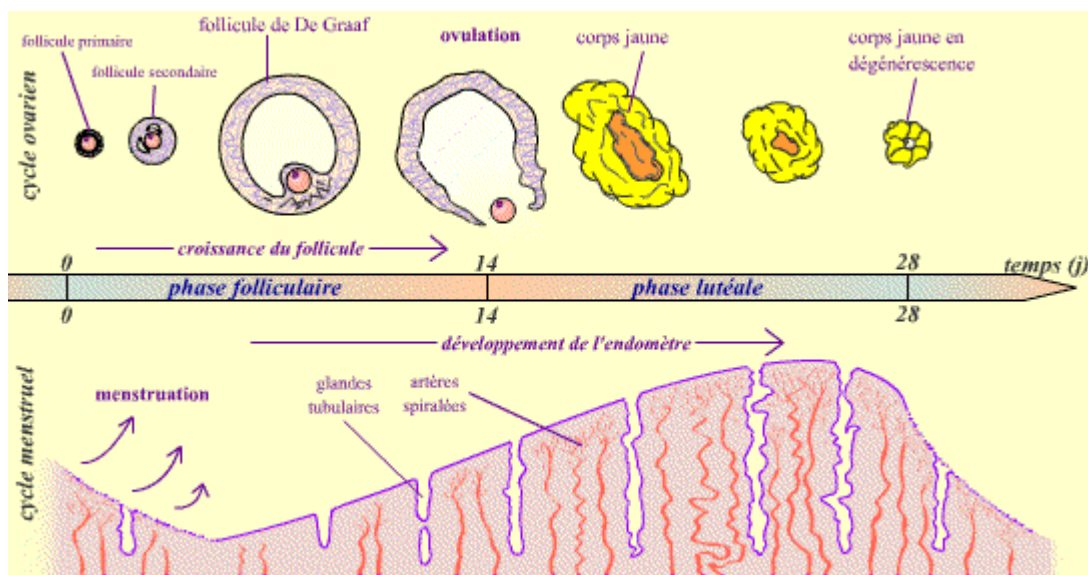


Figure 10 : Représentation schématique simple d'un cycle sexuel chez la femme (en absence de fécondation), (Furelaud et al., 2009).

Les principaux événements ovariens (au niveau du follicule) et menstruels (au niveau de l'endomètre) sont représentés. Un cycle très important se réalise aussi au niveau du mucus de la glaire cervicale (Furelaud et al., 2009), (**Figure 11**).

Au niveau de l'axe gonadotrope, le cycle féminin se caractérise par des variations cycliques des concentrations hormonales. La seule exception est la GnRH, dont les pics de sécrétion restent constants. Toutefois, la fréquence de ces pics augment au cours de la phase

folliculaire, ce qui correspond à une augmentation de la stimulation hypophysaire par la GnRH.

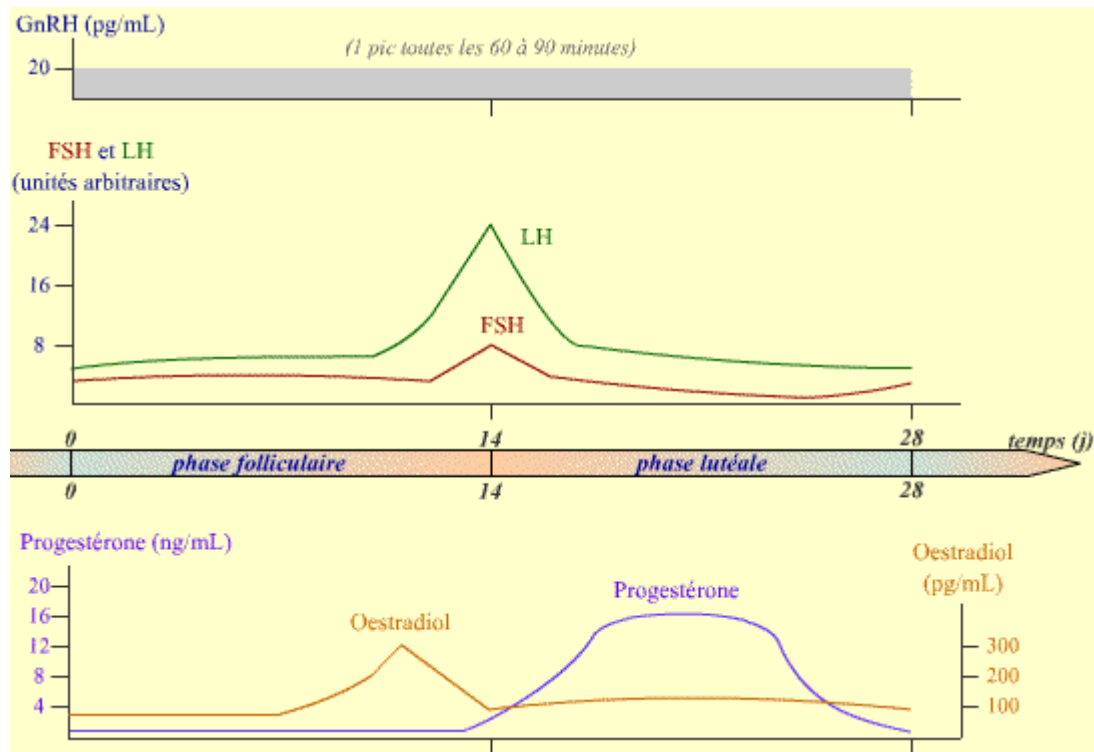


Figure 11 : Concentrations hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysaire au cours d'un cycle sexuel chez la femme (en absence de fécondation). Courbes représentant les concentrations plasmatiques moyennes mesurables chez la femme. Ces courbes sont exactement à la même échelle temporelle que la représentation schématique du cycle sexuel proposée plus haut (Furelaud et al., 2009).

II. Les facteurs de risque de l'infertilité chez les femmes

II.1. Les facteurs endocrinologie

II.1.1. Trouble de la thyroïde

Les hormones thyroïdiennes interagissent avec vos hormones de la reproduction (les estrogènes et la progestérone) pour préserver la fonction normale des ovaires et la maturation de l'œuf (ovocyte) (Poppe et *al.*, 2009).

Si votre thyroïde libère trop (hyperthyroïdie) ou trop peu (hypothyroïdie) d'hormones thyroïdiennes, cela peut fausser l'équilibre des hormones de la reproduction avec des problèmes de fertilité liés à la thyroïde tels que des troubles de l'ovulation, des règles irrégulières et des difficultés à être enceinte ou à mener à terme une grossesse (Krassas et *al.*, 2010).

Même si vos menstrues sont régulières, vous n'ovulez peut-être pas. Etant donné que les maladies de la thyroïde sont des troubles endocriniens fréquents chez les femmes en âge de procréer, la première chose à faire, en cas de difficultés à être enceinte, est de faire un bilan thyroïdien, surtout si vous avez des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne (Bercovici, 2000).

II.1.2. Trouble de la surrénale

La fertilité chez les femmes présentant une forme classique est retrouvée diminuée dans toutes les études, surtout chez les femmes présentant une forme avec perte de sel. Le taux de fertilité rapporté dans les formes classiques a été évalué entre 6 et 60 %. Ceci semble être la conséquence de facteurs mécaniques, hormonaux, psychologiques et sexuels. Les troubles du cycle et les signes cliniques d'hyperandrogénie sont fréquents, en rapport avec un mauvais équilibre thérapeutique le plus souvent.

Les taux de grossesses sont normaux chez la majorité des patientes porteuses d'une forme non classique de bloc en 21-hydroxylase non classique correctement traitée mais le risque de fausse couche spontanée est significativement plus important en l'absence de traitement par hydrocortisone (Deleglise et *al.*, 2009).

La prise en charge de l'infertilité se fera au sein d'un centre de référence ou de compétence par une équipe multidisciplinaire associant endocrinologue adulte, gynécologue et si nécessaire un chirurgien expérimenté dans les anomalies du développement sexuel (layouni, 2007).

II.1.3. Les facteurs hypothalamo-hypophysaire

Le cycle féminin repose sur la libération de deux hormones émises par l'hypophyse et l'hypothalamus : la FSH et la LH. En cas de dysfonctionnement d'un de ces deux glandes (voire des deux !), il n'y a plus d'ovulation. Si la stimulation de la production de FSH et LH ne donnent rien, on va alors rechercher alors une insuffisance ovarienne (syndrome des ovaires polykystiques etc...) : anovulation ou ovulation de mauvaise qualité, l'ovocyte produit étant peu fécondable ou donnant des malformations de l'embryon empêchant la nidation (Pigeon, 2013).

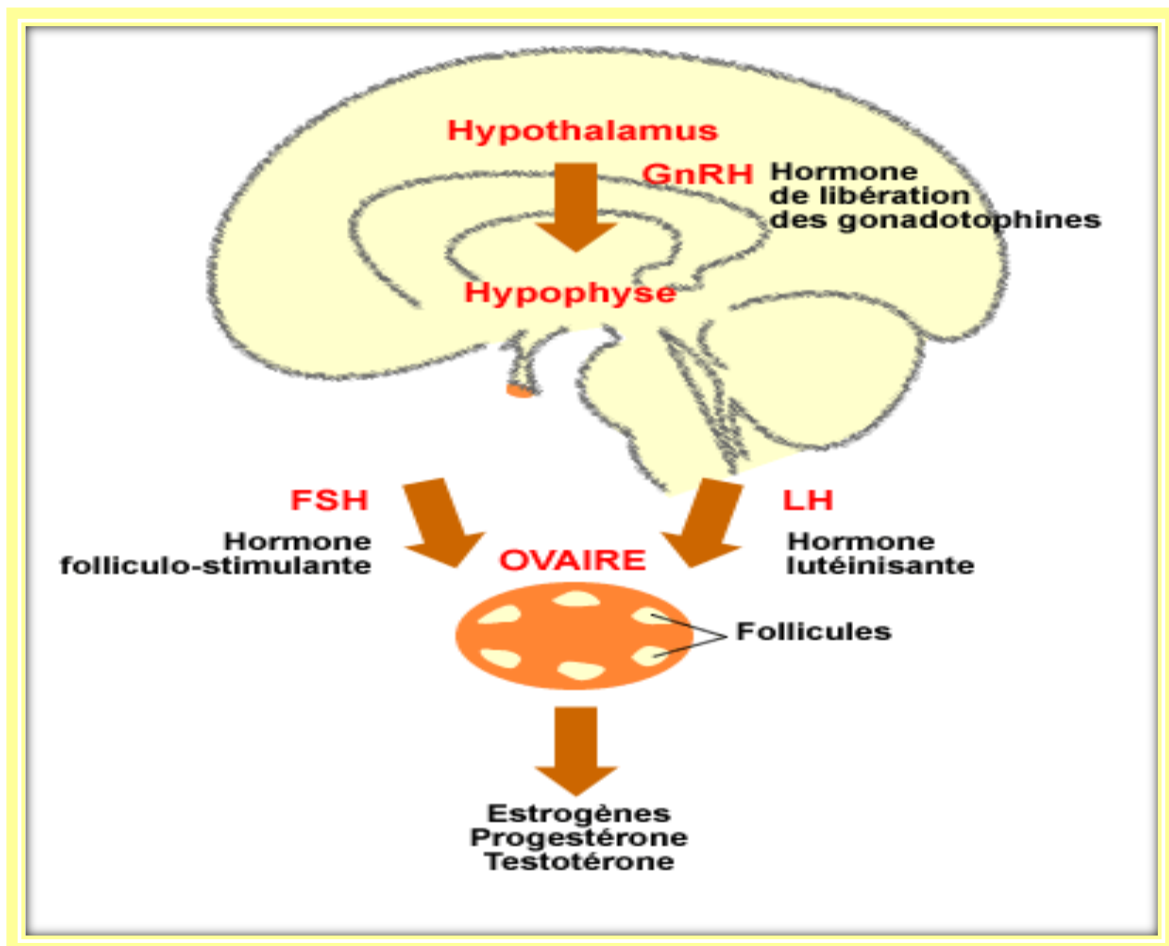


Figure 12: Fonctionnement normal de l'axe hypothalamus -hypophyse –ovaire (Pigeon, 2013).

L'origine est le plus souvent fonctionnelle, rarement organique. Elle peut également être environnementale.

II.1.3.1. Troubles fonctionnels

L'hypothalamus reçoit de très nombreuses informations du reste de l'encéphale par des afférences corticales et sous-corticales et de l'organisme entier par voie humorale, notamment de l'ovaire par les stéroïdes sexuels (Czyba JC., 1996). Ces informations ont toutes une influence sur la pulsativité de la sécrétion de LH-RH, dont l'altération va engendrer une dysovulation plus ou moins importante. Sont donc à rechercher systématiquement :

- Une origine psychogène qui est particulièrement fréquente : troubles du comportement alimentaire, stress, psychose... Tout type d'atteinte psychologique peut bloquer l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien ;
- Des modifications de l'appétit et du poids (obésité, amaigrissement ou simple déséquilibre de la balance énergétique) ;
- Une activité sportive ou physique trop intense : blocage de l'axe HHO ;
- D'autres endocrinopathies : surveiller la surrénale, la thyroïde... ;

Toute pathologie générale : diabète, hypertension...etc (Mokhtar C. et al., 2006).

II.1.3.2. Troubles organiques

Les causes organiques sont plus rares. Il peut s'agir d'une tumeur hypophysaire ou suprahypophysaire, une infiltration inflammatoire au niveau hypophysaire ou hypothalamique, une hypophysectomie, un antécédent d'irradiation à ce niveau...etc (Mokhtar C. et al., 2006)

II.1.3.3. Origine environnementale des troubles

Plusieurs facteurs « environnementaux » peuvent intervenir sur l'axe hypothalamohypophysaire : la toxicomanie, l'exposition à des substances toxiques et le dopage.

Un antécédent de toxicomanie peut avoir un effet néfaste sur la fertilité de la femme. En effet, l'héroïne à fortes doses peut entraîner une anovulation qui peut persister après l'arrêt de l'usage de la drogue. De même, une exposition prolongée à des substances toxiques, telles que des dérivés du pétrole, des solvants organiques, peut entraîner une perturbation des cycles pouvant retentir sur l'ovulation. Dans les deux cas, le mécanisme exact est inconnu mais la réalité du phénomène indéniable.

Un antécédent de dopage par diverses substances (parfois inconnues par la sportive elle-même !) mais surtout par des androgènes, entraîne un déséquilibre hormonal, responsable d'un blocage de l'axe qui peut être définitif (Olivennes et *al.*, 2002).

II.1.4. Hyperprolactinémie

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes de l'hypophyse. Sa sécrétion est inhibée par la dopamine produite par des neurones du noyau arqué de l'hypothalamus. C'est le tonus dopaminergique qui maintient la prolactine à son niveau normal. De nombreux facteurs, corticaux (stress) (Dorrington J. et *al.*, 1981), hypothalamiques (troubles thyroïdiens par le biais de TRH : thyrotropine releasing hormone) ou extra-hypophysaires (stéroïdes sexuels avec principalement les oestrogènes qui sont stimulateurs) jouent un rôle modulateur (Ehara Y et *al.*, 1976)

Les conséquences d'une élévation de la prolactine sont pour l'essentiel la freination de la pulsativité sécrétoire des neurones hypothalamiques sécrétant le GnRH (rôle de la dopamine et des endorphines) et aussi en diminuant la pulsativité de la LH-RH avec anovulation et dysovulation entraînant une hyposécrétion des stéroïdes avec aménorrhée et accessoirement, et de façon inconstante, une galactorrhée (Dorrington J. et *al.*, 1981).

La fréquence de l'hyperprolactinémie est grande : elle est retrouvée chez 30% des femmes souffrant de troubles du cycle et dans 20% des aménorrhées secondaires d'origine haute.

L'hyperprolactinémie peut avoir plusieurs origines : elle peut être iatrogène, fonctionnelle ou tumorale :

II.1.4.1. Hyperprolactinémie iatrogène

Sa fréquence est élevée car de nombreux médicaments peuvent être en cause : psychotropes, antidépresseurs, antiémétiques, antihypertenseurs.

II.1.4.2. Hyperprolactinémie fonctionnelle

Elle est très fréquente chez la jeune femme. Elle est en règle générale modérée (150ng/ml). Elle accompagne parfois une hypothyroïdie, à rechercher systématiquement. Elle est souvent rencontrée dans la dystrophie micro-polykystique des ovaires (dans 15 à 30% des cas), liée à l'hyperoestrogénie (Ehara Y et al., 1976)

II.1.4.3. Hyperprolactinémie tumorale

Ces tumeurs se situent au niveau de l'hypophyse. Les hyperprolactinémies tumorales sont en général importantes, ce qui évoque immédiatement le diagnostic. Un dosage supérieur à 150 ng /ml est significatif d'une tumeur.

Il peut s'agir d'une hyperprolactinémie directe : production exagérée par une tumeur sécrétante (prolactinome) ou d'une hyperprolactinémie indirecte par levée du tonus dopaminergique par compression (tumeurs hypophysaires sécrétantes ou non) ou infiltration des voies dopaminergiques (Ciccarelli E et al., 1990).

II.2. les facteurs cervicaux

Les anomalies du col de l'utérus susceptibles de causer une infertilité comprennent les problèmes anatomiques, les infections du col et la qualité de la glaire cervicale (mucus). En facilitant la progression des spermatozoïdes à travers l'appareil génital, la glaire cervicale joue en effet un rôle important. Au cours du cycle menstruel, la glaire varie en quantité et en qualité sous l'action des oestrogènes et de la progestérone. Des tumeurs bénignes ou des cicatrices profondes de la paroi utérine peuvent également conduire à une infertilité).

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

Ce défaut peut être du :

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

- A un traitement pour la prise en charge de la stérilité : le citrate de clomifène a des effets anti-oestrogènes au niveau de l'endomètre et de la glaire cervicale ;
- Aucune explication claire...et (Dhont et al ., 2011).

II.2.2. La glaire peut être infectée

Ce qui altère les qualités fonctionnelles du mucus cervical : modification du pH, sécrétions de substances nocives pour les spermatozoïdes, phagocytose de ceux-ci par les nombreux macrophages attirés dans le canal (Lima F. et al ., 2011).

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

Cette situation est néfaste à la survie et à la bonne mobilité des gamètes mâles. Rappelons que le pH basique de la glaire est bénéfique pour les gamètes mâles et les active (Dhont et al ., 2011).

II.2.4. La glaire peut être hostile

Par immunisation contre les spermatozoïdes ou pour aucune raison apparente (glaire hostile idiopathique) (Zorn et Savale, 2005).

La femme est en effet susceptible de former des anticorps aux antigènes dont sont porteurs les spermatozoïdes ou le liquide séminal de son partenaire, qui sont résorbés par les muqueuses génitales féminines après le rapport. Ces anticorps passent dans les sécrétions génitales et immobilisent les spermatozoïdes, notamment dans la glaire cervicale (Barillier, 2007).

II.2.5. Sténose cervical

La sténose du col utérin peut être une cause d'infertilité. Elle est souvent secondaire à :

- Un cancer du col de l'utérus ;
- Un antécédent de chirurgie au niveau du col de l'utérus (conisation du col) ;
- Une radiothérapie lors d'un traitement du cancer du col de l'utérus.

La sténose du col utérin peut provoquer des saignements anormaux. Il est à l'origine d'une difficulté du passage des spermatozoïdes associée à une modification anormale de la glaire, réduisant ainsi la probabilité d'apparition d'une grossesse (Recchia, 2011).

II.3. Les facteurs ovariens

II.3.1. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

SOPK est une pathologie qui touche environ 10 % des femmes. Pour établir le diagnostic de SOPK, il est nécessaire d'avoir chez une patiente au moins deux de ces trois critères et d'éliminer d'autres pathologies sécrétant des androgènes, comme une maladie génétique surrénalienne, le bloc en 21 hydroxylase ou des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes. (Mokhtar C. et al., 2006)

Le SOPK est une pathologie complexe qui est d'origine ovarienne. Il est la conséquence d'une altération de la sélection du follicule dominant avec une accumulation de petits follicules qui sécrètent en excès des androgènes. Ce syndrome associe un terrain génétique et des facteurs environnementaux. Le SOPK pourrait débiter dès la vie intra-utérine, il pourrait illustrer le phénomène de programmation hormonale ayant lieu pendant la vie fœtale (Nugent et al., 2012).

La présence du SOPK fait en sorte que les ovaires ne reçoivent pas les bons signaux hormonaux de l'hypophyse. Sans ces signaux, il n'y aurait pas d'ovulation (production d'ovules). Il est possible que les menstruations soient irrégulières ou complètement absentes (**Figure 12**).

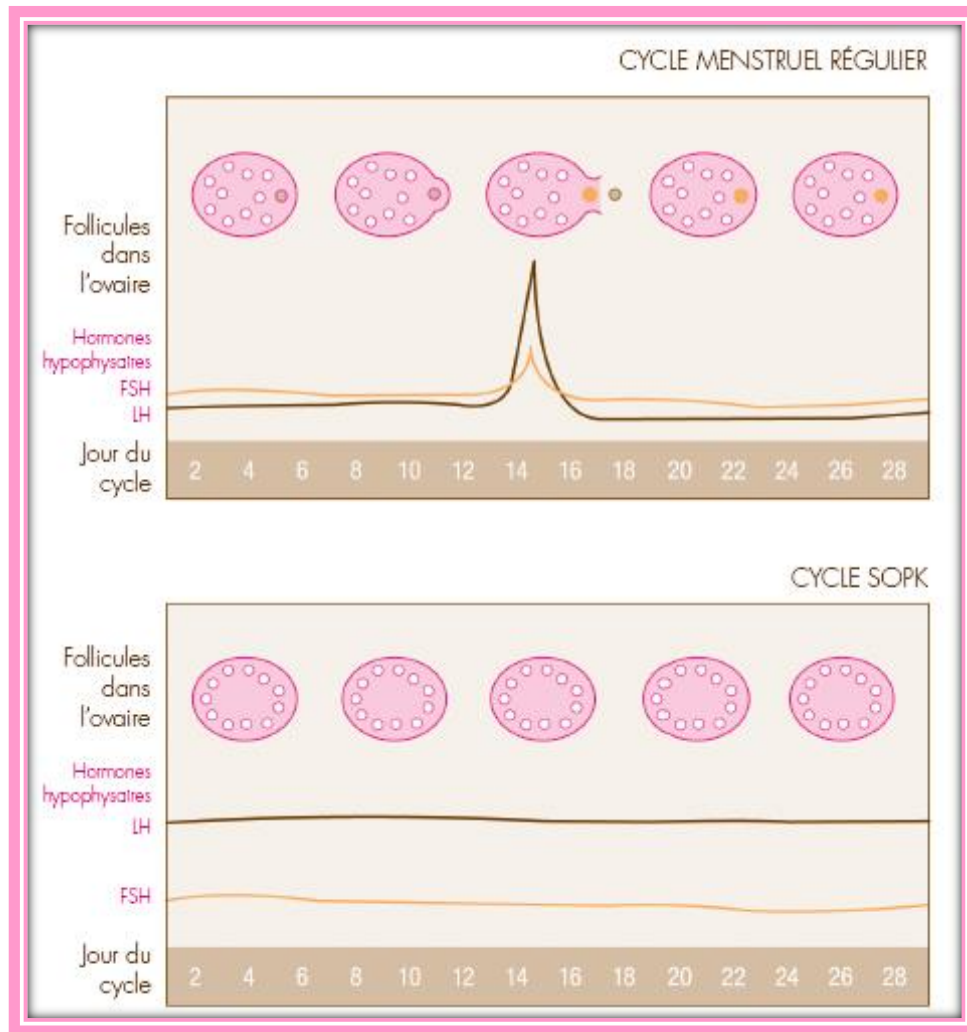


Figure 13: Cycle menstruel régulier et SOPK (Emans et al., 2012).

Le diagramme du haut montre un cycle menstruel régulier et celui du bas, un cycle avec SOPK sans ovulation. Les jeunes filles atteintes du SOPK peuvent ovuler à l'occasion ou pas du tout, de sorte que les menstruations peuvent être trop rapprochées ou, plus fréquemment, trop éloignées les unes des autres. Certaines filles n'ont pas de menstruations.

Voyons maintenant ce qui se produit pendant un cycle menstruel en présence du SOPK.

- 1) Avec le SOPK, le taux de LH est souvent élevé au début du cycle menstruel. Le taux de LH est également plus élevé que le taux de FSH.

- 2) Puisque le taux de LH est déjà élevé, il n'y a pas de poussée de LH. Sans cette poussée de LH, l'ovulation ne survient pas et les menstruations sont irrégulières (Emans et *al.*, 2012).

II.3.2. l'anovulation

C'est la cause la plus fréquente d'infertilité chez la femme. L'ovulation peut être totalement absente (anovulation) ou présente mais de mauvaise qualité (dysovulation). Ceci se traduit par l'absence de production d'un ovocyte fécondable. Les troubles de l'ovulation peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires ou des structures cérébrales qui contrôlent leur activité (Alvarez, 2005).

L'absence d'ovulation peut résulter soit d'un dysfonctionnement des ovaires, soit d'une dysfonction des centres nerveux participant au contrôle du cycle ovarien (Vervloesem, 2007).

Les ovulations de mauvaise qualité sont caractérisées par une phase lutéale courte et/ou défectueuse, avec une sécrétion insuffisante de progestérone.

C'est une cause très fréquente d'infertilité féminine (près de 20 % des cas d'infécondité du couple). Leur diagnostic est le plus souvent évident devant l'existence d'une aménorrhée ou d'irrégularités menstruelles, mais des cycles réguliers n'éliminent pas une anovulation. La courbe ménothermique ou un dosage de progestérone ; en deuxième partie de cycle doit être systématique (Wyshak et al., 2001)

Pour les anovulations, par fréquence décroissante, il peut s'agir :

- D'un syndrome des ovaires polymicrokystiques (anovulation chronique avec élévation des androgènes ou élévation du rapport LH/FSH, insulino-résistance, échographie ovarienne) ;
- D'une hyperprolactinémie ;
- D'une insuffisance ovarienne primitive (FSH élevée, estradiol bas ; intérêt possible du dosage d'AMH [hormone antimüllérienne] et du nombre de follicules antraux à l'échographie ovarienne) ;

- Ou d'un déficit gonadotrope (FSH et LH basses), dont il faudra déterminer l'étiologie ;
- D'une cause psycho-nutritionnelle (stress, activité physique intense, restriction alimentaire et pondérale).

Plus rarement, c'est une cause endocrinienne qui sera retrouvée : dysthyroïdie (surtout hypothyroïdie) ou hyperandrogénie surrénalienne (Rotterdam et al ., 2004).

L'existence d'une insuffisance ovarienne primitive amène à proposer un don d'ovocytes ; le seul traitement recommandé (GEDO, groupe d'étude du don d'ovocytes) est un traitement substitutif associé à de rares reprises spontanées de l'ovulation avec grossesse (CEEDMM, 2011).

II.3.3. Ménopause précoce

Les femmes qui connaissent une ménopause précoce connaîtront également une perte précoce de la fertilité (Broekmans et al., 2009).

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), parfois appelée ménopause précoce, concerne 1 à 2 % des femmes (Hugon-Rodin et Maitre, 2011).

L'IOP est définie par l'arrêt pathologique de l'activité ovarienne de façon prématurée (avant 40 ans), avec pour conséquence une aménorrhée, une perte de fertilité et la diminution de la sécrétion des œstrogènes. En général, ce phénomène est dû à l'épuisement de la réserve ovarienne et au fait que l'ovulation n'ayant pas lieu, l'ovaire ne produit plus d'œstrogènes ni de progestérones, et par conséquent la menstruation disparaît (Bagur et Mautalen, 1992).

Chez 85 % des patientes, l'origine de l'IOP demeure inconnue. Chez les autres, elle peut être liée à un facteur extérieur, à une anomalie génétique ou à une pathologie auto-immune. (Hugon-Rodin et Maitre, 2011).

II.3.4. Dysgénésie gonadique (syndrome de Turner)

Une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez la femme rendant stérile est la monosomie liée à l'X ou Syndrome de Turner. La femme atteinte est de petite taille et présente notamment un défaut de fonctionnement des ovaires. Elle pourra envisager la grossesse grâce à l'assistance médicale à la procréation avec don d'ovules (Barillier, 2007).

La dysgénésie gonadique (DG) complète à 46,XY est une anomalie du développement sexuel (ADS) associée à un développement anormal des gonades qui se traduit par la présence d'organes génitaux féminins externes et internes malgré le caryotype masculin 46,XY (Hiort, 2011), (**Figure 14**).



Figure 14: Caryotype 45,X syndrome de Turner. (Henry, 2004).

Les organes génitaux externes féminins sont normaux, mais le système génital interne est inachevé et les ovaires sont atrophiques. A l'âge de la puberté il y a une absence de développement des seins et une aménorrhée primaire. Les femmes ont une petite taille (pas de poussée de croissance) et présentent de manière caractéristique un cou palmé. La stérilité est définitive mais l'appareil génital est normal (Hajkova et *al.*, 2002).

La grossesse chez des femmes ayant un syndrome de Turner est considérée comme exceptionnelle, mais surviendrait dans environ 2% des cas (Pasqualini-Adamo, 1988).

II.3.5. Tumeur ovarien

Les cancers de l'ovaire peuvent être primitifs ou secondaires, c'est-à-dire métastatiques (exemple : la tumeur de Krukenberg est une tumeur secondaire de l'ovaire dont l'origine est un cancer digestif). Il existe parfois des facteurs héréditaires. Les symptômes sont banals : troubles des règles (métrorragies) avec douleurs pelviennes. Une ascite (épanchement liquidien dans la cavité péritonéale), une pleurésie (épanchement liquidien dans la plèvre, autour du poumon) sont possibles (Clément, 2009).

II.3.6. Dysfonctionnement lutéale

Dans le cas d'une insuffisance lutéale, tout se passe bien jusqu'à l'ovulation, mais il y a des complications pendant la phase lutéale, durant laquelle l'endomètre se prépare à la nidation de l'embryon (Leuven, 2013).

II.4. Les facteurs utérins

II.4.1. Endométriose

C'est une condition où les morceaux de l'endometrium grandissent à l'extérieur de l'utérus, généralement dans les ovaires, les Trompes utérines, l'intestin et la vessie et voyagent rarement loin de la région pelvienne dans le poumon, la peau et d'autres régions du corps, mais c'est une condition non-cancéreuse. Ce tissu continue de répondre aux signaux hormonaux, spécialement le œstrogène des ovaires chaque mois qui le stimulent pour grandir et quand le niveau de œstrogène tombe, le tissu saigne, après lequel un processus inflammatoire et des adhésions se produisent (Layyous, 2010).

Cette maladie affecte 10-15 % de femmes premenopausal et c'est une cause commune de douleur pelvienne et d'infertilité. Environ 35-50 % de femmes avec cette maladie ont la difficulté de devenir enceintes en raison des adhésions, a changé la libération de prolactine, oocyte les défauts de maturation et anovulation (Layyous, 2010). 70% des femmes souffrant d'endométriose présentent une infertilité (Depondt-Gadet, 2006) ; (Tableau 1).

Tableau 1: Distribution anatomique de l'endométriose chez des patientes opérées (Barillier, 2007).

Localisation	Nombre de patientes (%)
PELVIENNE	
Douglas	72%
Ligament large gauche- droit	52%- 43%
Ligament utéro-sacré gauche- droit	45% - 41%
Vessie	33%
Ovaire gauche- droit	18% - 17%
Trompe utérine gauche- droit	9% - 7%
Trompe utérine gauche- droit	3 % - 1.7%
Paroi abdominale gauche- droit	2,5% - 3,2%
DIGESTIVE	
Sigmoïde	18%
Rectum	13%
Iléon	4,1%
Caecum	2%
Appendice	2,7%

II.4.1.1. les mécanismes de formation de l'endométriose

Quatre hypothèses peuvent expliquer la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. La première, la plus plausible et certainement la plus fréquente est la dissémination par voie génitale lors des menstruations. Le reflux tubaire de sang menstruel est un phénomène constant chez toutes les femmes (Lessey B.A et al., 2011).

Il est amplifié en cas de gêne à l'extériorisation des règles par des lésions du tractus génital bas : amputation ou sténose du col, malformations cervico-vaginales et utérines qui sont fréquemment compliquées d'endométriose.

La dissémination par voie hématogène, lymphatique constitue la seconde hypothèse ; elle est prouvée cliniquement et expérimentalement et explique le fait que des lésions puissent être observées dans tous les viscères de l'organisme. La troisième hypothèse, proche de la seconde, est la dissémination iatrogène suite à un acte chirurgical : césarienne, laparotomie, coelioscopie... (Ziegler et al., 2010).

La métaplasie est un mécanisme (le 4^{ème}) moins solidement établi. C'est la transformation d'un tissu normal en tissu anormal, le tissu péritonéal par exemple se transformerait donc en tissu endométriosique soit spontanément, soit à cause de facteurs hormonaux.

La métaplasie est le seul mécanisme pouvant expliquer certaines localisations de l'endométriose (cutanée, pulmonaire) (Canis et al., 2010).

II.4.1.2. les symptômes

Les symptômes les plus répandus sont :

- Les douleurs : règles douloureuses (dysménorrhée ; typiquement en milieu et fin de règles mais très souvent dans les premiers jours), douleur pendant les rapports sexuels (dyspareunie), douleurs pelviennes fréquentes, défécation douloureuse, difficulté pour uriner (dysurie), douleurs lombaires, abdominales (ombilicales...), douleurs irradiantes jusque dans la jambe... ;
- Saignements cycliques : métrorragie, rectorragie, hématurie, spotting ; principalement pré-menstruels ;
- Diarrhée ou constipation, troubles digestifs ;
- Brûlures urinaires, sang dans les urines ;

- Fatigue ;
- Infertilité : la maladie est souvent révélée à l'occasion d'un bilan de fertilité.

Cette liste n'est malheureusement pas exhaustive car l'endométriose peut toucher de nombreux organes et la symptomatique varie en fonction des organes touchés.

(Belaïsch et Cohen, 1985 ; Zorn et Savale, 2005).

II.4.1.3. Mécanismes de l'infertilité associée à l'endométriose

Une endométriose est retrouvée chez 30 à 40% des femmes consultant pour stérilité, mais son rôle n'est indiscutable que lorsqu'il existe des lésions suffisamment importantes pour former un obstacle mécanique, bilatéral, à la rencontre des gamètes et à la migration de l'oeuf. (Canis et al., 2010).

De très nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'infertilité dans les stades I et II de l'endométriose. Ces mécanismes physiopathologiques ont fait l'objet de publications nombreuses et sont souvent contradictoires ; l'endométriose pourrait notamment provoquer des troubles de l'ovulation, des anomalies de la fécondation, des troubles de l'implantation ou une inflammation du liquide péritonéal néfaste pour les spermatozoïdes et pour l'embryon (Barillier, 2007), (**Figure 15**).



Figure 15 : Endométriose ovarienne : endométrioses ovariennes, fixés au niveau des fosses ovariennes (Roman et al., 2010).

II.4.2. Les malformations utérines

Au niveau de l'utérus, plusieurs types de problèmes sont susceptibles d'entraîner une infertilité. Certaines femmes peuvent avoir des malformations de l'utérus : une anomalie de sa forme ou de sa dimension, des formations utérines telles qu'une cloison, un fibrome ou un polype. Les synéchies sont par exemple des lésions cicatricielles de la cavité utérine résultant d'un accolement entre les deux parois de l'utérus.

Toutes ces anomalies peuvent gêner une implantation correcte de l'embryon. Elles sont parfois congénitales ou liées à la prise de certains médicaments comme le distilbène (Widmaier EP, Raff H, Strang KT., 2013).

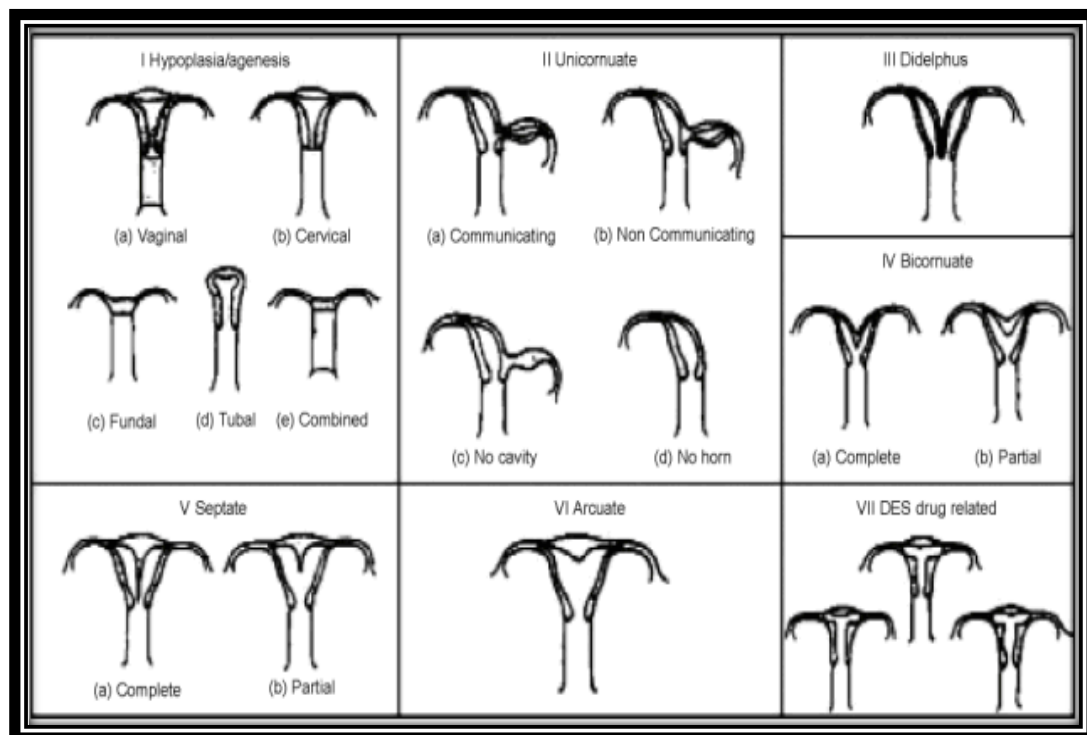


Figure16: La classification de l'American Fertility Society (AFS) (1988) (The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, 1988).

II.4.3. Fibrome utérin

Le fibrome utérin, également appelé myome, léiomyome, myome utérin ou fibromyome est une tumeur bénigne, c'est-à-dire non-cancéreuse, qui se développe dans la paroi musculaire de l'utérus (Marret et *al.*, 2011), (**figure 17**).

Un fibrome utérin représente une masse de tissu fibreux très dure et très dense faisant partie intégrante du corps utérin. Ils peuvent mesurer de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres. On les nomme intra-muraux (1), lorsqu'ils font partie intégrante du muscle utérin lui-même. Ils deviennent sous-séreux (2), s'ils sont localisés en grande partie à la paroi externe de l'utérus et sous-muqueux (3), lorsqu'ils sont localisés à l'intérieur de la cavité utérine, sous l'endomètre (Desaulniers, 2009).

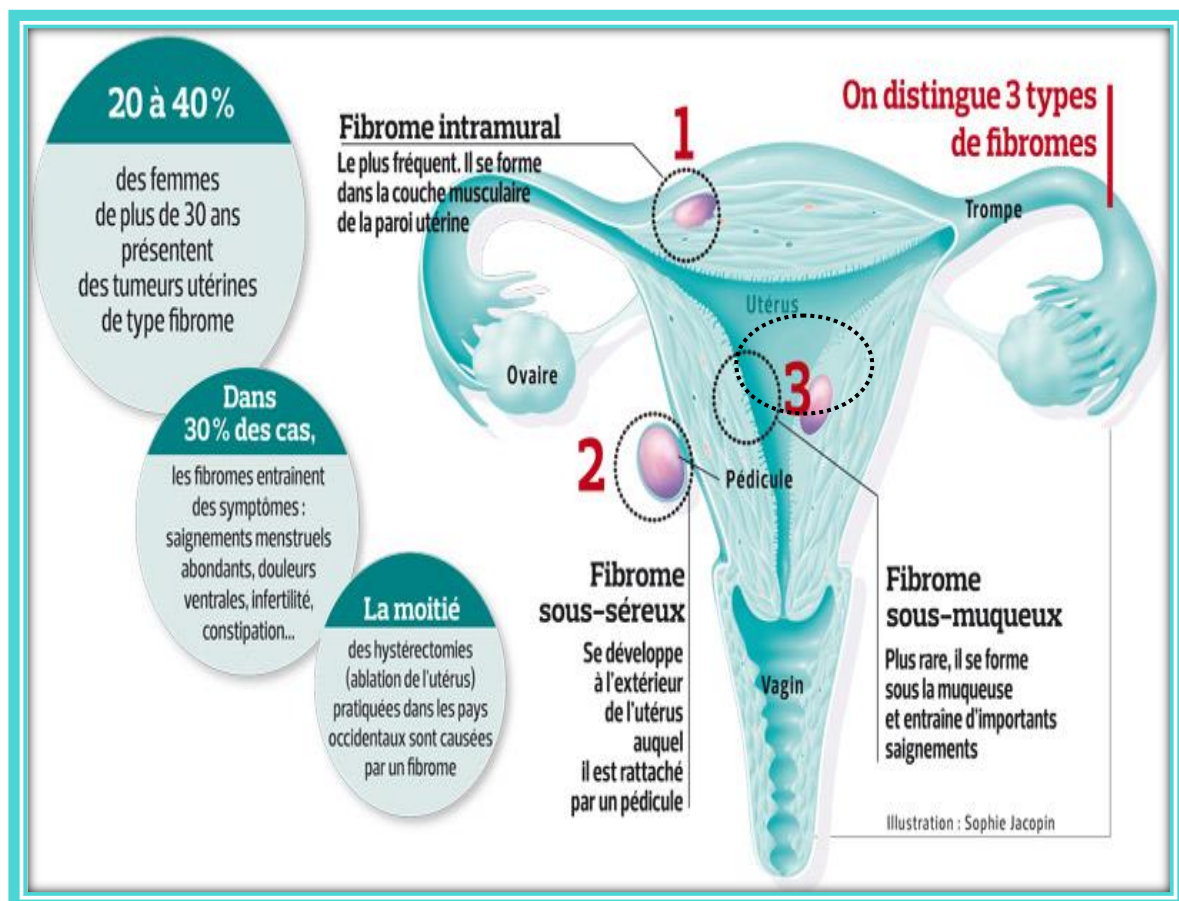


Figure 17: Les types de fibromes (Hervé, 2012).

Les myomes peuvent représenter une cause d'infertilité en interférant avec la nidation, du fait d'une hyperoestrogénie d'une part, et surtout parce qu'ils peuvent retentir sur la cavité utérine. Ils gênent la nidation du fait de l'encombrement utérin, de l'étirement de l'endomètre, de la compression des vaisseaux et de modifications de la contractilité du myomètre (Buttram et Reiter, 1981).

La fréquence des fibromes est estimée à 40 % de la population générale. Fibromes utérins atteignent principalement les femmes à partir de 40 ans. Ils sont en partie à l'origine de la baisse naturelle de la fertilité de la femme liée à l'âge. Leur fréquence a tendance à augmenter dans la population consultant pour stérilité du fait des demandes tardives de grossesse.

Ils peuvent être une cause de stérilité par deux mécanismes :

- Obstacle à la rencontre des gamètes par obstruction des voies génitales.
- Gêne à l'implantation par déformation de la cavité utérine et surtout par altération de l'endomètre. (Belaisch et Cohen, 1985 ; Zorn et Savale, 2005).

II.4.4. Adhérences utérines (Le syndrome d'Asherman)

Les adhérences sont des bandes de tissu cicatriciel qui se forment entre ou à l'intérieur des organes abdominaux. Les adhérences utérines (le tissu cicatriciel dans l'utérus) sont également appelées syndrome d'Asherman. Dans des cas très graves, les adhérences peuvent obstruer ou déformer l'intérieur de l'utérus au point où un ovule fécondé ne pourra être porté à terme (Valle et Sciarra, 1988).

II.4.4.1. définition

Le syndrome d'Asherman est une condition dans laquelle des tissus cicatriciels rejoignent une partie de la paroi de l'utérus à l'autre. Dans certains cas, il peut complètement recouvrir la cavité utérine.

II.4.4.2. Les causes

Le syndrome d'Asherman est causé par l'avortement, la chirurgie des fibromes ou une infection endométriale tels que la rétention placentaire, avec ou sans hémorragie après un accouchement ou un avortement électif ou une chirurgie manquée ou d'avortement incomplet) (Buttram et Turati, 1977),.

Selon le degré de gravité, le syndrome d'Asherman peut conduire à la stérilité, à des fausses couches à répétition, à des douleurs dues aux règles qui ne peuvent s'écouler et à des grossesses à très haut risque (Valle et Sciarra, 1988). Il est aussi suggéré que le syndrome d'Asherman non traité, quand les adhérences bloquent les règles qui sont refoulées dans l'abdomen, peut conduire au développement de l'endométriose (Buttram et Turati, 1977), (figure 18, 19, 20).



Figure 18: Echographie d'un utérus avec synéchies intrautérines (syndrome d'Asherman). Echographie d'une vue sagittale d'un utérus partiellement fermé par des adhérences (entre les deux croix rouges). La patiente a un stade III du syndrome d'Asherman avec obturation de l'ostium (trompe) droit développé après un curetage pour une fausse couche incomplète (Neroli, 2008).

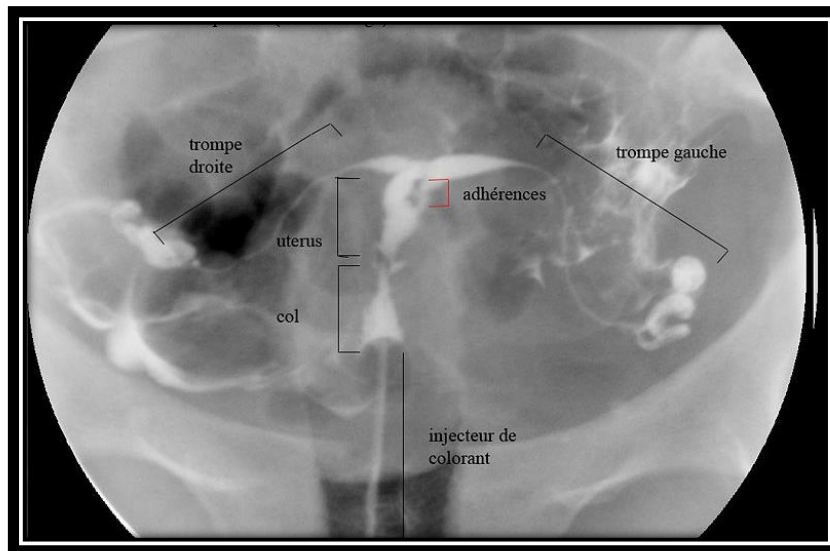


Figure 19: Hystérosalpingographie d'un utérus avec adhérences corpéales (crochet rouge) (Neroli,2008).

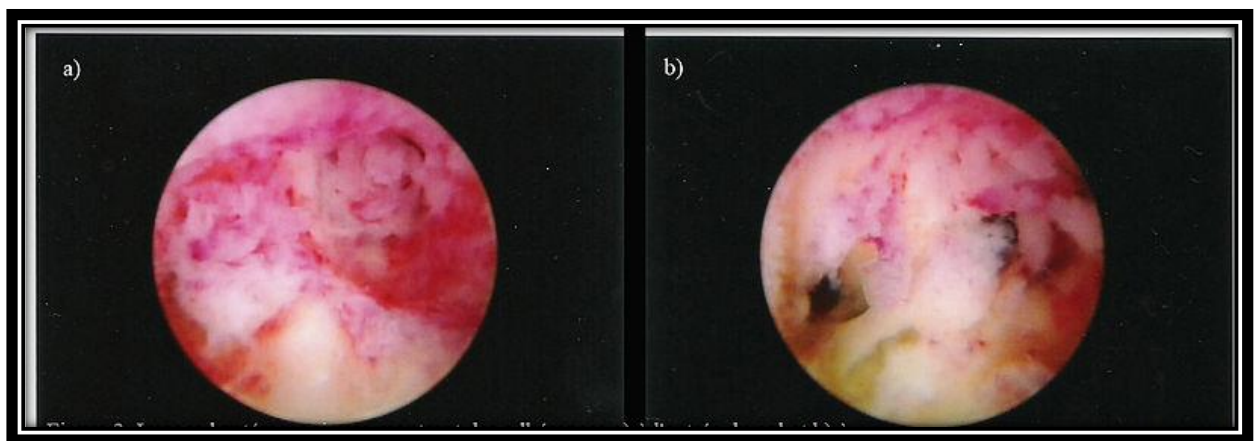


Figure 20: Images hystéroscopiques montrant des adhérences , a) à l'entrée du col et b) à l'intérieure de l'utérus (Neroli,2008).

II.5. Les facteurs infectieux

Parmi les causes majeures des altérations de la fertilité se trouvent les pathologies infectieuses, essentiellement les infections sexuellement transmissibles (IST), définies en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France comme « des infections dont les agents responsables sont exclusivement ou préférentiellement transmis par voie sexuelle et qui justifient de la prise en charge du ou des partenaires ».

Chez la femme en période d'activité sexuelle, l'atteinte inflammatoire pelvienne (salpingite chronique et endométrite essentiellement) est une des infections les plus fréquentes (Sweet, 2012). Elle peut évoluer à bas bruit et conduire à des lésions tubaires histologiques caractéristiques entraînant souvent une stérilité ou des grossesses ectopiques résultant d'une occlusion tubaire (Haggerty et Ness, 2006). L'infertilité a une origine tubaire dans 50 % des cas et 15 à 21 % des patientes présentant un épisode de salpingite aiguë présenteront une infertilité. Ce risque augmente avec le nombre d'épisodes (Raiga et Mage, 1996). La prévalence de pathologie tubaire chez les couples infertiles a été estimée entre 10 et 30 % (Evers, 2002).

II.5.1. Principaux microorganismes impliqués, prévalences et liens avec l'infertilité

De nombreux microorganismes peuvent entraîner des infections uro-génitales. Les bactéries sont les causes les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles, notamment *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Les relations possibles entre microorganismes et infertilité sont schématisées dans le tableau 02.

Tableau 02 : Associations possibles entre microorganismes et infertilité (Pellati et al., 2008).

Infertilité féminine			
Microorganisme	Cervico-vaginale	utérine	tubaire /pelvienne
<i>C. trachomatis</i>	Oui	Oui	oui (très commun)
<i>N. gonorrhoeae</i>	Oui	Oui	Oui
<i>M. hominis</i>	Probable	Possible	?
<i>U. urealyticum</i>	Probable	Possible	?
<i>M. genitalium</i>	Probable	Possible	Probable
Vaginose bactérienne	Possible	Possible	Probable
<i>E. coli</i>	Douteux	Possible	Possible
<i>Candida</i>	Douteux	Douteux	Improbable
<i>T. vaginalis</i>	Cofacteur	Douteux	Cofacteur
HSV	Douteux	Douteux	?

II.5.2. Neisseria gonorrhoeae

II.5.2.1. Pathologie

Chez la femme, l'infection initiale touche l'endocol, et s'accompagne d'une infection urethrale. Une infection ascendante peut survenir dans environ 10–20 % des cas, se traduisant par une infection pelvienne aigue (salpingite, endometrite, abcès tubo-ovarien) à l'origine de complications chroniques.

II.5.2.2. Prevalence en Europe

En Europe, en 2009, 29 202 cas de gonorrhée ont été rapportés dans 28 états, avec 58 % de tous les cas pour le Royaume-Uni et une incidence globale de 9,7/100 000. Elle est 3 fois plus fréquente chez les hommes (15,9/100 000) que chez les femmes (6,3/100 000), et 44 % sont diagnostiqués chez les jeunes de 15 à 24 ans. Les gonocoques sont majoritairement diagnostiqués chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST.

La classe d'âge la plus affectée est celle des 21–30 ans chez les hommes et celle des 16–25 ans chez les femmes. La hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae*, notée depuis 1996, s'est accélérée en 2009. Une progression des comportements et pratiques à risque (utilisation inconstante du préservatif, partenaires multiples, partenaire sexuel d'une personne infectée...) pourrait expliquer cette augmentation. L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être associée à d'autres IST (notamment *C. trachomatis*).

II.5.3. Chlamydia trachomatis

II.5.3.1. Pathologie

Les bactéries du genre *Chlamydia* provoquent des infections oculaires, respiratoires et génitales. Les serovars D à K sont responsables des infections génitales. La capacité de *C. trachomatis* à se transformer régulièrement à partir des formes dormantes (corps élémentaires) en forme répliquative permet sa persistance dans le tractus génital (Stephens et al., 2011). Les étapes initiales de la réponse immune à l'infection à *Chlamydia* ont été revues récemment (Agrawal et al., 2011). La plupart des infections initialement « silencieuses » peuvent le rester pendant des mois, voire des années. La majorité des femmes et des hommes sont diagnostiqués à la suite d'un test de routine ou d'un dépistage de contacts sexuels.

Le lien entre infertilité et infection à *C. trachomatis* est fort (de Lima Freitas, 2011).

La recherche d'anticorps IgG anti-*Chlamydia* est un test sensible et spécifique pour un diagnostic d'infertilité tubaire (Broeze et al., 2011 ; Stephens et al., 2011).

Les femmes avec un taux d'IgG anti *C. trachomatis* élevé ont une possibilité de grossesse plus faible même en l'absence de pathologie tubaire évidente (Coppus et al., 2011).

Les protéines de la membrane de *C. trachomatis* peuvent accentuer l'inflammation et les femmes qui présentent des anticorps dirigés contre ces protéines ont une possibilité inférieure de mener une grossesse à terme (42 versus 85,7 %) (Taylor et al., 2011).

La corrélation est très forte en cas de détection d'Ac anti « *heat-shock* » protéines — HSP (Stephens et al., 2011).

II.5.4. Autres bactéries

L'incidence d'*U. urealyticum* ont également été rendues responsables de troubles de la fertilité chez les femmes (McGowin et Anderson, 2011). *M. genitalium* est clairement associé aux cervicites, endométrites et, serologiquement aux salpingites, inflammations pelviennes et stérilités tubaires (Taylor et al., 2011).

Helicobacter pylori est le seul microorganisme à altérer la fertilité sans infecter le tractus génital. Sa prévalence est accrue chez les femmes infertiles et des anticorps anti-*H. pylori* ont été trouvés dans les fluides génitaux des patients infertiles (La Vignera et Condorelli, 2012).

II.6. Facteurs environnementaux autres qu'infectieux

II.6.1. Impact des facteurs physiques et chimiques sur la fertilité

Les facteurs environnementaux désignent l'ensemble des facteurs exogènes et non-essentiels aux êtres humains. Il existe plusieurs façons de les catégoriser, selon différents critères tels que leur origine, leur nature, leur mode d'action...

II.6.1.1. Tabac

Plusieurs études ont montré que le tabac allongeait le délai de conception et diminuait la réserve ovarienne. Le tabac serait responsable d'une diminution de la fertilité de l'ordre de 10 à 20%, en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour (effet dose-dépendant) (Verloesem, 2007)

L'exposition intra-utérine au tabac a aussi été associée à une réduction de la fertilité caractérisée par le délai nécessaire pour concevoir. Le tabagisme à l'âge adulte, durant la période de recherche de grossesse, chez l'homme comme chez la femme, est également associé à une augmentation du délai pour obtenir une grossesse en l'absence d'exposition prénatale (Jensen et al., 1998).

Le tabagisme est associé à une augmentation de 5% des fausses couches et double le taux de grossesse extra-utérine. Des études ont montré qu'en cas de décision dans les techniques de fécondation in vitro, l'efficacité est moindre chez les femmes qui fument (Elena, 2012).

Il semblerait même que le tabagisme passif subi *in utero* pourrait entraîner une diminution de fertilité chez les femmes dont la mère a fumé pendant la grossesse (Verloesem, 2007).

II.6.1.2. Métaux

L'exposition masculine au plomb a un impact sur les caractéristiques spermatiques (Bonde et *al.*, 2002), sur la fertilité du couple (estimée par le délai pour concevoir une grossesse) (Sallmen et *al.*, 2000) ainsi que sur la fréquence de l'infertilité involontaire (Sallmen, 2001). L'exposition féminine au plomb a été moins étudiée (Sallmen et *al.*, 1995). Le cadmium est aussi susceptible d'influencer la fertilité (Buck et *al.*, 2012).

II.6.1.3. Polluants organiques persistants (POP), dont dioxine, PCB, DDT

Un effet des polluants organiques persistants sur la fonction ovarienne (durée des phases du cycle menstruel) a été suggéré (Windham et *al.*, 2005) ; ceci incite à se poser la question de l'impact de ces substances sur la fertilité des couples. Une étude a suggéré un impact de l'exposition à la dioxine sur la fertilité des couples (Eskenazi et *al.*, 2010). L'exposition à la dioxine (2,3,7,8 TCDD) durant la vie intra-utérine pourrait par ailleurs avoir une influence sur la concentration spermatique, comme le suggère une cohorte réalisée parmi la population exposée après la catastrophe de Seveso (Mocarelli et *al.*, 2011).

Concernant l'exposition aux polluants organiques persistants tels que DDT, PCB et retardateurs de flamme bromés (PBDE) à l'âge adulte, une étude parmi les couples de la cohorte bretonne Pelagie a étudié l'association entre les niveaux de ces polluants dans le sang du cordon ombilical à la naissance et le délai nécessaire pour concevoir la grossesse (Chevrier et *al.*, 2012). Cette étude passe aussi en revue la littérature existante. Elle observe une nette diminution de la probabilité de grossesse en association avec les niveaux de PCB, notamment le PCB153, stable après différentes analyses de sensibilité dont l'une visant à corriger l'intervalle de temps entre le début de la période de recherche de grossesse et le moment du prélèvement biologique.

Dans une étude parmi des couples faisant une tentative de fécondation *in vitro*, les niveaux de PCB153 étaient associés à une augmentation du risque d'échec de l'implantation (Meeker et *al.*, 2011).

Un effet possible de l'exposition au DDT durant la vie intra-utérine sur la fertilité a aussi été rapporté (Cohn et *al.*, 2003).

II.6.1.4. Phénols (dont Bisphénol A)

Au niveau des couples, une étude prospective parmi des couples faisant une tentative de fécondation *in vitro* a mis en évidence une augmentation de la fréquence de l'échec de l'implantation de l'embryon avec la moyenne des niveaux de Bisphénol A doses lors de deux prélèvements urinaires réalisés entre le début du cycle menstruel et le jour du transfert embryonnaire (Ehrlich et *al.*, 2012).

II.6.1.5. Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants ont un impact sur la spermatogenèse et la réserve ovarienne. Peu d'études se sont penchées sur l'impact de cette exposition à faible dose sur la fertilité masculine, féminine ou la fertilité des couples. La question est toutefois particulièrement pertinente dans le contexte de l'amélioration de l'espérance de vie des sujets traités dans l'enfance ou à un âge jeune pour cancer, par radiothérapie notamment. L'effet des rayonnements ionisants à forte dose sur la fonction ovarienne et le risque de stérilité est établi (Ogilvy-Stuart et Shalet, 1993).

II.7. D'autres facteurs

II.7.1. Age

Les femmes vers la fin de la trentaine sont moins fertiles que celles de vingt ans. De nos jours, les femmes retardent leurs projets d'enfants au profit de leur carrière et beaucoup d'entre elles attendent la trentaine ou la quarantaine pour faire des enfants de sorte que l'âge est un facteur de plus en plus important de problèmes de fertilité. À peu près un tiers des couples où la femme a plus de 35 ans ont des problèmes de fertilité (Chavarro et Rich-Edwards et *al.*, 2007). L'incidence de l'infertilité et de la stérilité est directement proportionnelle à l'âge de la partenaire féminine (Menken et *al.*, 1986).

L'âge moyen de la première grossesse recule d'année en année, il est aujourd'hui en France de presque 30 ans. À cet âge-là, la femme est en pleine période de fertilité. Mais cette "fenêtre" ne dure qu'un temps. La majorité des femmes pense que leur fertilité débute par l'apparition des premières règles et se termine par la ménopause. En réalité, il s'agit de la période durant laquelle la femme a des cycles menstruels. Le temps de la fertilité réelle durant lequel elle peut avoir des enfants est plus court. La fertilité féminine n'est pas égale au cours de cette période. Elle est optimale jusqu'à 36 ans, puis elle décroît progressivement jusqu'à la quarantaine pour chuter dangereusement à partir de 40 ans...

Après 43 ans, très peu de femmes peuvent avoir une grossesse spontanée, même si tout le monde connaît des personnes ayant eu une grossesse tardive (Olivennes, 2011), (figure 21).

On sait très bien de quelles façons l'âge diminue chez la femme ses chances d'avoir un enfant. Notamment :

- Les ovaires perdent de leur capacité à libérer un ovule ;
- Le nombre d'ovules disponibles diminue ;
- Les ovules ne sont pas d'aussi bonne qualité qu'ils l'étaient avant 30 ans ;
- Avec l'âge des problèmes de santé peuvent avoir des effets imprévus sur la fertilité ;
- Les femmes de plus de 35 ans ont davantage de risques de fausses couches.

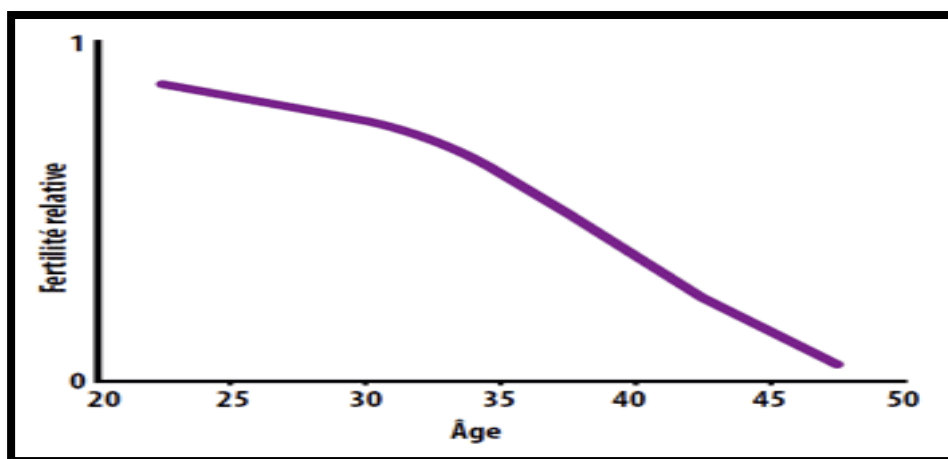


Figure 21 : Graphe d'une étude démographique indique que : chez les femmes la fertilité commence habituellement à décroître de façon marquée dès 35 ans (Cohen B, 2008).

L'âge est probablement le facteur le plus significatif sur la capacité des femmes à concevoir. Lorsque les femmes attendent de tomber enceinte après 35 ans, la capacité de leurs ovaires à produire des ovules sains décline avec l'âge ce qui augmente les risques d'anomalies chromosomique et d'échec de la fécondation, de l'implantation et de l'évolution de la grossesse. Des modifications très importantes de la fertilité s'observent après 40 ans (Chavarro et Rich_Edwards et *al.*, 2007).

II.7.2. Stress

Le stress pourrait avoir un rôle dans l'infertilité de certains couples : plusieurs études récentes semblent le confirmer (Germaine *al.*, 2011).

Chez la femme, un stress intense peut être responsable de l'arrêt de toute ovulation. Mais le stress quotidien influe également sur la fertilité (Verloesem, 2007).

Pendant le stress, les glandes surrénales produisent des hormones appelées hormones du stress (cortisol, adrénaline et noradrénaline) lesquelles ont un impact direct sur les hormones sexuelles (principalement les œstrogène et la progestérone). Les hormones sexuelles sont responsables du bon déroulement des cycles menstruels. Des neurotransmetteurs (messagers chimiques) agissent dans l'hypothalamus lequel contrôle aussi bien les hormones du stress que celles de la reproduction.

Des niveaux extrêmes d'hormone de stress peuvent en fait stopper les menstruations (Pei et *al.*, 2005).le taux élevé de cortisol (l'hormone du stress) peut retarder ou bloquer l'ovulation. De même, la production d'ovocytes peut être freinée par le stress élevé. Enfin, il est possible que le stress agisse d'une autre façon encore : tout simplement en diminuant le nombre de rapports sexuels... La femme n'est pas la seule concernée. Une étude polonaise a démontré l'effet négatif du stress sur la qualité du sperme masculin (Med, 2010).

Précision importante, le stress ne constitue pas à lui seul une explication de stérilité temporaire, mais un facteur favorisant. Dans ces conditions, la baisse du niveau du stress pourrait favoriser la fertilité, comme d'autres études le laissaient supposer (bouchez, 2014).

II.7.3. Trop ou trop peu de graisse corporelle :

Le poids est un autre facteur de risque important chez les femmes. Un poids normal et une adiposité normale sont importants pour une ovulation normale. Bien que la plupart des œstrogènes chez la femme soient produits par les ovaires. un équilibre hormonal normal est essentiel dans le processus de conception, un poids extrême, qu'il soit trop élevé ou trop faible, peut contribuer à l'infertilité.

Si vous êtes en surpoids ou bien très maigre, cela peut empêcher une ovulation normale. Les femmes en surpoids sont moins fertiles et ont plus de fausses couches. Et

aussi, un poids trop faible peut être associé à une infertilité et une fausse couche (Chavarro et *al.*, 2007).

Les relations entre la reproduction et la nutrition sont multiples et variées et la présence d'une obésité chez une femme infertile pose souvent de nombreux problèmes aux médecins de la reproduction. L'obésité peut perturber la fonction de reproduction du stade de l'ovulation jusqu'à la fin de la gestation. La Fertilité peut être partiellement restaurée si la perte de poids peut être réalisée (Mandal, 2013).

Plusieurs éléments physiopathologiques peuvent relier l'obésité aux anomalies de la fertilité. Le tissu adipeux est un site important de production et de métabolisme des stéroïdes. L'obésité favorise le métabolisme des estrogènes en 2 hydroxyestrogènes (moins actifs), le stockage des hormones stéroïdes dans le tissu adipeux, et modifie l'insulinosensibilité et la sécrétion de la SHBG. Des perturbations hypothalamo-hypophysaire sont également décrites chez les femmes obèses. La répartition androïde des graisses influence également le métabolisme des androgènes et des estrogènes. La localisation du tissu adipeux est un facteur déterminant dans la survenue de troubles du cycle. Chez les adolescentes obèses, les anomalies hormonales sont plus en relation avec la répartition du tissu adipeux qu'avec le poids corporel. Il existe une corrélation négative entre le rapport taille-hanche et le taux de conception observé chez les femmes soumises à une insémination par sperme de donneur (Lefebvre et Bringer, 2013).

II.7.4. Diéthylstilbestrol (DES)

Le DES (diéthylstilbestrol) est une forme synthétique d'œstrogène, une hormone féminine. Il était prescrit entre 1938 et 1971 pour aider les femmes dans certains cas de complications de la grossesse. L'utilisation a décliné à la suite d'études dans les années 1950 qui ont montré qu'il n'était pas efficace. Lorsqu'il est administré dans les cinq premiers mois de la grossesse, le DES peut interférer avec le développement du système reproducteur du fœtus. C'est pour cette raison que, bien que le DES et d'autres œstrogènes puissent être prescrit pour certains problèmes médicaux, ils ne sont plus utilisés pendant une grossesse.

Les filles exposées in utero (« filles DES ») souffrent notamment d'anomalies de l'appareil génital. Ces jeunes femmes ont alors de grandes difficultés à être enceintes, à mener une grossesse à terme. Certaines sont nées avec de telles déformations qu'elles ne pourront jamais porter un enfant.

Si elles y arrivent, la grossesse des filles DES est étroitement surveillée en raison des risques obstétricaux, de préférence dans un centre équipé pour la prise en charge de la prématurité (Zorn et Savale, 2005).

II.7.4.1. Les risques liés au Distilbène

Les anomalies liées au DES portent principalement sur le vagin, le col et l'utérus et dans une moindre mesure les trompes. Les conséquences de l'exposition in utero au DES sont plus lourdes et mieux connues chez la fille que chez le garçon. Elles dépendent plus de la date de prescription que de la durée ou de la posologie.

Le DES perturbe la différenciation du système urogénital. Son action est d'autant plus marquée que le traitement a été précoce, avant la 12^{ème} semaine de grossesse. Les anomalies restent fréquentes jusqu'à la 18^{ème} semaine et diminuent ensuite (Pei et al., 2005).

II.7.5. Les fausses anomalies

Il s'agit de causes souvent invoquées, jamais prouvées, et dont la cure n'entraîne la conception que dans un pourcentage de cas ne dépassant pas celui des coïncidences.

C'est le cas de la fameuse rétroversion utérine, de l' "infantilisme utérin", du rétrécissement du col et de pathologie pelvienne mineure n'entravant pas la migration des gamètes, ni le jeu fonctionnel des trompes. Il faut noter la présence de telles conditions au cours du bilan, mais leur caractère banal ne doit jamais les faire considérer comme une cause réelle d'infertilité et doit faire poursuivre les investigations.

C'est aussi tout le problème des stérilités dites psychogènes, qui, en dehors de certains cas évocateurs d'emblée, ne représentent en général qu'un diagnostic d'élimination basé sur un bilan précis et rigoureux (Claude, 2010).

III. Bilan de l'infertilité

III.1. Première consultation

Lors de cette première consultation, le gynécologue met beaucoup de soin à une anamnèse complète qui reprend les antécédents gynéco-obstétricaux, médicaux et chirurgicaux, ainsi que les antécédents familiaux. Les habitudes de vie et l'exposition à certains facteurs de risque comme le tabagisme et l'obésité ainsi que certains métiers sont importants à noter (Foguenne, 2011).

L'examen clinique n'est pas systématique lors de cette première consultation. Il dépend du moment du dernier examen gynécologique et des points d'appel à l'anamnèse. En effet il est important de s'assurer de la normalité de l'anatomie de l'appareil génital féminin, aussi bien par un examen clinique gynécologique au spéculum, que par un examen échographique. En échographie on peut vérifier le volume et la régularité de l'utérus et de l'endomètre, ainsi que l'aspect et la position des ovaires.

En fin de consultation sont prescrits les examens complémentaires qui sont indispensables à l'orientation du traitement (Foguenne, 2011).

III.2. Les principaux examens

III.2.1. La courbe de température

La courbe ménothermique doit être réalisée sur au moins 2 cycles. Pour être interprétable, la température basale doit être prise dans des conditions précises : toujours avec le même thermomètre, toujours par la même voie (auriculaire, rectale, buccale, axillaire...), le matin au réveil, avant de mettre le pied par terre (Item, 2005).

III.2.1.1. Technique

Pour que la courbe soit interprétable, la température doit être prise dans des conditions précises :

- Avec le même thermomètre ;
- Par la même voie (de préférence rectale/ plus sûre) ;
- A la même heure car un retard d'une heure peut augmenter la température de 0,1-0,2°C.

La courbe est établie sur un imprimé adapté à la gynécologie (échelle adaptée pour bien voir le décalage) avec la date du calendrier, la date des règles, les jours du cycle... Doivent être notés tous les événements significatifs : apparition de la glaire, dysménorrhées, rapports sexuels, métrorragies, jours d'examens, ainsi que toute pathologie intercurrente pouvant modifier la température (Barillier, 2007).

III.2.1.2. Courbe normale

Lorsque l'ovulation est normale, la courbe est biphasique, soit, pour un cycle de 28 jours :

- Une première phase hypothermique : la température $< 37^{\circ}\text{C}$, pendant les 12 à 14 jours que dure la phase folliculaire ;
- Le nadir est le dernier point bas de la courbe ;
- Une seconde phase hyperthermique : température $> 37^{\circ}\text{C}$ pendant 12 à 14 jours et constitue le plateau.

Cette hyperthermie est due à un métabolite de la progestérone produite par le corps jaune qui agit sur le centre thermorégulateur bulbaire. Le plateau se mesure à partir du nadir. Il inclut donc la partie ascendante qui peut durer plusieurs jours. (Barillier, 2007).

Le décalage de température entre la 1ère et la 2ème phase est de 0,3 à 0,5 °C. Il n'est pas proportionnel au taux de progestérone.

Le taux de progestérone nécessaire au décalage est variable d'une femme à l'autre : il peut être très bas et ainsi le plateau peut être normal en cas d'insuffisance lutéale ; à l'inverse il peut être élevé : la courbe reste plate alors que le corps jaune est normal, ce qui complique l'interprétation ! (« Faux positifs » ou « faux négatifs »).

La montée de température peut se faire rapidement ou lentement : la montée lente n'a aucune signification quant à la qualité du corps jaune (Moran et al., 2009).

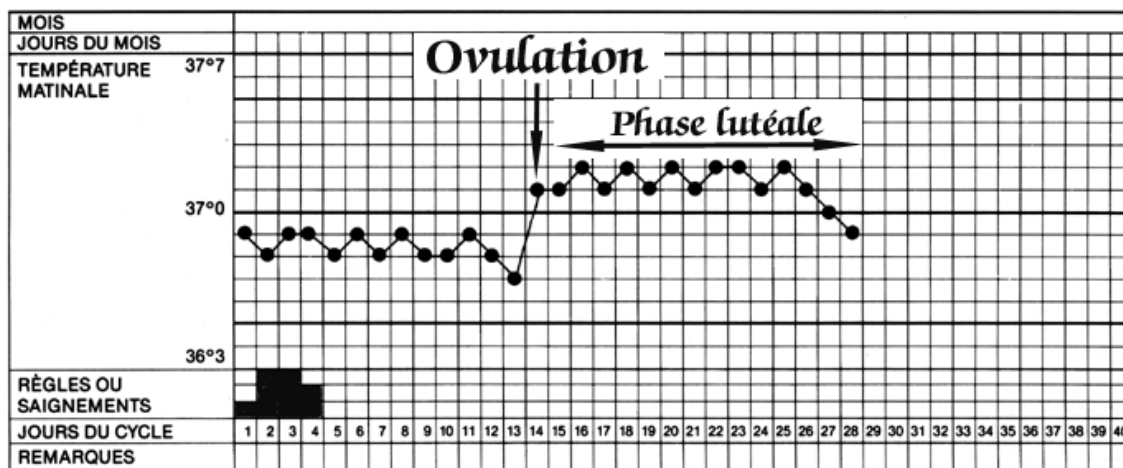


Figure 22 : Courbe de température normale (MAIA, 2007).

III.2.1.3. Courbes atypiques

La température peut être inhabituellement basse ou élevée, l'ensemble de la courbe peut être au dessus ou en dessous de 37 °C. Ceci n'est pas pathologique si la courbe reste biphasique. La première partie peut être allongée sans valeur forcément péjorative si la phase lutéale est de longueur normale (Lrouwen V, 2013).

III.2.1.4. Courbes anormales

Une courbe plate, une courbe monophasique peut être observée. Elle correspond le plus souvent à une absence de progestérone par absence de corps jaune en 2ème partie de cycle et donc à une anovulation, mais cette corrélation n'est pas absolue (« faux négatif »).

Un raccourcissement de la phase folliculaire (<10 jours) est de mauvais pronostic surtout autour de la quarantaine : c'est un des premiers signes d'insuffisance ovarienne. Des plateaux thermiques répétitivement courts (sur plusieurs cycles), inférieurs à 10 jours, traduisent une insuffisance lutéale.

Un plateau thermique qui se prolonge au-delà de 17 à 18 jours permet de suspecter une grossesse et de dater son début (Olivennes et *al.*, 2002).

III.2.2. Les dosages hormonaux

Ils permettent de mettre en évidence l'origine hormonale d'une anomalie de la fertilité. Ils portent principalement sur la FSH, la LH, l'œstradiol, la progestérone, la prolactine (Morelle, 2009).

Ce bilan sanguin représente un élément important du diagnostic car les hormones régulent l'ensemble des étapes de la reproduction. Les dosages hormonaux sont indispensables pour confirmer un diagnostic et pour suivre l'évolution du taux des hormones lors de stimulations, insémination artificielle ou fécondation in vitro par exemple.

III.2.2.1. les hormones dosées

La réserve ovarienne permettant de vérifier le bon fonctionnement des ovaires : les dosages de l'estradiol, la FSH et la LH sont effectués.

- L'estradiol est une hormone sécrétée par les cellules qui entourent l'ovocyte ;
- La FSH et la LH sont les hormones hypophysaires ;
- La progestérone apparaît juste avant l'ovulation et témoigne de la survenue d'une ovulation (Jain, A. et al., 2007).

III.2.2.2. les anomalies détectées

Les anomalies détectées sont :

- Des ovaires ne répondant pas aux réponses du cerveau ;
- Des ovaires fonctionnant mais ne recevant plus d'ordre de l'hypophyse ou de l'hypothalamus ;
- Une hypothyroïdie provoquant une surcharge pondérale : un traitement adapté améliore cette anomalie et permet en général de résoudre le problème de stérilité (Bajo et Arenaza, 2003).

III.2.3. Le test post-coïtal ou test de Hühner

Le recueil de la glaire doit se faire en période périovulatoire. Pour cela, la patiente sera vue environ 48 heures avant la date prévue de l'ovulation (d'après les courbes de température des cycles précédents) et revue 48 heures après si la glaire ne répond pas aux critères d'ovulation.

Le prélèvement se fait au niveau de l'endocol. L'examen se fait immédiatement. Le test post coïtal a pour but d'observer les qualités de la glaire, de vérifier non seulement la présence de spermatozoïdes mais aussi leur comportement et leur survie dans la glaire après le rapport sexuel. Pour cela, le meilleur moment se situe entre 9 et 18-24h après le rapport (Thibut L, 2014).

L'examen direct établit l'abondance, la transparence, la filance (entre les deux tiges d'une pince), le pH à l'aide de papier indicateur.

L'examen au microscope de la glaire entre lame et lamelle permet de voir la cristallisation avec alignement de cristaux d'une glaire préovulatoire normale, permet de détecter la présence de leucocytes si la glaire est infectée et surtout permet de voir les spermatozoïdes s'il y en a et apprécier leur mobilité. (Thibut L, 2014).

La recherche de spermatozoïdes se fait au fort grossissement (*250 ou 400). Elle doit préciser le nombre de gamètes mâles dans le champ visuel du microscope, leur mobilité : progression rapide ou lente, sur place ou nulle (Zorn et Savale, 2005).

Le Test de Huhner permet d'étudier:

- La qualité de la glaire du col de l'utérus après un rapport sexuel afin de vérifier la qualité de cette glaire et sa compatibilité avec les spermatozoïdes ;
- L'évolution des spermatozoïdes dans la glaire cervicale dans la période précédant l'ovulation sont également observées ;
- La glaire, contenant normalement les spermatozoïdes, est prélevée au fond du vagin quelques heures après un rapport sexuel puis examinée au microscope. Une glaire cervicale de bonne qualité à l'aspect de blanc d'œuf cru et forme des cristaux caractéristiques. L'examen au microscope permet de vérifier si les spermatozoïdes sont mobiles et s'ils survivent bien dans la glaire cervicale (Hordé et *al.*, 2013).

III.2.4. Echographie

III.2.4.1. Sur le plan diagnostique

L'échographie est un complément indispensable de l'examen clinique et radiographique : elle n'est pas utilisée en première intention. Elle est indiquée en cas d'anomalie dépistée / suspectée cliniquement ou radiologiquement. On peut la faire à n'importe quel moment du cycle (Harillier B, 2007).

L'échographie gynécologique est réalisée par voie abdominale (vessie pleine) ou vaginale (vessie vide) à l'aide de sondes émettant des ultrasons de 3,5 à 9 MHz. La voie vaginale amène la sonde presque au contact des structures à explorer, ce qui permet d'utiliser des fréquences plus élevées : on obtient une meilleure définition.

L'échographie permet de voir l'utérus et les ovaires :

- Utérus : taille, forme, position, épaisseur de l'endomètre, myomètre homogène ou pas, Présence de malformations (Cloisons - corne)
- Ovaires : Taille, forme, présence de follicules, A quels stades, Présence de kystes, Présence corps jaune (normalement à partir de J4 du plateau) (Olivennes et *al.*, 2002).

III.2.4.2. Sur le plan thérapeutique

L'échographie est très utilisée dans le cadre du monitoring de l'ovulation, associée aux courbes de température et aux dosages hormonaux (E2 essentiellement) : surveillance de la croissance folliculaire, de l'endomètre, dépistage du risque d'hyperstimulation et de grossesse multiple. En fonction des résultats du monitoring, l'ovulation est déclenchée ou pas, les doses de FSH sont adaptées pour obtenir une croissance harmonieuse des follicules (Barillier, 2007).

On peut également visualiser par cet examen:

- des fibromes ou myomes intra-utérins ;
- des malformations de l'utérus ;
- des kystes des ovaires (web master 10).

III.2.5. L'hystérosalpingographie HSG ou l'hystérogographie

L'hystérosalpingographie est l'examen essentiel et irremplaçable pour l'exploration des trompes et de l'utérus : elle permet de repérer les malformations et de voir si les trompes sont bouchées. C'est un examen de première intention, il est fait systématiquement dans le cadre de la stérilité (Glowaczower E., 2014).

La technique est bien codifiée. L'injection du produit de contraste (produits iodés hydrosolubles) se fait par une canule appliquée sur le col et maintenue par deux pinces ou par dépression. La progression du produit de contraste est suivie du col à la cavité péritonéale sur un amplificateur de brillance qui permet de choisir les moments adéquates pour prendre les clichés. On effectue au minimum six clichés à différents moments et différentes incidences; plus en cas d'anomalies (Glowaczower E., 2014).

Il est réalisé en position couchée, lors duquel un produit de contraste est injecté par le col de l'utérus. Des clichés radiologiques successifs vont permettre d'observer la

migration du produit de contraste qui tout d'abord va remplir la cavité utérine pour ensuite diffuser à travers les trompes jusque dans la cavité abdominale (Foguenne, 2011).

L'HSG permet de voir :

- La taille et la forme de la cavité utérine ;
- Les anomalies de l'utérus : malformations, synéchies, fibromes, myomes, polypes... ;
- Si les trompes sont perméables ou imperméables (le liquide ne passe plus), localiser l'occlusion, apprécier le diamètre tubaire ;
- Certaines lésions d'endométriose ;
- S'il y a une atteinte tubaire sans obstruction : l'opacification et le passage péritonéal sont retardés (Barillier, 2007).



Figure 23: Hystérographie d'une obstruction tubaire (Foguenne, 2011).

Il faut dire que l'hystérographie est le seul examen qui permet de vérifier la perméabilité tubaire sans devoir subir une anesthésie générale dans le cadre d'une laparoscopie exploratrice (Foguenne, 2011).

III.2.6. L'hystéroscopie HSC

Si l'hystérosalpingographie (HSG) permet de visualiser indirectement et la cavité endo-utérine et les trompes, l'hystéroscopie (HSC) permet l'inspection directe sous contrôle de la vue de l'intérieur de l'utérus (Foguenne, 2011).

L'hystéroscopie est l'examen de la cavité utérine (du col jusqu'à l'entrée des trompes). Le meilleur moment pour effectuer cet examen est la période péri ovulatoire : le col étant largement ouvert, l'hystéroscope passe facilement (Blanc et Boubli, 1993).

L'examen est réalisé à l'aide d'une très fine caméra qui est introduite par le vagin à travers le col de l'utérus jusque dans la cavité utérine. Afin de pouvoir examiner correctement cette dernière, la cavité sera distendue conjointement par du liquide(eau physiologique) (Foguenne, 2011).

III.2.6.1. Hystéroscopie diagnostique

Pour l'hystéroscopie diagnostique, l'anesthésie n'est pas obligatoire ; il utilisera juste un anti-spasmodique une heure avant l'intervention.

La cavité utérine étant virtuelle, on procède au préalable à sa dilatation par un milieu gazeux ou liquide (dioxyde de carbone ou sérum physiologique).Après pose d'un spéculum, on passe par les voies naturelles, l'hystéroscope rigide ou souple de 5 millimètres de diamètre au maximum. Celui-ci contient une fibre optique reliée à une caméra.

L'hystéroscopie diagnostique est un examen de seconde intention, il sert à confirmer les images hystérographiques et échographiques anormales : hyperplasie, polypes muqueux ou fibreux, myomes sous muqueux, malformations...etc (Glowaczower E., 2014).

III.2.6.2. Hystéroscopie opératoire

L'hystéroscopie opératoire en revanche nécessite une anesthésie générale avec intubation car on utilise un hystéroscope de gros calibre (10mm) que l'on introduit après dilatation du col.

Pendant l'intervention, la cavité utérine est distendue par une perfusion continue de glycolle.

L'hystéroscopie opératoire permet le traitement de certaines lésions utérines : polypes, synéchies, myomes sous-muqueux, cloisons (Zorn et Savale, 2005).

III.2.7. La coelioscopie

Cette intervention chirurgicale, réalisée sous anesthésie générale, consiste à introduire un Endoscope par une petite incision au niveau du nombril. Elle permet l'examen direct de la cavité pelvienne, de l'utérus, des ovaires et des trompes. Grâce à l'introduction d'instruments très fins par d'autres petites incisions sur l'abdomen, elle permet aussi le cas échéant la réalisation de certains gestes chirurgicaux à but thérapeutique (Morelle, 2009).

L'examen nécessite de gonfler le ventre par un gaz inerte (le dioxyde de carbone) introduit à l'aide d'une aiguille à travers l'abdomen pour pouvoir voir tous les organes génitaux et éventuellement intervenir dessus.

Une fibre optique reliée à une caméra (elle-même reliée à un écran) est passée à travers un très petit orifice au niveau du nombril par le chirurgien. D'autres instruments sont éventuellement passés par cet orifice selon les besoins (Barillier, 2007).

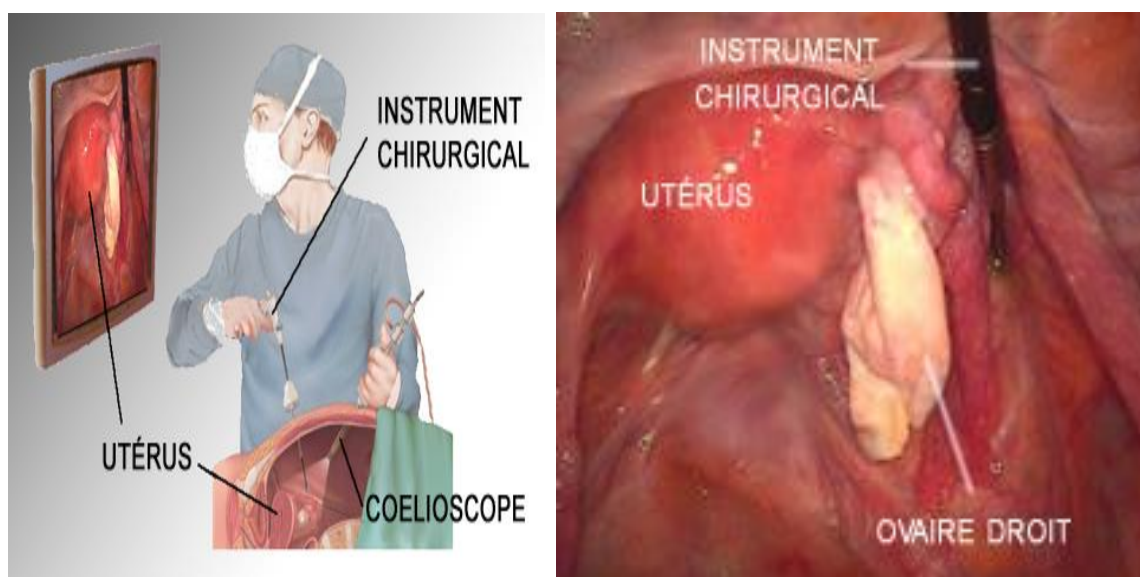


Figure 24: une coelioscopie (Cotte et *al.*, 2008).

La coelioscopie diagnostique est prescrite en dernier recours lorsqu'aucune cause de stérilité n'a été trouvée.

C'est donc l'examen ultime de l'exploration organique et fonctionnelle de l'infertilité :

- Sur le plan organique, la coelioscopie complète l'HSG sans la remplacer en visualisant les lésions péritonéales et péri-tubo-ovariennes dont la biopsie a pouvoir ensuite préciser l'origine ;
- Sur le plan fonctionnel, elle permet de repérer les signes d'activité ovarienne : présence d'un follicule pré-ovulatoire, d'un corps jaune cyclique, de stigmas témoins d'ovulations récentes... A l'inverse, les ovaires peuvent avoir un aspect non fonctionnel : petits, lisses ou aspect dystrophique : gros, lisses, bourrés de nombreux follicules (Barillier, 2007).

Les suites opératoires sont généralement peu douloureuses (la douleur est facilement maîtrisée par des anti-douleur classiques: paracétamol et anti-inflammatoires).

L'hospitalisation est de courte durée, généralement 1 nuit d'hôpital après l'intervention (Cotte et *al.*, 2008).

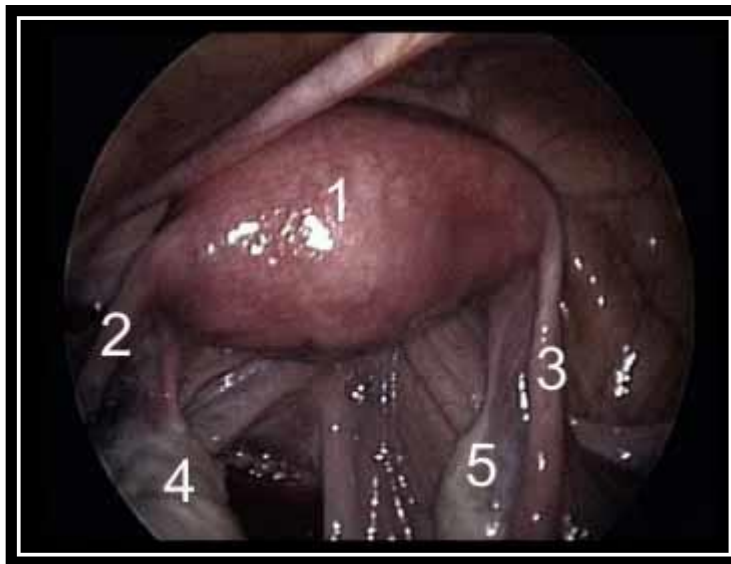


Figure 25 : Coelioscopie : on voit ici la partie extérieure du fond de l'utérus (1), les deux trompes (2 et 3) et une partie des deux ovaires de couleur blanchâtre (4 et 5) (Estrade, 2014).

III.2.8. La biopsie de l'endomètre

Une biopsie de l'endomètre est une intervention pratiquée pour obtenir un petit échantillon de tissu de la muqueuse de l'utérus, appelée endomètre. Après la biopsie, le tissu endométrial est examiné au microscope pour déceler la présence de cellules anormales, ou les effets des hormones sur l'endomètre (Jagot, 2014).

Une biopsie de l'endomètre peut être recommandée pour les femmes ayant des saignements menstruels anormaux, des saignements après la ménopause, ou l'absence de saignements utérins. Résultats de la biopsie peut indiquer des modifications des cellules liées à des niveaux d'hormones, ou la présence de tissus anormaux tels que les fibromes ou des polypes, qui peuvent conduire à des saignements anormaux. Biopsie de l'endomètre peuvent également être utilisés pour vérifier les infections utérines comme l'endométrite (Lessey B.A, 2011).

Une biopsie de l'endomètre peut également être utilisée pour vérifier les effets de l'hormonothérapie de remplacement ou pour détecter la présence de cellules anormales ou de cancer. Cancer de l'endomètre est le cancer le plus fréquent de l'appareil reproducteur féminin (Jagot, 2014).

- L'examen se fait par un examen au spéculum (petit appareil en bivalve qui sert à écarter les parois du vagin et à bien montrer le col), et on introduit doucement une fine tige, qui va servir à prélever un petit morceau de muqueuse. Le tout dure quelques secondes à peine, sans plus de désagrément que le fait d'écarter le spéculum ou que l'inconfort que l'on ressent au cours de la pose d'un stérilet. C'est pourquoi votre médecin peut vous prescrire avant un médicament antispasmodique. (Lessey B.A, 2011).
- Ce qui est éventuellement plus désagréable, mais très bref, c'est si le médecin doit tirer sur le col avec une pince spéciale, pour remettre l'orifice dans l'axe.
- Dans les suites de l'intervention, des petits saignements peuvent survenir et une infection est (rarement) possible : consultez sans hésiter en cas de fièvre ou de douleurs (Chaine, 2010).

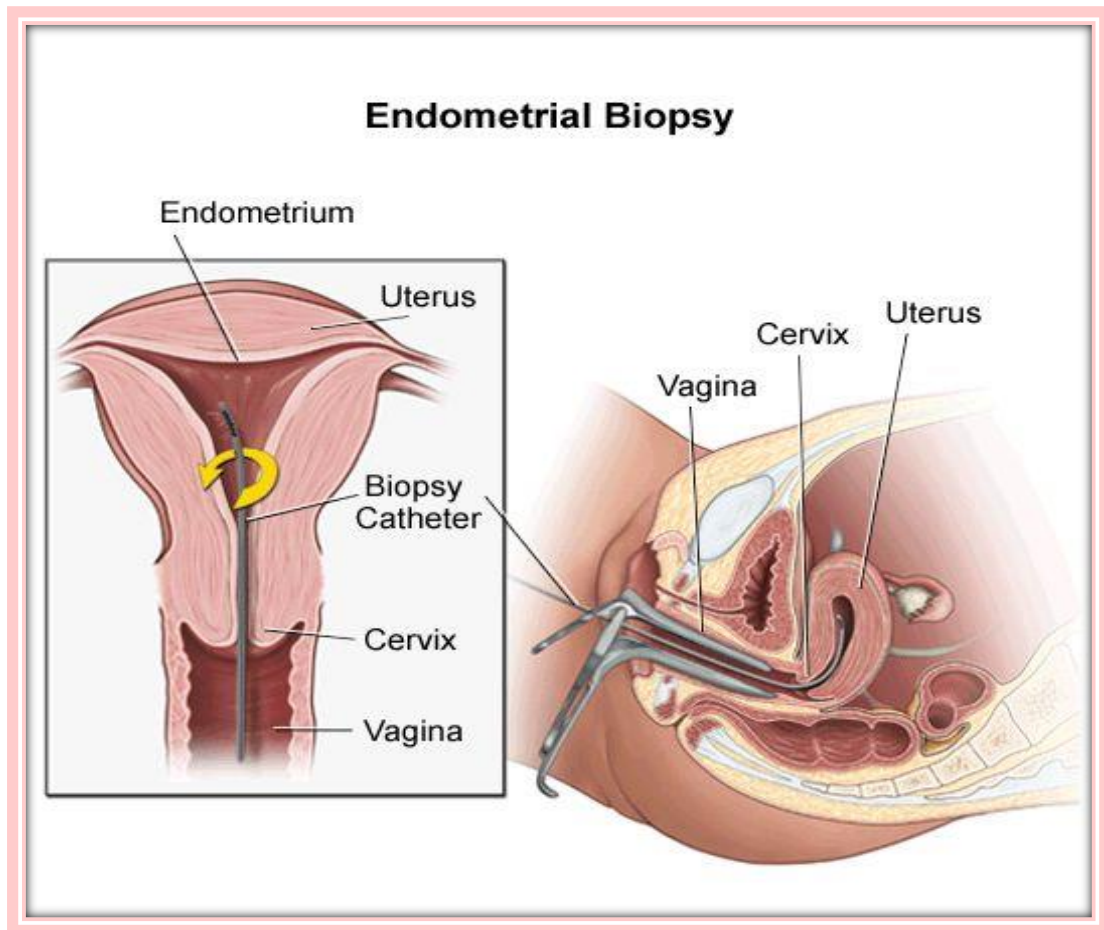


Figure 26: biopsie d'endomètre (Jagot, 2014).

III.2.9. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

L'IRM a très peu d'indication dans l'exploration de la fertilité. Elle est surtout utilisée pour diagnostiquer un adénome à prolactine et une tumeur hypophysaire (Barillier, 2007).

III.3. Consultations complémentaires

III.3.1.. Consultation soutien psychologique

Le rôle de l'entretien psychologique consiste à informer, conseiller, soutenir, guider les personnes dans différentes phases de la prise en charge de leur infertilité, à surmonter la blessure psychologique, le «mal-être», la déstabilisation du couple, le questionnement sur soi, aider à assimiler le traitement, gérer le risque de l'échec, trouver des perspectives alternatives en cas de besoin, par la procréation médicalement assistée... (Devoto L, et al., 2009).

III.3.2. Consultation en biologie de la reproduction

Une consultation avec la biologiste peut-être proposée au couple par le gynécologue. Cette consultation peut s'avérer utile pour :

- expliqué les données biologiques pour lesquelles les couples sont souvent demandeurs, notamment les techniques particulières comme la micro-injection, la blastoculture, l'éclosion assistée ou des techniques diagnostic comme l'étude de la fragmentation de l'ADN sur spermatozoïdes.
- En cas d'absence de grossesse après plusieurs tentatives de FIV/ICSI, la biologiste peut donner des précisions sur la qualité des embryons et leur développement (Foguenne, 2011).

IV.1 Rôle du poids sur la fertilité féminine

L'impact sur les capacités reproductives féminines des anomalies de poids définies par un indice de masse corporelle (IMC) ou *body mass index* (BMI) en dehors des valeurs normales (tableau 3) a été démontré dans la population générale, tant pour le surpoids et l'obésité que pour un faible poids. De plus, le poids à l'adolescence qu'il s'agisse de maigreur, de surpoids et surtout d'obésité s'est avéré être lié à la fertilité ultérieure et la fertilité totale à la fin de la vie reproductive, indépendamment du poids à l'âge adulte dans deux études épidémiologiques dans la population finlandaise et la population américaine (Westphal LM, et al., 2004).

Enfin, le poids de la femme lors de sa naissance est également lié à la fertilité ultérieure dans une étude épidémiologique dans la population danoise, avec une augmentation du délai nécessaire à concevoir pour un petit poids de naissance (< 2 500 g à terme ou 1 500 g en cas de prématurité) ou un poids de naissance élevé (> 4 500 g à terme ou 3 500 g en cas de prématurité) en particulier si l'IMC avant grossesse est inférieur à 25 dans le premier cas et supérieur à 25 dans le second (Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S et al. 2009).

Tableau 3. Définition et classification des obésités de l'adulte d'après l'OMS

Classification selon l'OMS	IMC (kg/m ²)	Risque de comorbidités
Maigreur	16, à 18,5	Modérément augmenté
Valeurs de référence	18,5 à 24,9	Moyen
Surpoids	25,0 à 29,9	Légèrement augmenté
Obésité		
Type I (modérée)	30,0 à 34,9	Modérément augmenté
Type II (sévère)	35,0 à 39,9	Fortement augmenté
Type III (massive, morbide)	≥ 40	Très fortement augmenté

IV.2 La conjonction de phénomènes défavorables à la fertilité féminine

IV.2.1 Obésité et l'infertilité féminine

La prévalence du surpoids et de l'obésité progresse rapidement partout dans le monde et en Algérie, la prévalence de l'obésité, à elle seule, prend de l'ampleur. Elle a atteint un taux de 13% au niveau mondial. En Algérie, les chiffres ont triplé depuis 2015 et selon les derniers résultats de l'enquête Step Wise du ministère de la Santé 2017, le taux de l'obésité est de 30% chez les femmes et 14% des hommes (NADIR A. D. et al., 2017).

Le rôle de l'obésité sur l'infertilité a suscité un intérêt croissant au cours des dernières années dans les pays industrialisés en raison de la conjonction d'un désir plus tardif de maternité des femmes et d'une véritable épidémie d'obésité.

En effet, l'obésité s'est encore accrue en France de 10,7 % de 2006 à 2009, et au total l'augmentation relative moyenne est de 5,9 % par an depuis 12 ans (HFEA ; 2002). En 2009, une femme en âge de procréer sur trois est en surpoids (20 à 25 %) ou obèse (10 à 15 %). Chez les femmes en âge de procréer, la prise de poids est de 5 à 7 kg par décennie, si bien que surpoids et obésité sont 1,7 fois plus fréquents après 30 ans qu'avant. Or l'âge moyen des femmes à l'accouchement est de presque 30 ans et seule la fécondité après 30 ans continue de progresser (*figure 27*).

Parallèlement, l'âge moyen des femmes à la première consultation d'infertilité a reculé de 3,5 ans au cours des 20 dernières années et la proportion des femmes de plus de 35 ans a été multipliée par 3,5 (Rich-Edwards JW, et al., 2002).

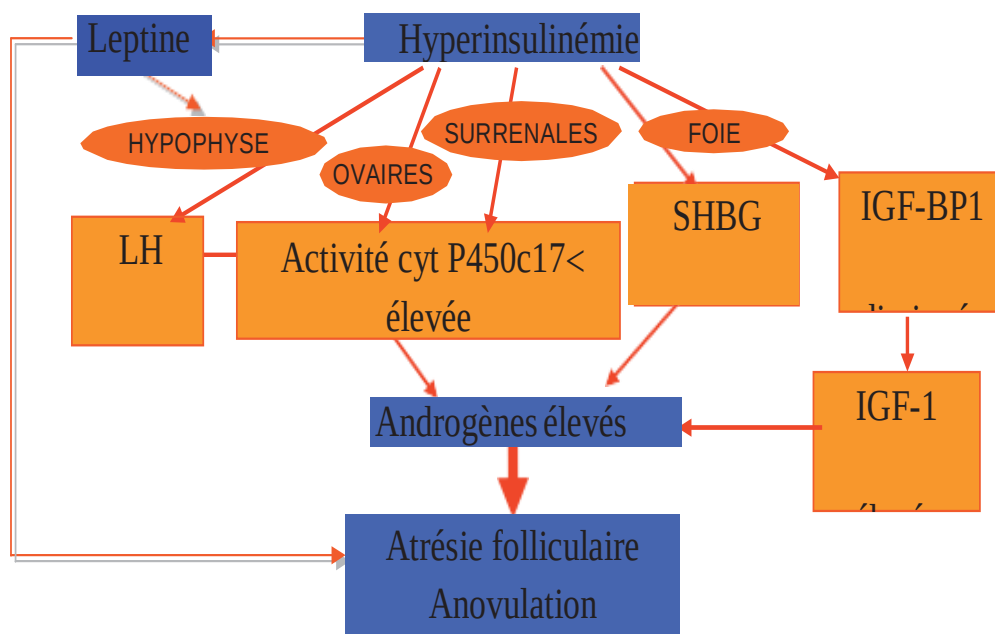


Figure 27. Schéma des mécanismes par lesquels l'obésité abdominale conduit à l'anovulation.

IV.2.1.a Physiopathologie

La relation entre l'obésité et la fécondité des femmes est une donnée difficile à établir puisque les liens sont multifactoriels avec la nécessité de prendre en compte les facteurs socio démographiques, biologiques et environnementaux. Cependant, de nombreuses études ont mis en évidence un lien entre l'indice de masse corporelle des femmes et leur fertilité. (Jain, A. *et al.* 2007).

Plusieurs mécanismes interviennent dans ce phénomène, dont tous ne sont pas encore à ce jour élucidés.

Il existe chez les femmes en surpoids une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui représente la commande centrale de la fonction reproductive. Plusieurs approches expliquent ce phénomène :

- **Hyperandrogénie**

Chez les sujets obèses, la balance androgènes/oestrogènes est perturbée avec pour conséquence un impact négatif sur la commande centrale hypothalamo-hypophysaire. Le tissu adipeux périphérique est le siège d'un excès de production d'oestrogènes par aromatisation des androgènes en oestrogènes, qui par un rétrocontrôle négatif entraîne

une altération de la pulsatilité de GnRH et donc de la sécrétion des gonadotrophines (Ramlau-Hansen C. H. et al., 2007).

D'une part, les oestrogènes en excès tendent à inhiber la FSH qui a deux actions fondamentales par son action sur les cellules de la granulosa ovarienne : la FSH stimule la croissance folliculaire et a un rôle dans l'aromatisation des androgènes en oestrogènes.

D'autre part, cet excès oestrogénique tend à stimuler la LH qui agit principalement sur les cellules thécales où sont produits les androgènes ovariens. Il se crée ainsi un cercle vicieux puisque les androgènes produits en excès seront par la suite aromatisés en oestrogènes...etc.

L'hyperoestrogénie relative entraine donc deux phénomènes impactant sur la fertilité : une hyper androgénie ovarienne et une altération de la maturation folliculaire. Ce mécanisme est responsable de phénomènes dysovulatoires avec des troubles du cycle. De plus, l'obésité serait corrélée à une diminution de l'amplitude du pic de LH, avec pour conséquence une ovulation altérée (Jain, A. et al. 2007).

- **Insulinorésistance**

L'obésité contribue à une insulinorésistance et à un hyperinsulinisme, participant également à l'hyper androgénie. Cette insulinorésistance entraine une diminution de la SHBG produite au niveau hépatique, responsable d'une augmentation de la part libre des androgènes circulants. Elle agit également en stimulant la production d'androgènes au niveau ovarien.

- **Hyper-leptinémie**

Le tissu adipeux est un organe endocrine ayant un rôle dans la régulation du métabolisme et dans la fonction reproductive. Chez l'obèse, il y a une sécrétion accrue de leptine par le tissu adipeux du fait de l'insulinorésistance ambiante. Le taux de leptine circulante est positivement corrélé à l'adiposité. Au-delà d'un certain degré d'adiposité, les capacités de la leptine à moduler le poids sont limitées. Chez l'obèse, cette hyper-leptinémie chronique entraîne une résistance centrale à la leptine avec un trouble de la régulation de son récepteur hypothalamique. Il est admis qu'à dose similaire de leptine, celle-ci n'aura pas les mêmes effets sur l'ingestion alimentaire et le contrôle pondéral chez les sujets à poids normal versus ceux en surpoids. (Ramlau-Hansen C. H. et al., 2007).

La leptine a un impact négatif sur la fertilité à travers son action sur le neuropeptide Y sur lequel elle fait un rétrocontrôle négatif. Le neuropeptide Y est un neurotransmetteur qui a notamment un rôle important dans la régulation de l'appétit puisqu'il est orexigène et dans la fonction reproductive puisqu'il est responsable de l'altération de la sécrétion pulsatile de GnRh. En cas de résistance hypothalamique à l'action de la leptine comme dans l'obésité, la concentration de neuropeptide Y augmente ce qui provoque un hypogonadisme central (Israel, D. D. *et al.* 2012; Gamba, M. *et al.*, 2006).

La leptine a un effet de stimulation sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en produisant un signal positif sur la maturation de la fonction reproductive de l'hypothalamus.

Une étude qui induit une obésité chez des souris par une alimentation hyperlipidique, retrouve chez ces souris obèses une hyper-leptinémie avec altération de son récepteur central, une diminution de l'expression de GnRh et une diminution de leur taux spontané de grossesse de 60% (Tortoriello, D. V., *et al.*, 2004). En revanche, après administration exogène de gonadotrophines, la réponse ovulatoire et les taux de grossesse de ces souris redeviennent normaux, ce qui suggère bien un rôle hypothalamo-hypophysaire de la leptine (Igosheva N. *et al.*, 2010)

IV.2.2 Syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) correspond à un désordre endocrinien très commun chez les femmes en âge de procréer puisqu'il concerne 12 à 18% d'entre elles (Joham, A. E., *et al.* , 2016)

IV.2.3 Obésité et ovocyte

Plusieurs articles dans la littérature ont décrit une altération de la qualité ovocytaire et de l'environnement folliculaire chez les femmes obèses, facteurs contribuant à une diminution des taux de conception dans cette population. Cependant les études portent fréquemment soit sur des modèles murins, soit sur une population infertile en cours d'AMP, avec des résultats qu'il est difficile d'extrapoler à la population générale (Wu L.-Y. *et al* 2011).

Le liquide folliculaire serait plus riche en facteurs inflammatoires (CRP) et en marqueurs lipidiques (triglycéride) en cas d'obésité (Robker, R. L. *et al.*, 2008).

Il est retrouvé dans la littérature la notion de taux d'aneuploïdie plus important chez les femmes obèses : des analyses menées sur des modèles murins obèses (alimentation hypercalorique induite) retrouvent une augmentation des taux d'embryons aneuploïdes³⁴.

Cependant une étude de cohorte rétrospective ne met pas en évidence de relation significative entre l'IMC et l'aneuploïdie dans une population de femmes infertiles en cours de prise en charge en AMP (Goldman, K. N., et al., 2015). D'autres études mettent en évidence des anomalies mitochondriales dans les ovocytes des femmes obèses. Cependant l'impact de ces modifications dans l'environnement ovocytaire reste controversé.

IV.2.4 Du syndrome métabolique au syndrome des ovaires polykystiques

Ces études épidémiologiques effectuées chez les femmes enceintes sous-estiment l'impact du poids sur la fertilité puisqu'elles ne prennent pas en compte les couples qui ne conçoivent pas du fait d'une infertilité. Or le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation. Ce risque est multiplié par 1,3 pour un IMC compris entre 24 et 25,9 kg/m² et jusqu'à 3,7 pour un IMC >32 kg/m² (Pasquali R., 2006). Le trouble de l'ovulation le plus fréquent est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), qui touche près de 10 % des femmes.

C'est un syndrome hétérogène (**tableau 4**) dont la cause reste inconnue même si les études suggèrent une forte composante génétique dont l'expression est largement modulée par des facteurs de style de vie et en particulier le poids et la répartition des graisses.

La répartition des graisses au niveau abdominal est directement liée à la prévalence des troubles du cycle et aux chances de conception après traitement (Charles MA, et al., 2009).

La graisse abdominale par le biais de l'insulinorésistance est un puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation chez les patientes ayant une prédisposition au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Si le diagnostic biologique de l'insulinorésistance reste controversé, le terrain métabolique peut facilement être reconnu cliniquement par l'existence d'un rapport taille/hanche > 0,85, l'existence d'antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale ou l'existence d'antécédents familiaux de diabète. Toute ethnie, poids et âge confondus, 50 à 70 % des femmes SOPK sont insulinorésistantes. Le SOPK est donc une véritable maladie métabolique avec 60 % d'obésité, 30 à 35 % d'intolérance aux hydrates de carbone et 7 à 10 % de diabète patent. Cet aspect métabolique conditionne non seulement les risques de

complications pendant la grossesse mais aussi les risques d'échecs des traitements inducteurs de l'ovulation. En effet, un IMC élevé est un facteur de risque de résistance au citrate de clomiphène (absence d'ovulation malgré l'augmentation des doses) et est lié à l'augmentation des doses de citrate de clomiphène ou de gonadotrophines nécessaires pour induire une croissance folliculaire. Le premier objectif de la prise en charge du SOPK est de réduire l'hyperandrogénie et l'insulinorésistance par l'obtention d'une perte de poids. L'amélioration des troubles ovulatoires est obtenue rapidement en 2 à 4 semaines, même pour des pertes de poids faible, de 5 à 10 % du poids initial, et même si l'IMC reste anormal (Moran L., 2009)

IV.3 Nutrition et fertilité féminine

Les facteurs nutritionnels peuvent agir directement ou indirectement à l'aide de certaines hormones du métabolisme sur le développement folliculaire, la qualité ovocytaire ainsi que sur le développement embryonnaire. A la fois en production animale et en clinique humaine, une meilleure connaissance du rôle de la nutrition sur la reproduction permettrait de restaurer certaines infertilités ou de proposer des stratégies nutritionnelles afin d'augmenter les chances de concevoir (Cédrin D., 2011).

Le fonctionnement de l'axe reproductif est intimement lié au statut nutritionnel. Dans de nombreuses espèces, l'adaptation du système de reproduction aux saisons ou aux conditions climatiques a pour objectif d'optimiser les chances de survie de la descendance. Le rôle du poids et des apports énergétiques sur la fonction ovulatoire sont bien établis que ce soit dans le sens de la restriction ou de l'excès. Cependant, la composition alimentaire en hydrates de carbone, acides gras, protéines, vitamines et minéraux peut aussi avoir un impact sur l'ovulation. De plus, les facteurs nutritionnels pourraient avoir une influence sur la maturation et la qualité ovocytaire ainsi que sur l'implantation embryonnaire (Cédrin D., 2011) (**Tableau 4**).

Au même titre qu'une alimentation adaptée est capable de prévenir les maladies cardiovasculaires et certains cancers, l'alimentation pourrait constituer un élément essentiel, mais largement négligé dans la prévention des troubles de l'ovulation (Goh YI, et al, 2006).

Tableau 4. Résultats et recommandations de la Nurses' Health study II pour diminuer le risque d'infertilité par troubles de l'ovulation (Moran L, Teede H., 2009 ; Chavarro JE and al., 2007).

	Risque infertilité ovulatoire	Recommandations NHS II « régime méditerranéen »
Glucides	□ 1,9	Forte consommatrice/faible Diminuer les glucides à charge glycémique élevée (pâtisseries industrielles, céréales, pain blanc)
Laitages	□ 0,73 □ 1,85	Lactose, Ca, Ph, Vit D : pas d'effet Consommer 1 port./ j produits riches en MG (lait entier, glaces) Forte consommatrice de laitages allégés à éviter
Lipides	□ 1,79 □ 2,31	Consommation totale en graisse et cholestérol : pas d'effet Éviter AG trans (huiles hydrogénées, fast-food, frites) de 2 % apports trans / AG polyinsaturés (huile maïs, poisson) de 2 % apports trans / AG monoinsaturés (huile olive)
Protides	□ 1,41 □ 0,78	Forte consommatrice de protéines d'origine animale Remplacer la viande par le poisson Consommation de protéines d'origine végétale Favoriser les légumineux oléagineux (riz, lentilles, haricots, fèves)
Fer	□ 0,60	Déficit : 20 % des femmes en âge de procréer Consommer des suppléments riches en fer Risque diminué pour consommation de fer d'origine végétale Pas pour le fer héminique apporté par la viande rouge
Folates	□ 0,59	Consommer des suppléments vitaminiques Vitamines B: B9 (folates), B6 et B12 Important si hyperhomocystéinémie
Alcool/Café Soda caféiné	□ 1,47	Pas de modification du risque d'infertilité ovulatoire Forte consommatrice/faible Soda à éviter

IV.3.1 Insuffisance d'apports nutritionnels

Dans les pays industrialisés, la pathologie de la reproduction liée à l'insuffisance d'apports nutritionnels est en rapport avec des troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale, boulimie) ou la pratique intensive d'un sport, responsables d'une aménorrhée liée au poids qui touche 1 à 5 % des femmes. En effet, la mise en route de l'activité ovarienne cyclique à la puberté requiert un poids (47 kg) ou une masse grasse critique (Hassan MA and Killick SR, 2004)

IV.3.2 Rôle de la nutrition sur la fertilité féminine

Si l'impact du poids sur la fertilité est bien documenté, le rôle de la nutrition sur la fertilité des femmes en âge de procréer non obèses et en bonne santé est bien moins

explore. Il y a assez peu d'études disponibles à ce jour sur le rôle des différents nutriments sur la fertilité avec souvent de petits effectifs et des résultats discordants.

La plupart des données proviennent d'une étude épidémiologique sur un sous-groupe de la *Nurses'Health Study* constituée de 18 555 femmes mariées sans antécédent d'infertilité suivies prospectivement entre 1991 et 1999 et ayant désiré ou obtenu une grossesse sur cette période de suivi de huit ans. En plus de leur rôle étiologique, les facteurs diététiques pourraient jouer un rôle thérapeutique non négligeable. Cependant, chez les femmes infertiles, les études sur l'impact de la répartition des différents nutriments dans le régime alimentaire sont encore peu nombreuses et insuffisantes pour donner des recommandations diététiques spécifiques pour améliorer la reproduction (Kouba S et Al., 2005).

IV.3.2.1/Effet des macronutriments sur la fonction reproductrice

- **Glucides**

De nombreuses études tant épidémiologiques que cliniques ont montré que le régime alimentaire influence l'homéostasie du glucose. La quantité et le type d'hydrates de carbone ingérés conditionnent la glycémie postprandiale et la réponse insulinaire associée, et ont conduit à établir un index glycémique des différentes sources de glucides. Or l'insulinorésistance est un des facteurs majeurs impliqués dans les troubles de l'ovulation. De plus, le taux d'hémoglobine glyquée s'est avéré être un marqueur potentiel d'infertilité dans une étude prospective (Hjollund NHI *et al.* (1999)). Sur la cohorte de la *Nurses'Health Study*, une analyse ajustée pour l'âge, le poids, la parité, le tabagisme, l'activité physique, la consommation énergétique totale et les autres variables diététiques a montré que le risque relatif d'infertilité par anovulation comparant le quintile le plus élevé et le plus bas de consommation totale d'hydrates de carbone était de 1,91 (IC à 95 % : 1,27-3,02) (Cédric-D, et al., 2019).

L'alimentation des pays industrialisés est riche en produits laitiers. Le lactose, principal hydrate de carbone du lait et des autres produits laitiers, est clivé dans l'intestin en glucose et galactose qui sont ensuite absorbés et métabolisés. Or, les femmes qui présentent une galactosémie par anomalie congénitale du métabolisme du galactose développent souvent une insuffisance ovarienne prématurée. Des données similaires

chez l'animal suggèrent qu'une consommation élevée de produits laitiers pourrait augmenter le risque d'infertilité par anovulation.

De plus, tous les produits laitiers n'ont pas forcément le même rôle sur la fertilité en fonction de leur teneur en matières grasses. Dans l'analyse de la *Nurses' Health Study*, la consommation totale de lactose, de calcium, de phosphore et de vitamine D n'est pas associée à l'infertilité par anovulation. Par contre, une consommation de plus de deux portions par jour de produits laitiers pauvres en matières grasses augmente le risque d'infertilité par anovulation par 1,85 (IC à 95 % : 1,24-2,77) par rapport à une consommation de moins de 1 portion par semaine. À l'inverse, une consommation de plus de 1 portion par jour de produits laitiers riches en matières grasses diminue le risque d'infertilité par anovulation par 0,73 (IC à 95 % : 0,52-1,01) par rapport à une consommation de moins de 1 portion par semaine (Chavarro JE et al., 2007).

- **Lipides et AG**

Les acides gras communément classés comme saturé (AGS), mono insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI); y compris ω -3 (AGPI) et ω -6 (AGPI), peuvent jouer un rôle important sur la fonction de reproduction à travers une myriade de voies. Premièrement, les acides gras sont utilisés comme substrats énergétiques lors de la maturation des ovocytes et le développement embryonnaire précoce, et ils servent de précurseurs critiques pour une variété de substrats (par exemple, les prostaglandines et les hormones stéroïdiennes) jouant un rôle essentiel dans l'implantation et le maintien de la grossesse. D'autre part, les acides gras trans augmentent la résistance à l'insuline, ce qui nuit au processus d'ovulation. (ESHRE, 2006).

Une alimentation riche en graisses peut altérer le développement et la maturation des ovocytes et le développement embryonnaire en induisant un stress oxydatif dans l'environnement folliculaire (Ruder et al, 2008).

Consommé des niveaux élevés de graisse peut influencer la reproduction en affectant la compétence ovocytaire en diminuant son aptitude à subir une fécondation et à atteindre des stades de clivage spécifiques à des intervalles de temps appropriés. Il est connu des modèles animaux que la consommation de graisse peut affecter le nombre d'ovocytes récupérés, la compétence développementale du zygote et la qualité de l'embryon préimplantatoire.

Dans l'Étude Nurse's Health Study II (NHS-II), la consommation de gras trans au lieu de glucides ou d'autres graisses insaturées étaient associées à des risques plus élevés d'infertilité ovulatoire (Bagos et al, 2009).

Chavarro *et al* ont étudié 18 555 femmes durant neuf années et identifié 438 cas incidents d'infertilité ovulatoire. Ils se sont intéressés à l'effet des **apports en acides gras** sur la fertilité et ont relevé que chaque 2 % de l'apport énergétique total (AÉT) provenant de la consommation d'acides gras *trans*, à la place d'une quantité isocalorique de glucides, augmentait le risque d'infertilité ovulatoire de 173 % (IC 95 % [1,09 – 2,73]) avec ajustement pour l'âge, l'IMC, la parité, le tabagisme et le niveau d'activité physique. Une étude de cohorte prospective a observé qu'une plus grande consommation d'acides gras polyinsaturés évaluée avec un questionnaire de fréquence alimentaire validé, particulièrement d'acide linoléique (ω -6), augmentait de 1,27 (IC 95 % [1,01 – 1,61]) Fois les chances de grossesse après un traitement de FIV. (23) Des chercheurs de la Harvard School of Public Health ont noté que les femmes qui consommaient la plus grande quantité de graisses monoinsaturées d'origine végétale (en particulier sous la forme d'avocats) pendant le cycle de FIV avaient 3,4 fois plus de chances de réussir à concevoir un enfant. (Cédrin-D, et al., 2019).

L'association entre un régime pauvre en matières grasses totales ou saturées et des perturbations du cycle menstruel a été mise en évidence dans plusieurs études. Cependant, l'interprétation de ces études est délicate car l'analyse doit prendre en compte la modification de la consommation énergétique totale qui en découle, de même que la modification de la consommation en protéines et du ratio entre les graisses saturées, mono insaturées et polyinsaturées.

Dans l'analyse de la *Nurses' Health Study*, la consommation totale de graisses, de cholestérol et de la plupart des acides gras n'est pas associée à l'infertilité par anovulation. Par contre, les AG insaturés *trans* augmentent le risque d'infertilité par anovulation. En effet, après ajustement sur les facteurs de risque connu d'anovulation, toute augmentation de 2 % de la part des AG *trans* dans la consommation énergétique totale augmente le risque d'infertilité par anovulation de 1,73 (IC a 95 % : 1,09-2,73) si cette augmentation a lieu aux dépens des hydrates de carbone, de 1,79 (IC a 95 % : 1,11-2,89) si cette augmentation a lieu aux dépens des AG poly-insatures et de 2,31 (IC a 95 % : 1,09-4,87) si cette augmentation a lieu aux dépens des AG mono-insaturés (Chavarro JE et al., 2007).

- **Protéines**

L'apport alimentaire quotidien recommandé en protéines pour un adulte en bonne santé avec une activité physique minimale est de 0,8 g par kg du poids corporel. Une étude menée par Chavarro *et al* a démontré que la consommation de protéines d'origine animale, y compris le poulet et les viandes rouges, était associée à un risque accru d'infertilité dû à l'anovulation, tandis que la consommation de protéines d'origine végétale semblait avoir l'effet inverse. Il a été démontré que la quantité et les sources de protéines dans l'alimentation influent sur la sensibilité à l'insuline, mais les régimes riches en protéines et hypocaloriques n'ont pas d'influence sur les paramètres de reproduction au-delà de leurs effets sur la perte de poids chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Cédrin-D, et al., 2019).

Deux études chez des femmes SOPK obèses recevant un régime d'une durée de un à trois mois contenant soit 15 ou 30 % de protéines et 55 ou 40 % d'hydrates de carbone respectivement, avec une part fixe de 30 % de lipides, n'ont pas montré de différence entre les deux régimes dans la perte de poids et l'amélioration de la fonction de reproduction (Kasim-Karakas et al., 2004).

Néanmoins, on observait une réduction plus importante de la glycémie postprandiale et une amélioration plus prolongée de l'hyper androgénie avec le régime riche en protéines. Ceci laisse donc penser qu'il est possible que la quantité et la source des protéines du régime alimentaire puissent influencer la fonction ovulatoire.

L'étude de la *Nurses' Health Study* a montré que les femmes qui avaient la consommation la plus importante en protéines avaient un risque plus élevé 1,41 (IC à 95 % : 1,04-1,91) d'infertilité d'origine ovulatoire comparé au quintile de consommation le plus faible. Cette association était surtout marquée pour la consommation de protéines d'origine animale en particulier les viandes comme le poulet et la dinde. À l'inverse, la consommation de protéines végétales tend à diminuer ce risque 0,78 (IC à 95 % : 0,54-1,12). Consommer 5 % de ses apports en énergie en protéines végétales plutôt qu'en hydrates de carbone ou qu'en protéines animales diminue le risque d'infertilité d'origine ovulatoire de 50 et 42 % respectivement (Chavarro JE et al., 2008).

IV.3.2.2/Effet des micronutriments sur la fonction reproductrice

- **Les vitamines et les minéraux**

Les micronutriments jouent un rôle essentiel dans la fertilité et des niveaux inadéquats peuvent avoir un impact négatif sur la capacité de concevoir. Il a été signalé qu'une proportion de femmes qui ont du mal à concevoir, ont des niveaux inférieurs aux niveaux recommandés de certains micronutriments. Ainsi, il existe une justification pour compléter avec des vitamines et minéraux avant la conception pour optimiser l'état nutritionnel et peut-être affecter positivement la fertilité. (Rumbold et al., 2005).

- **L'Acide folique et vitamine B12**

Il semble que les femmes qui ont du mal à concevoir ont des niveaux inférieurs à ceux recommandés de certains micronutriments. Par exemple, des niveaux insuffisants de vitamine B12 ont été signalés chez plus de la moitié des femmes stériles. D'autres études ont également trouvé des associations entre la carence en vitamine B12 et les femmes Hypofertilité (Guilland et al., 2013).

Gaskins *et al.* ont évalué l'impact de l'apport en acide folique et vitamine B12 sur le succès de traitements de FIV dans une étude de cohorte auprès de 100 femmes infertiles. Ils ont observé que des apports alimentaires plus élevés en acide folique, incluant les sources alimentaires et les suppléments, favorisaient la fertilité.

Selon cette étude, chaque augmentation de 200 µg d'équivalents de folate alimentaire par jour élève de 5 % la probabilité d'une naissance vivante après un traitement de FIV (Pacchiarotti A, Mohamed MA, Micara G *et al.* 2007).

Si leur rôle en période périconceptionnelle et au cours de la grossesse, les *Folates* sont bien connus dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural et les autres malformations congénitales (Goh YI, et al., 2006), leur implication dans la fertilité féminine est de plus en plus étayée par des études récentes.

Chez le rat, une carence en folates entraîne une inhibition de l'ovulation et, chez le primate, un régime carence en folates entraîne des perturbations du cycle et une augmentation de l'atrésie folliculaire.

Par ailleurs, l'analyse de la *Nurse Health Study* montre que l'utilisation régulière de suppléments vitaminiques réduit le risque d'infertilité d'origine ovulatoire 0,59 (IC à 95 % : 0,46-0,75) pour une utilisation quotidienne par rapport à l'absence de suppléments vitaminiques (Chavarro JE, et al., 2008). Ce sont les vitamines B et en particulier l'acide

folique contenu dans les suppléments vitaminiques qui expliquent la majeure partie de l'association observée.

Au total, il semble bien exister un régime alimentaire favorable à la fertilité avec une consommation de glucides à faible charge glycémique, une consommation d'AG mono-insaturés plutôt que de graisses *trans*, des protéines d'origine végétale plutôt qu'animale, une supplémentation en fer et en multivitamines.

L'adhérence à ce type d'alimentation est associée à un risque plus faible d'infertilité par troubles de l'ovulation. La combinaison d'au moins cinq facteurs de faible risque incluant ces comportements alimentaires, le contrôle du poids et la pratique d'une activité physique régulière diminue de 69 % le risque d'infertilité (Chavarro JE, et al., 2007).

- **vitamine D**

La littérature croissante suggère que la vitamine D peut moduler le processus de reproduction. Les récepteurs de la vitamine D sont largement répartis dans tout le système reproducteur, y compris les ovaires, utérus et endomètre (5) Les femmes peuvent être moins susceptibles de concevoir si leur apport en vitamine D est inférieur à celui recommandé ou si les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D sont à risque d'insuffisance ou de carence. (Chavarro JE, et al., 2008).

- **Fer**

La carence en fer est l'un des déficits nutritionnels les plus répandus et touche environ 20 % des femmes en âge de procréer. Une étude pilote sur 30 patientes a montré qu'une supplémentation en fer (Westphal LM, et al., 2004) permettait d'améliorer les taux de grossesses de femmes infertiles traitées sans succès jusqu'alors. De même, l'analyse de la *Nurses' Health Study* montre que les femmes qui consomment des suppléments alimentaires riches en fer ont une diminution du risque d'infertilité ovulatoire 0,60 (IC à 95 % : 0,39-0,92). Dans cette étude, les femmes qui ont la consommation la plus importante de fer non héminique (contenu dans les aliments d'origine végétale, les œufs et les produits laitiers) ont un risque d'infertilité ovulatoire diminué de 40 % (IC à 95 % : -8 à -61 %) alors que la consommation de fer sous forme héminique (apportée dans l'alimentation par la viande, les poissons et les produits d'origine animale) n'est pas associée au risque d'infertilité ovulatoire (Chavarro JE, et al., 2006).

De plus, la consommation de fer est associée à une diminution du risque de fausse couche (Maconochie N, et al., 2007). Bien que ces résultats demandent à être reproduits dans des

études prospectives, il semble opportun de supplémenter les femmes infertiles avant la mise en route du traitement de leur infertilité.

- **Le Zinc (Zn)**

1) Définition

Le Zinc est un oligo-élément fondamental et ubiquitaire des systèmes biologiques. Il participe à de multiples fonctions physiologiques telles que l'immunité (essentiellement cellulaire), la régulation hormonale, la multiplication et la différenciation cellulaires, la cicatrisation, les fonctions cérébrales, la vision, le goût et l'appétit. Cet oligo-élément est le cofacteur de nombreuses métallo-enzymes, (SINGH M., et al., 2014) notamment celles participant à la protection contre les radicaux libres et celles impliquées dans la synthèse protéique. Il a aussi des propriétés anti- apoptotiques et antioxydantes. C'est l'oligo-élément le plus abondant dans l'organisme après le fer. (FAVIER M, HININGER-FAVIER I 2005).

2) Besoins

Les besoins journaliers en zinc sont de l'ordre de 10 à 15 mg/j chez l'enfant et l'adulte, ils sont accrus lors de la grossesse (environ 20 mg/j) et durant l'allaitement (25 mg/j).

3) Sources

Les aliments les plus riches en zinc assimilable sont : la viande rouge (5-8 mg/100g) qui correspond à 50 % des apports en Zn, les fruits de mer (> 10 mg/100g), et dans une moindre mesure le jaune d'oeuf et le poisson. Les végétariens ont donc un risque plus important de carence. (SINGH M., et al., 2014) Les phytates présents dans les céréales complètes se complexent avec le zinc et empêchent son absorption. Certaines protéines comme celle du lait (caséine) ou celle du soja limitent aussi son absorption. Le fer, le calcium et le cuivre diminuent aussi son absorption.

4) Carences

Les carences sont fréquentes chez l'homme, même dans les pays à haut niveau de vie. De nombreuses pathologies sont associées à un état de subcarence en Zn. On retrouve parmi celles-ci l'obésité, le diabète, l'acné, l'anorexie, les troubles de la vision, l'hypofertilité, l'inflammation, les troubles du métabolisme

osseux. Les carences modérées en Zn se manifestent par un retard de croissance, un hypogonadisme, une peau rouge, un ralentissement d'idéation et des infections plus fréquentes. (GIRODON F and al., 1999 ; PRASAD AS, and al., 2007 ; SINGH M, DAS RR., 2014)

Des groupes de populations sont particulièrement à risque de carence, notamment les végétariens qui peuvent avoir un défaut d'apport en Zn par le défaut de consommation de produits d'origine animale qui représentent la principale source d'apport en Zn. Les personnes ayant subi une intervention de chirurgie bariatrique sont aussi susceptibles d'être carencées en Zn. (HAS 2009, SALLE A, and al., 2010).

5) Métabolisme

Le zinc est l'élément trace de l'organisme le plus abondant après le fer. Le corps contient environ 2,5 g de zinc dont 30 % sont dans les os et 60 % dans les muscles. Les tissus les plus riches en zinc sont la prostate, les cheveux et l'œil. L'absorption digestive a lieu principalement au niveau du jéjunum. Le mécanisme exact est imparfaitement connu. Il semble que le zinc soit capté par la bordure en brosse sous forme de complexe et que les prostaglandines jouent un rôle dans cette absorption. En milieu professionnel, le zinc est surtout absorbé par voie pulmonaire sous forme de fumée ou de poussières (oxyde de zinc). Le zinc se répartit ensuite dans la cellule intestinale : une partie est utilisée *in situ* en se fixant sur les métalloenzymes ou les protéines membranaires, une autre partie est excrétée à l'extérieur de la cellule par la membrane basolatérale et passe dans la circulation générale. Enfin, la dernière partie est stockée sous forme de métallothionéines (protéines de petit poids moléculaire qui joueraient un rôle régulateur dans la libération du zinc, du cuivre et du cadmium) (EBISCH et al., 2007).

6) Mécanisme d'action

Le zinc est un élément essentiel pour la croissance et la survie du corps humains. Il est nécessaire pour des nombreux processus métaboliques structural et catalytique. Le zinc intervient dans l'activité de nombreuses enzymes et joue un rôle dans l'expression de gènes et la stabilité de la structure des protéines aussi. Le zinc joue un rôle dans la plupart des fonctions biologiques. Le zinc est essentiel pour la

synthèse et la sécrétion d'hormones lutéinisante et hormone follicule-stimulante, la différenciation des gonades, et la fertilisation. Les doigts de zinc exercent des contrôles importants sur les effets biologiques des œstrogènes et androgènes éléments de l'ADN qui tourne sur les gènes actifs dans la synthèse des protéines au cours de la première grossesse. Le zinc est impliqué dans la formation des prostaglandines requises pour l'entretien de la grossesse. (EBISCH et al., 2007).

Le zinc intervient dans les grandes voies métaboliques, grâce à son rôle dans les systèmes enzymatiques : soit en faisant partie intégrante du site actif de nombreuses enzymes, soit comme cofacteur régulant l'activité des enzymes dites « zinc dépendantes », soit en ayant un rôle structural propre.

Le zinc influence ainsi l'activité de plus de 70 enzymes dont l'anhydrase carbonique, la superoxyde dismutase, la phosphatase alcaline, les glutamate et lactate déshydrogénases, ARN et ADN polymérases, aminopeptidases... Il joue également un rôle dans l'activité de certaines hormones : prostaglandines, insuline, hormone de croissance, prolactine, testostérone, thymuline, gustine. La participation du zinc à l'activité de ces enzymes et hormones explique l'importance de ce métal dans tous les métabolismes (protéines, lipides et glucides) et toutes les fonctions de l'organisme (immunité, croissance, fertilité, cicatrisation, goût et vision....). La prostate est la glande de l'organisme qui concentre et contient le plus de zinc. (EBISCH et al., 2007).

7) Impact sur la fertilité

Tous les effets précédents (antioxydant, effets sur les lipides, sur l'insuline, etc...) peuvent agir sur la fertilité des hommes et des femmes. Nous pouvons observer aussi un rôle plus direct sur la fertilité par son action sur le métabolisme des hormones sexuelles dont la testostérone. Par exemple, le Zn a un effet inhibiteur sur l'enzyme 5 α -réductase. (VASSON M-P, 2015).

Chez la femme, il peut aussi manquer, or il est indispensable à la réplication de l'ADN, et donc à un fœtus en bonne santé.

Les effets du Zn sont assez peu connus chez la femme. Son effet protecteur des ROS agit sur la fertilité, le stress oxydatif pouvant en effet affecter la folliculogénèse, la maturation ovocytaire ou encore l'ovulation. Des études sur des modèles animaux

ont montré qu'une déficience en Zn chez la femelle peut entraîner une mauvaise implantation embryonnaire et une augmentation des fausses couches précoces. (BADRAN AM and al., 2004).

- **Le Magnésium (Mg)**

- 1) Généralités**

- Le magnésium est le second cation intracellulaire le plus abondant après le potassium.

- 2) Besoins**

- L'ANC est de 6 mg/kg/j pour l'adulte (Rayssiguier Y, et al., 2001).

- 3) Sources**

- Les principales sources alimentaires de Mg sont les haricots blancs, le cacao et le chocolat (surtout le noir), les amandes, les noix, les noisettes, les épinards, les artichauts, le germe de blé, les céréales complètes et certaines eaux minérales (dont la biodisponibilité en Mg est bonne)(Durlach J, et al., 2000).

- Il est utilisé sous forme de sels inorganiques ou organiques à la dose maximale de 300 mg/j dans les compléments alimentaires. La supplémentation en thérapeutique médicamenteuse se fait à raison de 5 mg/kg/j lors d'un déficit avéré.

- Les sels organiques (lactate, citrate, gluconate...) sont plus solubles, plus assimilables et ont moins d'effet laxatif que les sels inorganiques (chlorure, hydroxyde, carbonate). (KEEN CL and al., 2003)

- 4) Carence**

- Une insuffisance d'apport en Mg est un facteur de risque cardio-vasculaire. La carence en Mg, peu symptomatique, entraîne le risque de troubles variés secondaires tels que neuromusculaires, neurologiques, cardiaques, psychiatriques et électrolytiques, dont les symptômes les plus fréquents sont les signes neuromusculaires. Le stress entraîne un déficit en Mg qui, en retour, augmente la sensibilité au stress. (Durlach J, et al., 2000, Badran et al., 2004)

- 5) Principaux effets**

- Le Mg est nécessaire au stockage et à l'utilisation de l'énergie cellulaire. Sa fraction active est ionisée. Il intervient dans la synthèse des acides nucléiques et de l'AMP cyclique et participe aux métabolismes glucidique, lipidique et protéique. Il exerce un effet protecteur stabilisant sur les membranes cellulaires.

- C'est un antagoniste physiologique du Ca, les ions Mg régulent donc les transports

ioniques à travers les membranes cellulaires (Ca, K, Na). (Durlach J, et al., 2000).

Allégations autorisées par l'EFSA (2012) : pour les produits contenant au moins 56 mg (15 % de l'AJR) pour 100 mg, 100 mL. Ces produits "contribuent" : "au métabolisme énergétique normal"; "au fonctionnement normal du système nerveux"; "au fonctionnement normal des muscles"; "au fonctionnement psychique normal"; "à la réduction de la fatigue" (Badran et al., 2004 ; Berthelot A and al., 2004 ; Rayssiguier Y, and al., 2001).

6) Impact sur la fertilité

Ce minéral est nécessaire à 250 réactions enzymatiques. Le Mg est régulateur du stress. Il agit sur la fatigue, le stress et contribue à une vie sexuelle optimale pour l'homme et la femme. Le Mg est important dans les processus de la reproduction par son effet stabilisateur des membranes cellulaires, mais également par la régulation des transports ioniques et de la synthèse d'AMP cyclique (par exemple pour la mobilité des spermatozoïdes chez l'homme). Une étude a montré que les niveaux de Mg dans le sperme sont inférieurs chez les hommes infertiles par rapport à ceux ayant une fertilité normale. Ce minéral revêt donc une importance sur la fertilité de l'homme et de la femme, la femme étant plus sujette à des déficits en Mg. (DEGER O, AKKUS I. , 1988)

IV.3.2.2/Antioxydants et leur action sur la fertilité

La concentration importante et chronique de radicaux libres au sein de l'organisme provoque un stress oxydatif.² Les antioxydants apportés par l'alimentation constituent notre défense contre ce stress, et permettent d'augmenter la fertilité féminine. Ils sont étroitement impliqués dans le mécanisme de réparation de l'ADN. Ils permettent également le maintien de la santé de nos cellules.

Les antioxydants agissent en prévenant l'oxydation des cellules. La vitamine B9 et le zinc sont des antioxydants qui augmenteraient la fertilité féminine. Ils désactiveraient, de plus, l'action des radicaux libres qui endommagent la santé des ovules. Une étude a suivi 60 couples inclus dans un parcours de PMA. Ces couples ont été supplémentés en antioxydants durant une période donnée. Les résultats ont montré que leurs chances de conception ont augmenté de 23% (Cédrin-D, et al., 2019).

L'apport par l'alimentation – comme la vitamine C (acide ascorbique), la vitamine E (α-tocophérol), la vitamine A (caroténoïdes), le zinc, le selenium joue un rôle important et complémentaire à celui des enzymes antioxydants (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et réductase) dans le maintien ou le rétablissement de la balance oxydant et antioxydant au sein des tissus (Agarwal A, et al 2004).

Tout état de déséquilibre aboutit à l'accumulation de dérivés actifs de l'oxygène (*réactive oxygen species* : ROS) incluant les radicaux hydroxyles, l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et l'oxyde nitrique qui peuvent altérer l'ADN, les protéines et les membranes cellulaires entraînant la mort cellulaire par apoptose. Or, de nombreuses études (Ruder EH, et al., 2008) ont montré que le stress oxydatif joue un rôle physiopathologique complexe dans la folliculogénèse, la maturation ovocytaire et l'ovulation, la fécondation et le développement embryonnaire. (Cédrin-D, et al., 2019).

Il semble aussi largement impliqué dans les mécanismes de l'infertilité liée aux hydrosalpinx, à l'endométriose, au SOPK, au vieillissement ovarien et certains cas d'infertilité apparemment idiopathique. Il y a encore peu de données chez la femme sur l'impact de la supplémentation en antioxydants sur la fertilité. (Agarwal A, et al 2004).

Il semble cependant que la consommation d'un supplément nutritionnel puisse améliorer les taux de grossesse tant pour les patientes fertiles que infertiles. Au total, il semble bien exister un régime alimentaire favorable à la fertilité avec une consommation de glucides à faible charge glycémique, une consommation d'AG mono-insaturés plutôt que de graisses *trans*, des protéines d'origine végétale plutôt qu'animale, une supplémentation en fer et en multivitamines. L'adhérence à ce type d'alimentation est associée à un risque plus faible d'infertilité par troubles de l'ovulation. La combinaison d'au moins cinq facteurs de faible risque incluant ces comportements alimentaires, le contrôle du poids et la pratique d'une activité physique régulière diminue de 69 % le risque d'infertilité (Chavarro JE, et al., 2007)).

IV.3.3 Comment l'alimentation impacte-t-elle la fertilité ?

Selon plusieurs études épidémiologiques et des expériences menées sur des souris, c'est le surpoids, mais aussi un mauvais équilibre alimentaire, qui altèrent la reproduction. « Le rapport est complexe.

Une dizaine de mécanismes pourrait être impliquée. Pour l'instant, on se concentre surtout sur le stress oxydatif et les modifications hormonales. » Ainsi, l'alimentation aurait un impact direct sur la fertilité des couples en âge de procréer, mais aussi - et c'est plus grave

- sur la fertilité de leur descendance en entraînant des modifications génétiques propices à l'infertilité. (Luke, B. *et al.* , 2011).

IV.3.4 C'est la quantité ou la qualité de l'alimentation qui joue ?

Les deux, même si pour l'instant on a surtout montré l'impact de l'obésité car c'est ce qu'il y a de plus facile à mesurer. L'excès de masse adipeuse est particulièrement impactant quand il s'accumule autour de l'abdomen (« graisse viscérale »). Là, il génère en effet une inflammation chronique qui provoque des dégâts dans tout l'organisme. ».

Outre le surpoids, la malbouffe est également montrée du doigt car elle favorise le stress oxydatif. « À l'inverse, une alimentation variée et, surtout, non transformée (fruits et légumes, céréales, produits laitiers, viandes et poissons, huiles végétales...) protège de l'oxydation propice à l'infertilité (Luke, B. *et al.* , 2011).

V.1 Définition

Le liquide folliculaire est un milieu dont la composition est au moins aussi complexe que celle du sérum, dynamique dans le sens où sa composition est unique à chaque follicule et dépend de son statut métabolique. Il constitue un environnement favorable à la croissance et la différenciation des cellules folliculaires, ainsi qu'à la maturation nucléaire et cytoplasmique des ovocytes. Il intervient également au moment de l'ovulation, en favorisant le passage de l'ovocyte dans l'oviducte, et au moment de la fécondation, en attirant les spermatozoïdes sur le lieu de fécondation, et en stimulant la réaction acrosomique (Monniaux D and al; 2009).

V.2 Formation et développement de l'antrum folliculaire

En début de folliculogenèse, les cellules de la granulosa se multiplient et s'organisent en plusieurs couches autour de l'ovocyte pour former le follicule secondaire. Dans les follicules tertiaires, plusieurs petites poches se creusent dans l'épaisseur des cellules de la granulosa ; elles finissent par confluer pour donner une cavité unique, l'antrum. L'antrum s'agrandit ensuite par accumulation de liquide. Pour plusieurs espèces de mammifères étudiés, l'antrum se forme lorsque le follicule atteint un diamètre de 0,2 mm. En revanche, la durée du développement des follicules à antrum, la taille maximale de l'antrum et son volume de liquide folliculaire varient en fonction des espèces (Monniaux D and al; 2009).

V.3 Origine du liquide folliculaire

La manière dont le fluide s'accumule dans l'antrum n'est pas précisément connue. L'hypothèse proposée par Clarke et al., est la suivante : les sécrétions endogènes et l'arrivée d'eau, d'électrolytes et de molécules provenant du plasma sanguin s'accumulent sous l'effet d'un gradient osmotique. D'après ces auteurs, les protéo- et glycosaminoglycanes, hyaluronane, chondroïtine et dermatane sulphate et leurs molécules associées sont de bons candidats pour la création du gradient osmotique nécessaire à la formation et à la croissance de l'antrum (Clarke HG, and al., 2006).

V.4 La barrière hémato -folliculaire

In vivo, le fluide folliculaire est isolé de la circulation par la barrière hémato-folliculaire composée de la paroi des capillaires sanguins, de l'épaisseur des deux types cellulaires (granulosa et thèques) et de la membrane basale qui les sépare.

Cette barrière est perméable et permet le passage rapide d'acides aminés ou de certaines protéines de la circulation vers l'antrum (McNatty KP., 1978). En revanche, le passage de certains composants de plus haut poids moléculaire (> 100 kDa) est beaucoup plus régulé (Clarke HG, and al., 2006).

V.5 Caractéristiques physico- et biochimiques du liquide folliculaire

L'analyse de la composition du liquide folliculaire a donné et donne encore lieu à de nombreuses publications (Sutton ML, and al., 2003; Revelli A, and al., 2009).

Cette recherche se justifie par le fait que in vitro, l'augmentation de la production d'embryon (maturation, fécondation et développement in vitro [MIV, FIV, DIV]) passe par l'utilisation de milieux de culture mieux adaptés, reproduisant les conditions physiologiques. Par ailleurs, la sélection d'un ovocyte de qualité nécessite l'identification de marqueurs moléculaires présents dans le liquide folliculaire. Cependant, la complexité de la composition du liquide folliculaire et sa modulation en fonction des caractéristiques physiologiques de l'individu rend difficile la recherche de bio-marqueurs de qualité ovocytaire fiables et constants.

V.5.1 Electrolytes et oxygène

La composition en chlore, calcium et magnésium du liquide folliculaire est comparable à celle du sérum, alors que le potassium est présent en quantité beaucoup plus élevés. Au cours de la folliculogenèse, la teneur en sodium et en potassium diminue en fonction de la taille folliculaire, alors que la teneur en calcium reste stable (Sutton ML, and al., 2003). De plus, la quantité d'oxygène dissoute dans le fluide folliculaire est fortement corrélée à la capacité de l'ovocyte à produire un embryon, ce qui peut s'expliquer par l'importance de la vascularisation du follicule pour la qualité de l'ovocyte.

V.5.2 Substrats énergétiques et métabolites

Le glucose représente la majorité des carbohydrates du liquide folliculaire, et constitue la source principale d'énergie pour le métabolisme ovarien par la voie anaérobie, conduisant à la formation de lactate. La concentration de glucose augmenterait et celle de lactate diminuerait avec la taille du follicule. Les taux de lactate seraient deux à quatre fois plus élevés dans le liquide folliculaire que dans le sérum, alors que le taux de pyruvate est équivalent (Orsi NM, and al., 2005).

La composition lipidique (triglycérides, phospholipides, cholestérol) du liquide folliculaire est inférieure à celle du sérum, et décroît au cours de la croissance folliculaire, mais augmente au stade pré-ovulatoire, après induction de l'ovulation (Suchanek E., 1988).

Une seule classe de lipoprotéines, les high density lipoprotein (HDL), est détectée dans le liquide folliculaire. Les stéroïdes sont présents en très forte quantité dans le liquide folliculaire et leur concentration est corrélée au statut physiologique du follicule (Revelli A, and al., 2009)

.Le liquide folliculaire contient de nombreux acides aminés (Chang SC, and al. 1976), qui peuvent être utilisés par les cellules folliculaires et les ovocytes comme source d'énergie et/ou dans diverses voies métaboliques. Leur concentration y est supérieure _ou égale _à celle du sérum (Velazquez A, et al., 1977) . Plusieurs acides aminés, dont la glycine, la sérine, la cystéine, le glutamate... interviennent dans la synthèse du glutathion et de g-glutamyl-cysteinylglycine qui sont des agents réducteurs assurant la protection des cellules contre les radicaux libres, comme la taurine et l'hypotaurine. La cystéamine est très souvent additionnée aux milieux de culture des ovocytes pour augmenter les taux de maturation (Kobayashi M, 2006).

V.5.3 Peptides et protéines

La teneur en protéines totales du liquide folliculaire est supérieure à celle du plasma sanguin chez la jument, mais est significativement inférieure chez la vache (Gerard N and al., 1998; Desjardins C, and al. 1966) et aucune corrélation n'a été observée avec la taille du follicule ou son état physiologique. Plusieurs travaux réalisés avec différentes approches ont clairement montré que la plupart des protéines sériques sont présentes dans le liquide folliculaire (Hanrieder J and al., 2008). En outre, des protéines spécifiques à l'activité ovarienne, telles qu'hormones, facteurs de croissance, interleukines ont également été mises en évidence dans le liquide folliculaire.

Les concentrations intra-folliculaires en FSH et LH sont dépendantes de leurs concentrations circulantes, alors que celles de la *growth hormone* (GH) et de la prolactine dépendent aussi de la production locale (Revelli A and al., 2009). L'inhibine et l'activine sont produites par les cellules de la granulosa et leurs concentrations intra-folliculaires reflètent le nombre et l'activité des cellules de la granulosa.

V.6 Rôles du liquide folliculaire

Le liquide folliculaire est le seul environnement auquel sont exposées les cellules du compartiment avasculaire (granulosa, ovocyte) ; il est spécifique à chaque follicule de l'ovaire et diffère du sérum. C'est donc une source essentielle de composants pour les cellules somatiques et le garant de la qualité de l'ovocyte. De plus, il se retrouve après l'ovulation sur le site de la fécondation (Revelli A and al., 2009)..

V.6.1 Prolifération et différenciation des cellules somatiques

Lorsqu'il est ajouté au milieu de culture des cellules de la granulosa, le liquide folliculaire, en fonction des follicules desquels il est récupéré, régule positivement ou négativement la sécrétion de progestérone et la lutéinisation des cellules (Kumari GL and al., 1982). Par ailleurs, il contient des facteurs capables d'inhiber l'activité de la FSH au niveau des cellules folliculaires. Les gonadotropines présentes dans le liquide folliculaire jouent un rôle important dans la sécrétion des nombreuses substances par les cellules de la granulosa (acide

hyaluronique par exemple) qui elles mêmes affectent les capacités de l'ovocyte à se développer. La GH stimule la sécrétion d'œstradiol-17 β par les cellules de la granulosa, et l'expression de récepteurs aux gonadotrophines (Orsi NM, and al., 2005).

V.6.2 Maturation et qualité ovocytaire

Dans la plupart des espèces étudiées, les ovocytes maturés *in vitro* montrent une faible compétence au développement, en comparaison des ovocytes maturés *in vivo* (Sutton ML, and al., 2003). Le liquide folliculaire jouerait un rôle essentiel dans la qualité de l'ovocyte. Lorsqu'il est utilisé dans le milieu de maturation des ovocytes, il n'apporte pas ou peu d'amélioration en MIV ou FIV (vache : (Carolan C and al, 1995) ; jument : (Caillaud M and al, 2008) ; femme : (Jee BC and al, 2008). Le statut physiologique (sain/ atreétique) des follicules à l'origine des liquides folliculaires utilisé semble très important (Sutton ML et Gilchrist RB., 2003; Hong CY and al, 1993).

De nombreuses études visant à établir une corrélation entre la concentration d'une molécule donnée dans le liquide folliculaire et la capacité de l'ovocyte qu'il entourait à la MIV, la FIV ou au DIV sont publiées dans la littérature (Revelli A., 2009). . En effet, l'utilisation de tels biomarqueurs serait d'une aide considérable pour anticiper sur la réussite d'un protocole d'Assistance médicale à la procréation (AMP). La qualité de l'ovocyte n'est très certainement pas corrélée à une molécule seule, mais plutôt à un équilibre précis de plusieurs composants (Eisenbach M and al., 1999).

V.6.3 Ovulation et transport de l'ovocyte dans l'oviducte

Suite au pic pré-ovulatoire de LH, les taux intrafolliculaires d'androgènes et d'estradiol s'effondrent et celui de progestérone augmente. Par ailleurs, à ce stade, la perméabilité vasculaire du follicule ovulatoire augmente. Le processus d'ovulation est associé à une réaction de type inflammatoire et la synthèse de cytokines inflammatoires, de prostaglandines et de cortisol s'accroît dans le follicule ovulatoire. Enfin, la rupture de la paroi du follicule nécessite à ce stade la présence d'enzymes protéolytiques dégradant la matrice extracellulaire (collagénases,

matrix metalloproteinase [MMPs]). Au moment de la rupture du follicule, le liquide folliculaire est expulsé avec le complexe ovocyte-cumulus (Eisenbach M and al., 1999).

V.6.4 Effets sur les spermatozoïdes et la fécondation

Le liquide folliculaire est capable d'augmenter *in vitro* la motilité des spermatozoïdes, et ce d'autant plus que le follicule d'origine est mature, et il stimule la capacitation et la réaction acrosomique des spermatozoïdes humains (Hong CY et al., 1999). Le liquide folliculaire favoriserait l'arrivée des spermatozoïdes sur le lieu de fécondation ; la présence d'agents chimiotactiques a été montrée dans le liquide folliculaire de plusieurs espèces (Eisenbach M., 1999).

VI -Matériels et méthodes

VI.1. l'objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les relations entre l'alimentation, l'IMC et l'infertilité à travers une étude descriptive transversale à visée rétrospective. Il s'agit plus spécifiquement d'évaluer chez une population de femmes de couple infertile :

- la consommation alimentaire et le statut nutritionnel ;
- certains facteurs de risque environnementaux, sociodémographiques, sanitaires, socio-économiques ainsi que les habitudes de vie ;
- Le profil hormonal (TSH, FSH, LH,...etc).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de l'alimentation sur la qualité de liquide folliculaire et d'établir s'il existe une corrélation entre les taux des oligo-éléments à savoir : le zinc, le cuivre et le fer, le magnésium et de la vitamine B12 dosés dans les liquides folliculaires par rapport aux apports nutritionnels des patientes.

VI. 2 Nature et période de la première étude

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de septembre 2017 à janvier 2018 et nous avons aussi mené une étude prospective pendant 4 mois (Janvier à Avril) 2018. L'échantillon est constitué de 360 femmes infertiles au sein de la maternité et trois cabinets gynécologiques privés dans la wilaya de Sidi Bel Abbés.

* Les critères d'inclusion pour cette population sont les suivants :

- La patiente a des difficultés pour procréer malgré des rapports sexuels réguliers depuis plus de 12 mois ;
- Elle n'a utilisée aucune contraception au cours des 12 derniers mois ;
- Elle n'est pas sous traitement hormonale ;
- L'analyse du sperme du mari était normale ;

* Les critères d'exclusion de l'étude étaient :

- Une durée d'infertilité de moins de 12 mois ;
- Utilisation de contraception pendant les 12 derniers mois ;

- Infertilité du couple d'origine masculine ;
- Patiente sous traitement hormonal.

VI.3 Population étudiée de la deuxième étude

Le présent travail s'appuie principalement sur l'étude de l'infertilité dans l'ouest Algérien, et a porté sur un échantillon de 88 femmes présentant des problèmes de fertilité du couple, admises en consultation à la clinique El Mawloud (Oran). Il s'agit d'une étude prospective analytique.

- **Critères d'inclusion**

Tous les sujets sont de sexe féminin, âgés plus de 18 ans, consultant pour des problèmes d'infertilité, qui allez avoir recours à la fécondation in vitro (FIV) ou à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), présentes le jour de l'enquête et ayant répondu au questionnaire.

- **Critère d'exclusion**

- Sujets ablatifs ;
- Sujet atteint d'un cancer ;
- Femmes moins de 18 ans.

- **Description de l'enquête**

L'étude descriptive, a été réalisée entre le 23 décembre et le 25 mai 2019 à la clinique El Mawloud (Oran).

Une pré-enquête auprès de 20 femmes a été effectuée dans le but de tester les questions posées. Ainsi, certaines questions ont été adaptées en fonction des observations de l'enquêteur et des remarques des sujets enquêtés. Cela nous a permis d'obtenir un questionnaire clair et compréhensible. Des informations sont collectées sur le niveau socioéconomique, le niveau d'étude, la profession, l'hygiène de vie et habitudes alimentaires.

- **Caractéristiques sociodémographiques**

Cette partie comporte des items portant sur :

- la caractérisation de l'âge à la première période, nombre d'années de mariage, l'adoption, l'avortement
- le niveau socioéconomique représenté par la caractérisation du niveau d'instruction de la femme, la profession, la consanguinité, les habitudes de vie....

- **Caractéristiques anthropométriques**

Les mesures anthropométriques, prises le matin, sont le poids, la taille, le tour de taille et le tour de hanche. La mesure du poids a été prise par une balance de type Seca de portée de 150 kg et de précision 1 kg. Pour la mesure de la taille, une toise de 2 mètres graduée en cm, de précision 1 cm est utilisée. Elle est composée de deux parties : la première, fixe, mesurant 130 cm ; et la seconde, coulissante de 70 cm. Le matériel utilisé est vérifié avant chaque usage.

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé à partir du poids (kg) divisé par la taille (mètre) au carré ($\frac{poids}{(taille)^2}$ kg/m²) utilisant le poids de la femme pris le jour de l'enquête.

- **Caractéristiques cliniques**

- la consultation : lors de leur visite médicale, les femmes sont interrogées sur la cause de leur consultation, les prises médicamenteuses.

- **Caractéristiques paracliniques**

Les examens complémentaires sont représentés par des dosages hormonaux : FSH, LH, œstradiol, progestérone, prolactine testostérone, TSH et FT4 et des dosages des oligo-éléments et de la vitamine B12 réalisés sur les liquides folliculaires des femmes infertiles.

- **La ponction folliculaire**

La ponction est effectuée par voie vaginale, la sonde vaginale d'échographie étant munie d'un guide qui permet le passage d'une aiguille de prélèvement de calibre suffisant.

Les échantillons de liquide folliculaire ont été prélevés après la récupération des ovocytes par le biologiste. Les follicules qui ont atteint un diamètre moyen ≥ 18 mm étaient aspirés, et tous les complexes cumulus-ovocytes ont été isolés du liquide

folliculaire. Environ 15 ml du liquide folliculaire de chaque patient ont été rassemblés et centrifugés pour séparer le culot (les cellules de la granulosa et de la thèque) du surnageant. Le liquide folliculaire contaminé par le sang été exclu.

Le surnageant été immédiatement transférés dans des tubes sec et congelé à -80°C jusqu'à l'analyse. Le jour de l'analyse, le liquide folliculaire a été décongelé pendant le transport vers le laboratoire d'analyse.

VI.4 dosage des hormones

VI.4.1 Matériel

- Appareil : BECHMAN COULTER (Access 2)
- Réactifs : FT3, FT4, TSH, FSH, LH, Prolactine,
- Centrifugeuse : 5 min/ 5000 tours
- Tube : Epariné
- Température de l'appareil : 36 à 37°C
- Technique : Elisa
 - Anticorps : le produit
 - Antigène : le sérum (12 à 16 mm)

VI.4.2 PRINCIPE

La réalisation d'un bilan hormonal permet d'évaluer la fonction ovarienne et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le bilan, effectué entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour du cycle, comporte le dosage plasmatique de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH), de la prolactine, et de la thyroéostimuline (TSH).

Tous les laboratoires non pas les mêmes valeurs seuils du fait des différentes technique du dosage pouvant être utilisées.

VI.4.3 relèvement du sang et préparation des échantillons :

Les prélèvements sanguins sont réalisés à jeûne au niveau des veines du pli du coude.

Le sang prélevé est recueilli sur des tubes héparines puis centrifugés à 5000 tr/min Pendant 5 min. Le plasma est prélevé pour le dosage des hormonaux (FSH, LH, TSH, PRL).

VI.4.4 Le dosage des hormones FSH, LH, PRL, TSH est effectué sur automate BECHMAN COULTER.

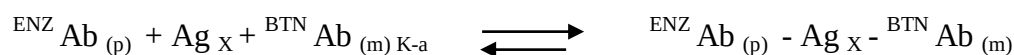
Tableau 05. Les normes optimales des taux hormonaux

Hormone	Moment du dosage	Norme optimale
TSH (μUI/ml)	3 ^{eme} jour	0.27 - 4.7
FT4 (ng/dl)	3 ^{eme} jour	0.93 – 1.7
FT3 (pg/ml)	3 ^{eme} jour	1.8 – 4.6
FSH (mUI/ml)	3 ^{eme} jour	Femme : Pic ovulatoire 6.3 – 24 Phase folliculaire : 1 ^o moitie : 3.9 – 12 2 ^o moitie : 2.3 – 9 Phase lutéale : 1.5 – 7 Ménopause : 17- 95
LH (mUI/ml)	3 ^{eme} jour	Femme : Pic ovulatoire 9.6 - 80 Phase folliculaire : 1 ^o moitie : 1.5 - 8 2 ^o moitie : 2 – 8 Phase lutéale : 2 – 6.5 Ménopause : 8 – 33
Prolactine (ng/dl)	3 ^{eme} jour	Femme cyclique : 5 – 35 Femme ménopausée : 5 – 35

VI.4.6 principe du dosage

Le dosage est effectué par la technique d'ELISA et sous la réaction enzymatique suivante :

K_a



- ${}^{BTN}Ab_{(m)}$: biotinylated monoclonal antibody (excess quantity)
- Ag_x : native antigen (variable quantity)
- ${}^{ENZ}Ab_{(p)}$: enzyme labeled antibody (excess quantity)
- ${}^{ENZ}Ab_{(p)} - Ag_x - {}^{BTN}Ab_{(m)}$: antigen – antibodies sandwich complex
- K_a : rate constant of association
- $K-a$: rate constant of dissociation

Tableau 06. La signification du bilan hormonal

Hormone	Signification du résultat
FSH	La FSH est souvent utilisée comme mesure de la réserve ovarienne. une valeur < 6 est excellente, 6-9 bonne, 9-10 assez bonne, 10-13 réserve diminuée, 13 et plus très difficile à stimuler. Le rapport LH/FSH peut être utilisé pour le diagnostic d'OPK (Ovaires polykystiques).
LH	Une valeur de LH est normale si elle est similaire à celle de la FSH. Une LH supérieure à la FSH est l'une des indications d'OPK (Ovaires polykystiques). Le pic de LH est suivi de l'ovulation, dans les 48 heures.
Prolactine	Des valeurs élevées de prolactine peuvent interférer avec l'ovulation. Elles peuvent également indiquer que des examens plus poussés (IRM) doivent être faits pour rechercher une tumeur de l'hypophyse. Certaines femmes atteintes d'OPK ont également une hyperprolactinémie.
TSH	Une valeur élevée de TSH combinée à une valeur faible ou normale de T4 indique généralement une hypothyroïdie, qui peut avoir un effet sur la fertilité.
FT3	la thyroïde commence à produire des valeurs élevées de T3 mais des valeurs normales de T4. C'est pourquoi la mesure de ces deux hormones fournit une évaluation encore plus précise de la fonction thyroïdienne.
FT4	Une valeur basse peut indiquer une maladie de la thyroïde ou un non fonctionnement de l'hypophyse qui ne stimule pas la thyroïde pour qu'elle produise de la T4. Si la T4 est basse et la TSH normale, cela indique plus probablement un problème d'hypophyse.

VI.. 5 Dosage des oligo- éléments et de la vitamine b12 dans le liquide folliculaire

Le dosage des oligo-éléments (fer, zinc, cuivre, magnésium) et de la vitamine B12 a été réalisé dans le liquide folliculaire de 30 femmes infertiles parmi les 88 femmes de notre population.

Les trois oligo-éléments (zinc, cuivre, magnésium) dosés chez notre population ont été réalisés par la méthode spectrométrie d'absorption atomique (SAA) et la spectrométrie d'émission atomique (SEA) qui est une technique largement utilisées pour l'analyse de plus de 70 éléments parfois à l'état de traces. ANNEXE 1

VI.. 5.1 Dosage de la vitamine B12

- **Résumé et principe du dosage**

Le dosage de la vitamine B12 est destiné à identifier et surveiller une carence de cette vitamine. Les carences peuvent être la conséquence d'insuffisance d'apport nutritionnel surtout chez les sujets végétariens stricts ou d'un défaut de sécrétion du facteur intrinsèque, entraînant une mauvaise absorption de la vitamine contenue dans les aliments (anémie pernicieuse), (Chanarin I., 1990) une gastrectomie et une mauvaise absorption consécutive à la résection chirurgicale et la présence d'une variété de bactérie ou des troubles inflammatoires affectant l'intestin grêle. (Chanarin I., 1970 ; Williams JW et al., 1986) , (ANNEXE 2).

- **Principe de la méthode**

Ce dosage repose sur une technique d'immunodosage de réaction par compétition entre la vitamine B12 présente dans l'échantillon et un conjugué de vitamine B12 marqué à la peroxydase de raifort (HRP : de l'anglais horseradish peroxidase)) pour un nombre limité de sites de liaison sur un facteur intrinsèque biotinylé présent dans la phase liquide. La vitamine B12 présente dans les échantillons de patient est libérée de ses protéines de liaison endogènes grâce à une altération alcaline. Un conjugué de facteur intrinsèque biotinylé est ajouté ou incubé à l'aide de l'échantillon neutralisé traité. Une aliquote de l'échantillon traité est transférée dans un puits recouvert de streptavidine et un conjugué B12-HRP ajouté.

Après une réaction de liaison par compétition, les complexes de facteurs intrinsèques de vitamine B12 sont capturés par la streptavidine recouvrant les parois du puits. Les substances non liées sont éliminées par lavage.

Le conjugué HRP lié est mesuré par une réaction lumineuse (Summers M et al ; 1995). Un réactif contenant des substrats luminogènes (un dérivé du luminol et un sel de peracide) et un agent de transfert d'électrons est ajouté dans les puits. La HRP du conjugué lié catalyse l'oxydation du dérivé du luminol, produisant ainsi de la lumière. L'agent de transfert d'électrons (un acétanilide substitué) amplifie le signal lumineux émis et en prolonge l'émission. Les signaux lumineux sont lus par le système. La quantité de conjugué HRP lié est inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 présente.

- **Réactifs**

Contenu de la cartouche de réactifs

La cartouche de réactifs 1 VITROS Immunodiagnostic Products Vitamin B12 contient :

100 puits revêtus (streptavidine, bactérienne ; se liant à ≥ 3 ng de biotine/puits);

6,7 mL de facteur intrinsèque biotinylé (biotine-facteur intrinsèque, se liant à $\geq 1,05$ ng de B12/mL) dans un tampon contenant de la sérumalbumine humaine et un agent antimicrobien ;

6,7 mL de réactif conjugué (HRP-B12, ≥ 650 ng/mL) dans un tampon contenant de la sérumalbumine humaine et un agent antimicrobien.

La cartouche de réactifs 2 VITROS Immunodiagnostic Products Vitamin B12 contient :

100 puits non revêtus ;

6,2 mL de réactif de traitement d'échantillon (stabilisation) et un agent antimicrobien.

La cartouche de réactifs 3 VITROS Immunodiagnostic Products Vitamin B12/Folate contient :

11,7 mL de réactif de traitement d'échantillon (dénaturation) ;

15,6 mL de réactif de traitement d'échantillon (neutralisation) ;

Une carte de lot accessoire (à utiliser avec la cartouche de réactifs 3 ; jaune).

VI.. 5.2 DOSAGE DU FER SERIQUE

• Résumé et principe du dosage

Le taux de fer sérique diminue dans les cas d'apport ferrique alimentaire insuffisant, de saignement chronique, de malabsorption du fer, de libération insuffisante des réserves de fer (généralement observée lors d'inflammations), d'infection et de pathologies chroniques (Tietz NW., 1987). (*ANNEXE 3*).

• Principe de la méthode

Une goutte d'échantillon est déposée sur une plaque constituée d'un support en polyester recouvert d'un film analytique multicouche, puis répartie uniformément par la couche d'étalement dans les couches sous-jacentes. Le fer (sous forme d'ion ferrique) est extrait de la transferrine à pH acide pour migrer vers la couche réductrice dans laquelle l'acide ascorbique le réduit en ion ferreux.

L'ion ferreux est alors lié au colorant pour former un complexe coloré au niveau de la couche de réactif.

Après ajout de l'échantillon, la plaque est mise en incubation et la densité de réflexion mesurée au bout de 1 et 5 minutes. La différence de la densité de réflexion est proportionnelle à la concentration du fer présent dans l'échantillon.

Type de test et conditions d'exécution

Type de test	Système VITROS	Durée approximative d'incubation	Température	Longueur d'onde	Volume de la goutte d'échantillon
RT en 2 points	5600, 4600, 5,1 FS, 250/350, XT 7600, XT 3400	5 minutes	37 °C	600 nm	10 µL

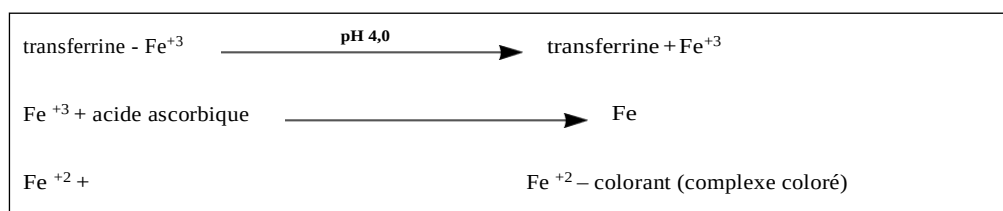


Schéma de la réaction

VI. 6 Caractéristiques nutritionnelles

L'évaluation nutritionnelle a été effectuée à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire (QFA) semi-quantitatif (Shatenstein et al., 2005) et un rappel des 24 heures. Le QFA, composé de 76 items, est utilisé pour évaluer l'apport alimentaire des 12 derniers mois. Normalement auto-administré, il a été adapté par les administratrices pour en obtenir des portions plus exactes et une liste d'aliments plus spécifiques lors de l'entrevue. Des photos d'aliments ont également servi de modèle pour ces fins. Des informations additionnelles sont obtenues sur les différents types d'huiles et de graisses utilisées pour la cuisson. Le QFA a permis de quantifier l'apport en fruits et légumes, produits laitiers, et viandes rouges en gramme. Les données récoltées du QFA et du rappel de 24 h ont d'abord été analysées par l'application Web NUTRIFIC (Université de Laval, version 1.1, 2010), qui permet d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, de l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments, à savoir :

- L'apport énergétique quotidien en kcal par jour;
- La consommation globale journalière de protéines;
- La consommation globale journalière de lipides; d'acides gras saturés, mono insaturés ou polyinsaturés et de cholestérol;
- La consommation globale journalière de glucides y compris les sucres simples et les sucres complexes;
- L'apport alimentaire en fibres alimentaires ;
- L'apport alimentaire en 20 vitamines ;
- L'apport alimentaire en 10 oligoéléments.

VI.7 Considérations éthiques

Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude. Les observations effectuées dans le cadre du projet de recherche, ainsi que les résultats obtenus demeurent strictement confidentiels. Les données sont identifiées par un code numérique, le nom n'apparaît sur aucun document et elles sont conservées sous clé. Il n'y a que les personnes responsables du projet qui ont accès aux données. Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations étaient rigoureusement respectées.

VI.8 Analyse statistique

Les données ont d'abord été vérifiées et représentées graphiquement à l'aide du logiciel Microsoft office Excel 2019. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel (IBM SPSS version 26).

Pour rapporter les résultats, nous avons utilisé une méthode d'analyse descriptive, calculant les moyennes et les écarts-types pour les données continues. L'estimation des moyennes est réalisée à un intervalle de confiance de 95 %. La comparaison entre deux groupes à l'aide du test de Student pour échantillons indépendants ou le Test U Mann Whitney. La comparaison entre plusieurs groupes est réalisée avec le test ANOVA 1 ou le test de Kruskal Wallis Nous avons cherché les éventuelles corrélations des différents oligo-éléments provenant de l'alimentation avec ces mêmes microéléments contenus dans le liquide folliculaire en utilisant la corrélation de Pearson ou la corrélation de Spearman. Les résultats sont présentés sous forme d'histogrammes, de secteurs et de tableaux. Ces tests statistiques ont été considérés comme significatifs si $p < 0,05$.

VII. Résultats de la première étude

VII.1. Description de notre population

Cette enquête a été menée afin de chercher les principaux facteurs de risques de l'infertilité féminine. Notre étude a porté sur une population constituée de **360** femmes recrutées au niveau de la maternité de Sidi Bel-Abbés et les cliniques privées. Dont l'âge moyen est de **(31,65 ± 6.93 ans)**, la taille moyenne des patientes **(163.52 ± 7.8 cm)**, la durée moyenne de l'infertilité est de **(12,42 ± 7,1 mois)**, l'âge du mariage moyen est de **(27,67 ± 6,67 ans)**, l'âge de ménarche moyenne est de **(12,81 ± 1,5ans)**, la durée des menstruations moyenne est de **(5,29 ± 1,1 j)**.

La moyenne d'âge dans notre étude été de **31,65 ± 6.93 ans**, compris entre 18 et 48 ans. L'indice de masse corporelle moyen été de **29,76 ± 4,85 Kg/m²**. En ce qui concerne l'âge de mariage moyen de 27,67 ± 6,67 ans, les patientes avaient un âge de mariage compris entre 18 et 46 ans.

Tableau 7: Caractéristiques démographiques des patientes

	Age de patiente	IMC	Age de mariage
Moyenne	31 ,65	29,76	27,67
Ecart type	6,93	4,85	6,67
Minimum	18	19,00	18
Maximum	48	40,40	46

VII.1.Répartition des patientes en fonction de l'âge

L'âge de nos patientes varie entre 18 et 48 ans, dont l'âge moyen était 31,65 ans ± 6.93. On constate une prédominance des femmes dont l'âge est compris entre 30 à 39 ans, soit 42,6% de notre population.

Les patientes âgées de 20 à 29 ans et celle âgées de plus de 40 ans représentent respectivement 36,5% et 18,3% des cas. Le nombre des cas diminue progressivement chez les femmes plus jeunes (2,6% pour la tranche d'âge moins de 20 ans) (**figure27**).

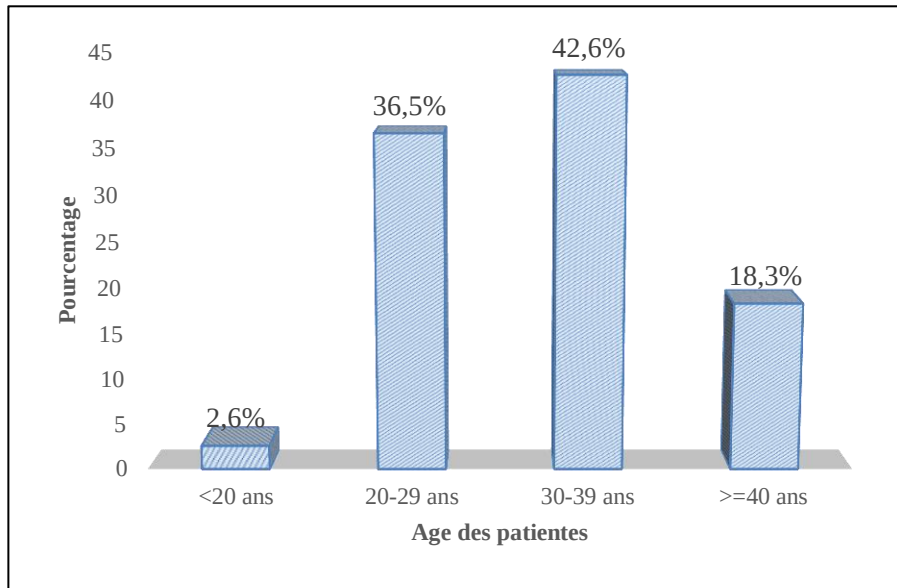


Figure 27: Répartition des patientes en fonction de l'âge

VII.A.2. Répartition des patientes selon l'IMC

Concernant l'Indice de la Masse Corporelle, l'étude statistique a révélé que 39,4% des patientes de notre étude avaient un surpoids et 46,4 étaient considérées comme obèses selon la définition de l'OMS. L'IMC moyen était de $29,76 \pm 4,85 \text{ Kg/m}^2$ (**figure 28**).

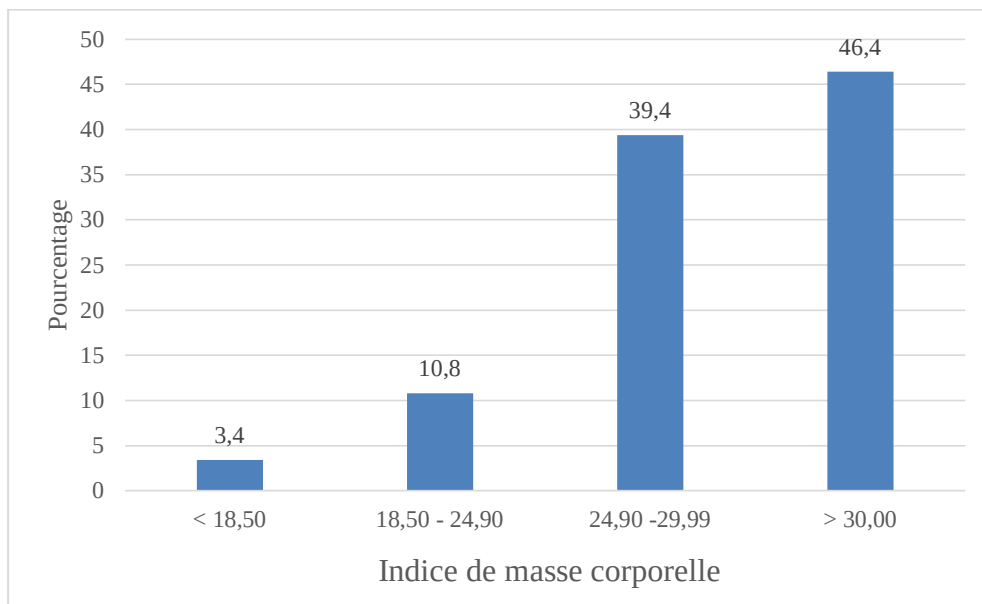


Figure28 : Répartition des patientes selon l'IMC

VII.A.3. Répartition des patientes selon le niveau d'étude

Dans notre étude, nous avons remarqué une prédominance des patientes qui ont un niveau d'instruction universitaire (39,3%), suivie par les patientes avec un niveau d'instruction secondaire (30,1%) et (20,5%) ont un niveau d'instruction moyen alors que (8,3%) de notre population ont un niveau d'instruction primaire. Juste (1,7%) des patientes n'ont aucun niveau d'instruction (**figure 29**).

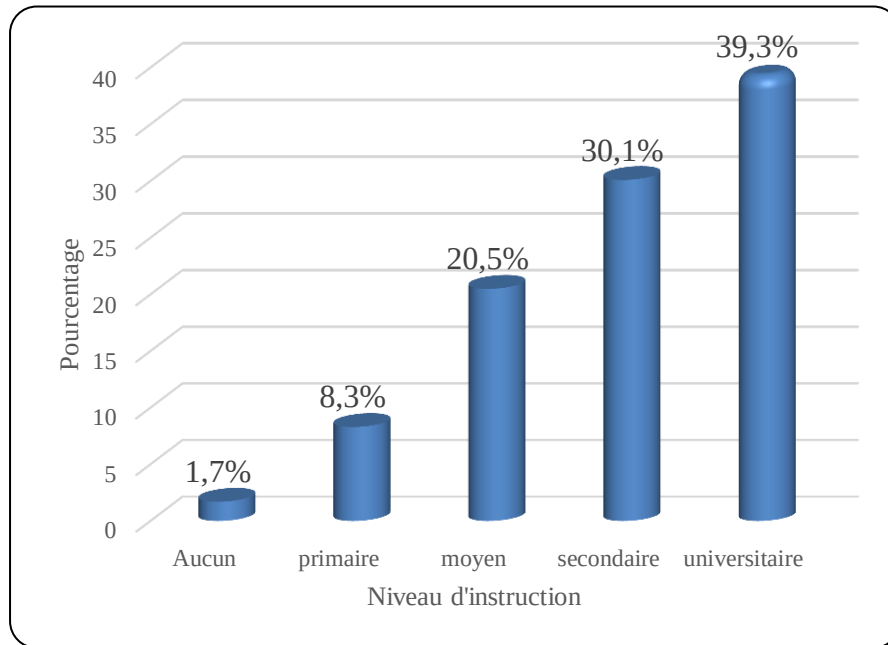


Figure29 : Répartition de patientes selon le niveau d'étude

VII.A.4. Répartition des patientes selon la profession

Les patientes sans profession sont prédominantes (67,5%) par rapport aux patientes qui ont une profession (32,5%) (**Figure 30**).

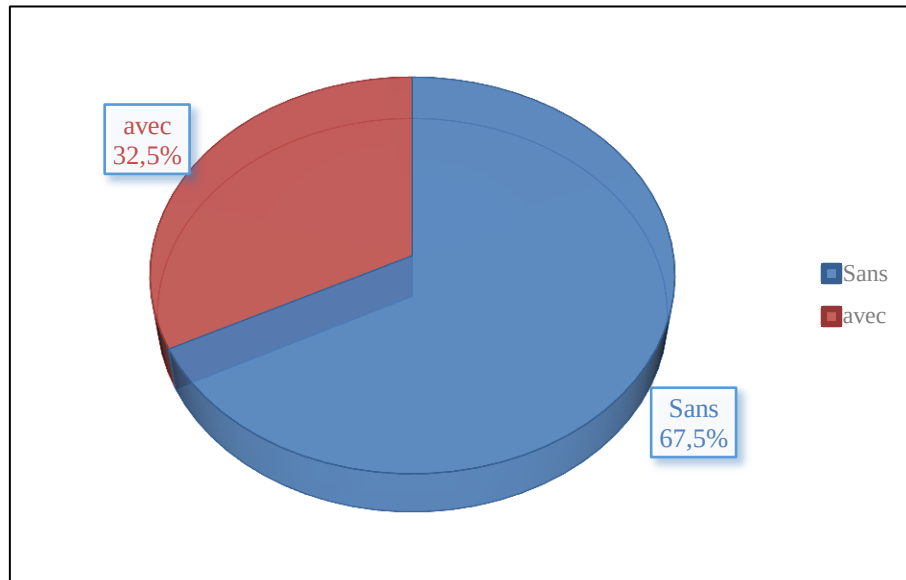


Figure 30 : Répartition des patientes selon la profession

VII.A.5. Répartition des patientes selon la résidence

La présente étude a montré que la majorité de nos patientes soit 63,2% résident dans des zones urbaines (**figure 31**). (38,6%) patientes résident près des usines alors que 61,4% des c patientes habitent à côté de terrains agricoles. (**Figure32**)

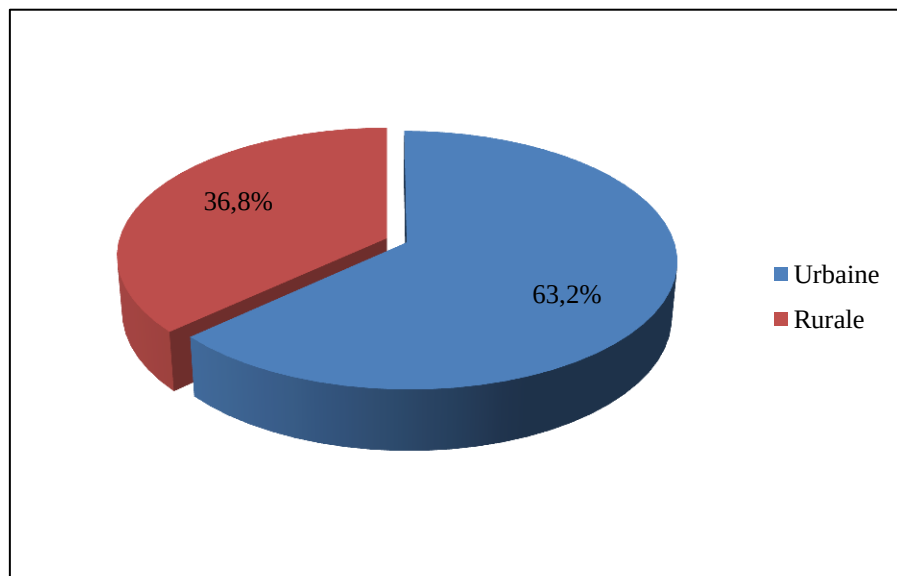


Figure 31: Répartition des patientes selon la résidence

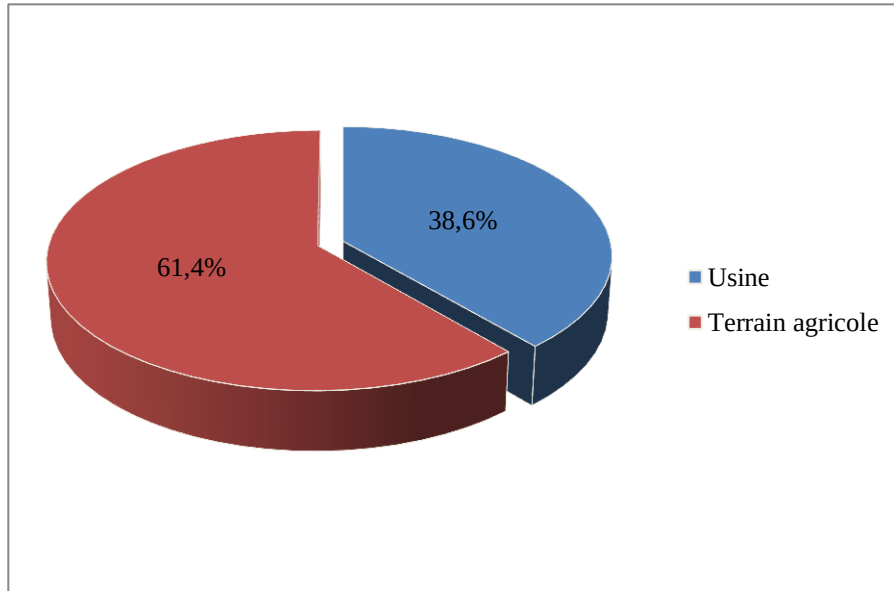


Figure 32: Répartition des patientes selon le lieu de résidence

VII.A.6. Répartition des patientes selon l'âge de mariage

L'âge de mariage de notre population était entre 18 et 46 ans, dont l'âge de mariage moyen était $27,67 \pm 6,67$ ans.

D'après les résultats de cette étude, nous avons noté que les femmes qui ont un âge de mariage entre 20 et 30 ans sont les plus représentées avec un pourcentage de 59,4%, suivie par les femmes qui ont un âge de mariage de plus de 30 ans soit (32,3%) et le pourcentage le plus faible (8,3%) était chez les femmes plus jeunes (moins de 20 ans) (**Figure33**).

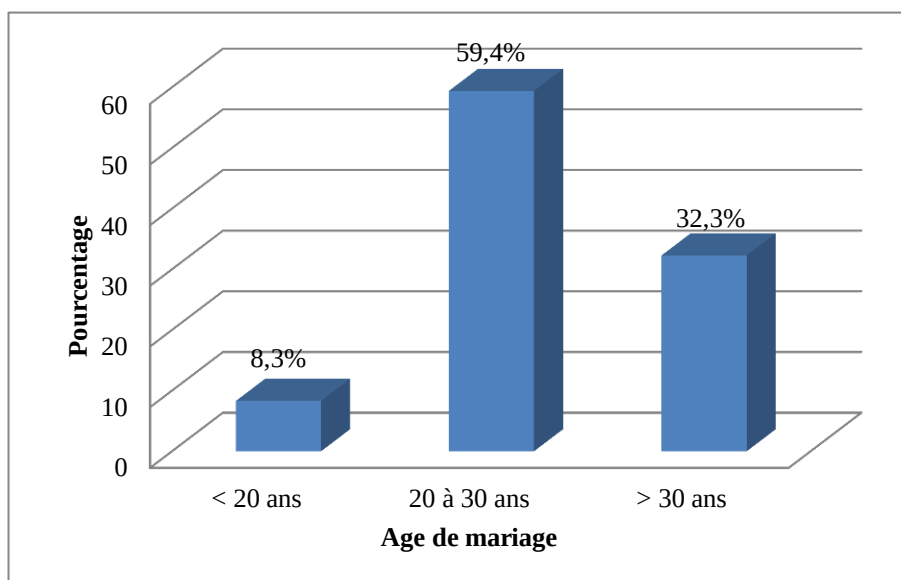


Figure33: Répartition des patientes selon l'âge de mariage

VII.A.7. Répartition des patientes selon le type d'infertilité

Dans notre population les résultats ont montré que l'infertilité primaire est prédominante avec un pourcentage de 84,2% par rapport l'infertilité secondaire (15,8%) (**Figure 34**).

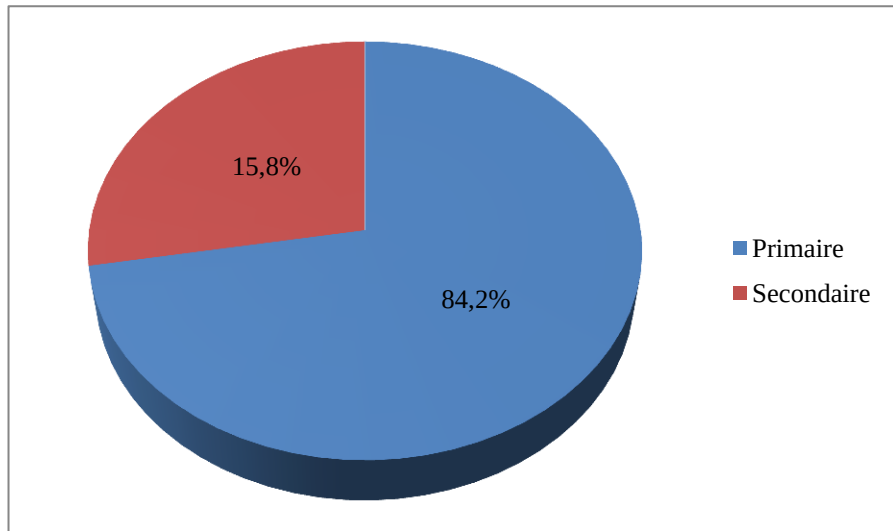


Figure 34: Répartition des patientes selon le type d'infertilité.

VII.A.8. Répartition des patientes selon les causes d'infertilité

En ce qui concerne les causes d'infertilité, nous avons noté que 26,1% des patientes avaient une infertilité causée par les ovaires polykystiques. Suivi par les patientes qui présentent une infertilité de cause inconnue (25,2%). 11,8% des cas l'infertilité s'expriment par la présence de fibromes ; 10,1% des patientes souffrant d'infertilité de causes infectieuses. Chez 10,5% la cause d'infertilité était liée à l'âge avancé des patientes.

Les autres causes que nous avons notées avec un pourcentage diminué étaient les troubles de l'ovulation et les problèmes dans les trompes de Fallope respectivement 6,9% et 4,9%. (**Figure 35**)

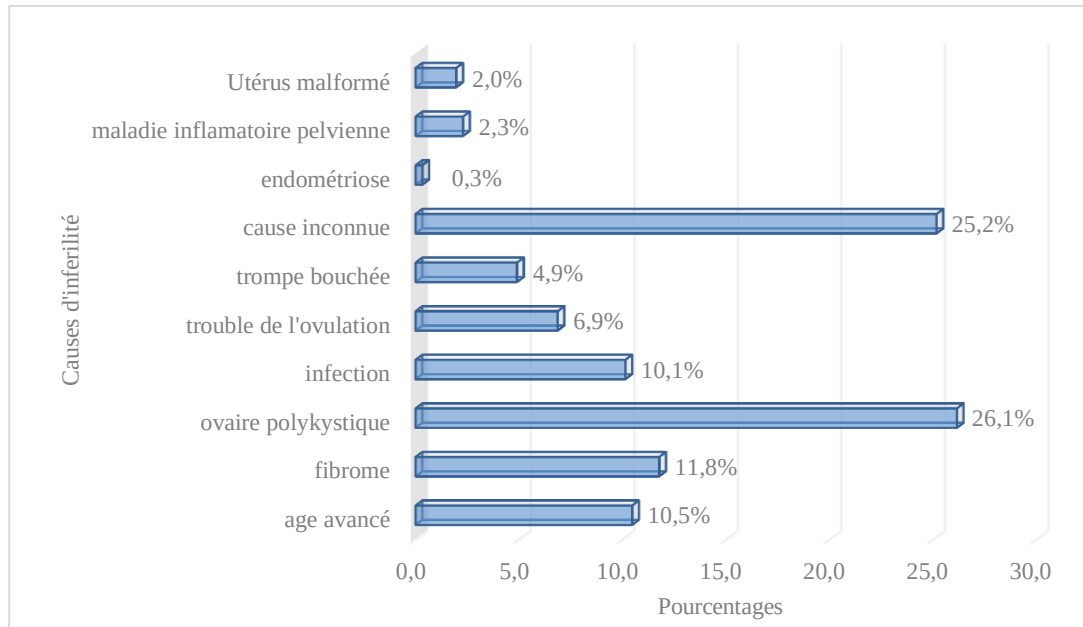


Figure 35: Répartition des patientes selon les causes d'infertilité.

VII.A.9. Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité

Notre étude a révélé que la majorité des femmes soit 45,1% avaient une durée d'infertilité plus de 5ans, suivie de 33,8% des femmes avec une durée d'infertilité entre 2 à 4 ans. Le faible pourcentage 21,1% était chez les femmes avec des périodes d'infertilité moins de 2 ans(**Figure36**).

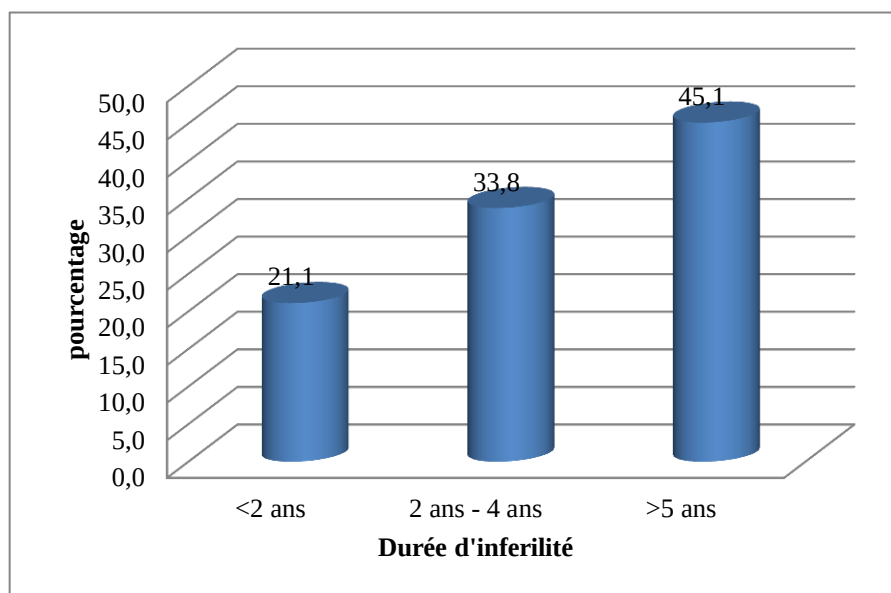


Figure36: Répartition des patientes selon la durée d'infertilité.

VII.A.10. Distribution des patientes selon les tests d'infertilité réalisés

Les résultats montrent que les tests hormonaux ont été réalisés chez 31,3% des patientes, suivie par 21,6% des femmes qui ont fait la coelioscopie. Les autres femmes qui ont fait l'hystérosalpingogram (HSG) le test post coïtal, l'hystérocopie représentent respectivement 13,6%, 12,5% et 11,4% des cas (**Figure37**).

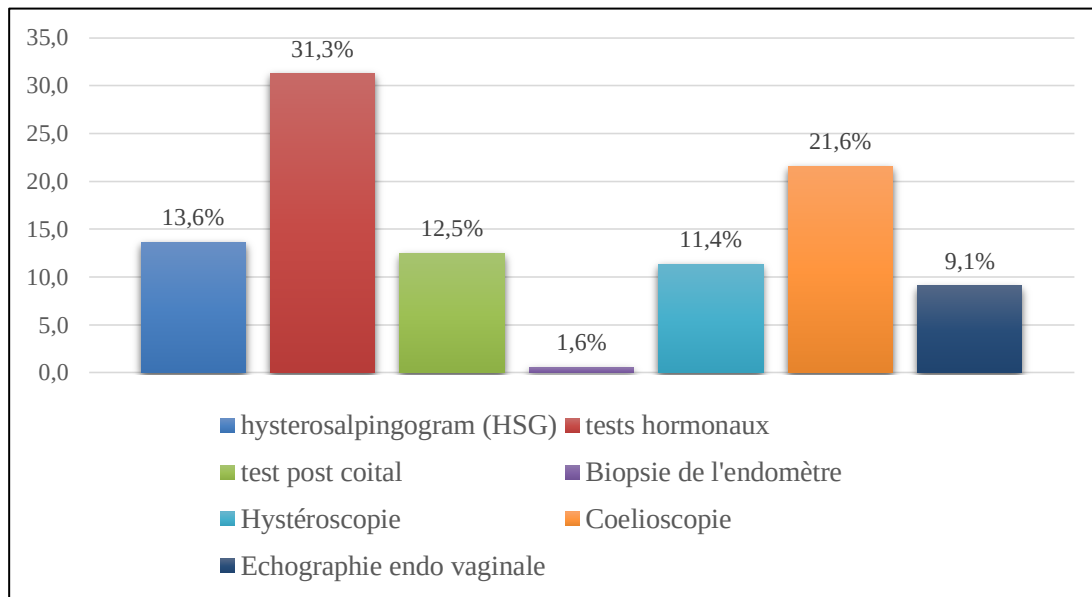


Figure 37: Distribution des patientes selon les tests d'infertilité réalisés

VII.A.11. Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel

En ce qui concerne le déroulement de cycle menstruel, nous avons trouvé 61,9% ont un cycle régulier, alors que le reste soit 38,1% ont un cycle irrégulier (**figure38**). Les résultats de notre étude révèlent que 63,7% des patientes ont des douleurs de menstruation et 36,3 % patientes n'ont pas des douleurs (**Figure 39**).

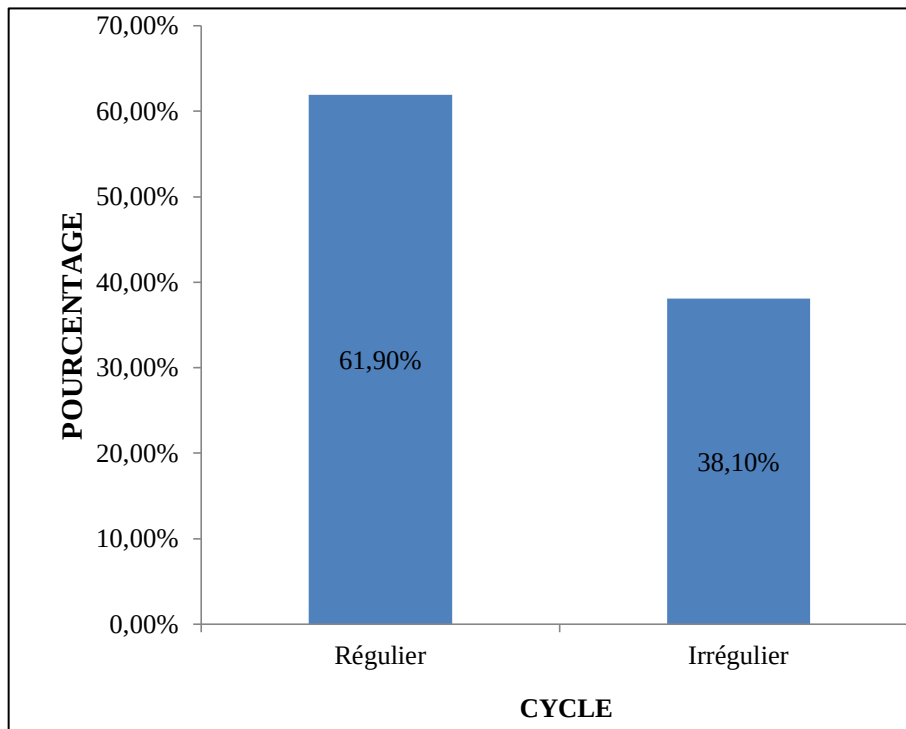


Figure 38: Répartition des patientes selon le déroulement de cycle

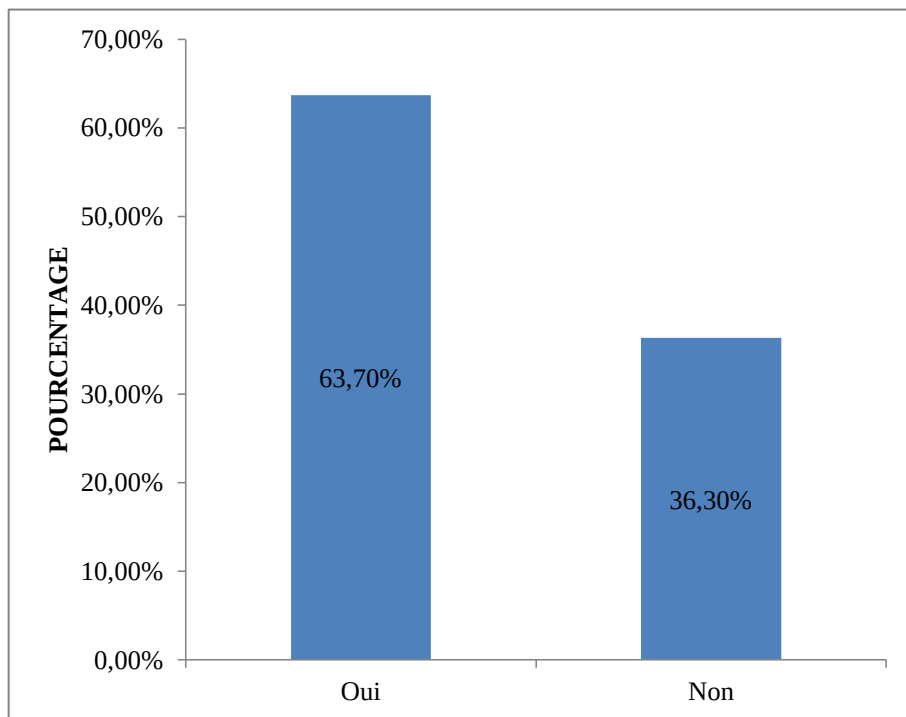


Figure 39: Répartition des patientes selon les douleurs du cycle

VII.A.12. Répartition des patientes selon l'utilisation de contraception

Les résultats montrent que le plus grand nombre des femmes 62,7% n'avaient pas utilisé de contraception, alors que 37,3% de patientes avaient utilisé ces médicaments (**figure 40**). Concernant la durée d'utilisation des contraceptifs, l'étude révèle que 42,6% des patientes avaient utilisé des moyens contraceptifs avec une durée de plus de 4 ans, suivie par 38,3% des femmes qui les avaient utilisés pendant une durée entre 2 à 3 ans. Alors que reste soit 19,1% les avaient utilisés pendant une durée de moins de 2ans (**figure 41**).

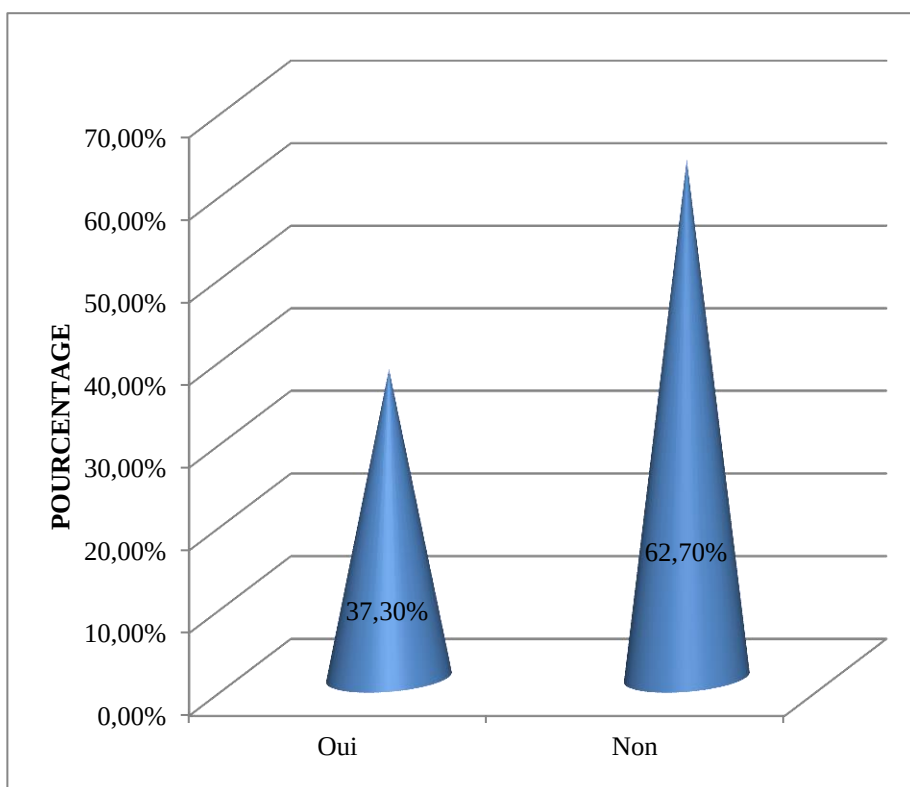


Figure 40: Répartition des patientes selon l'utilisation de contraception

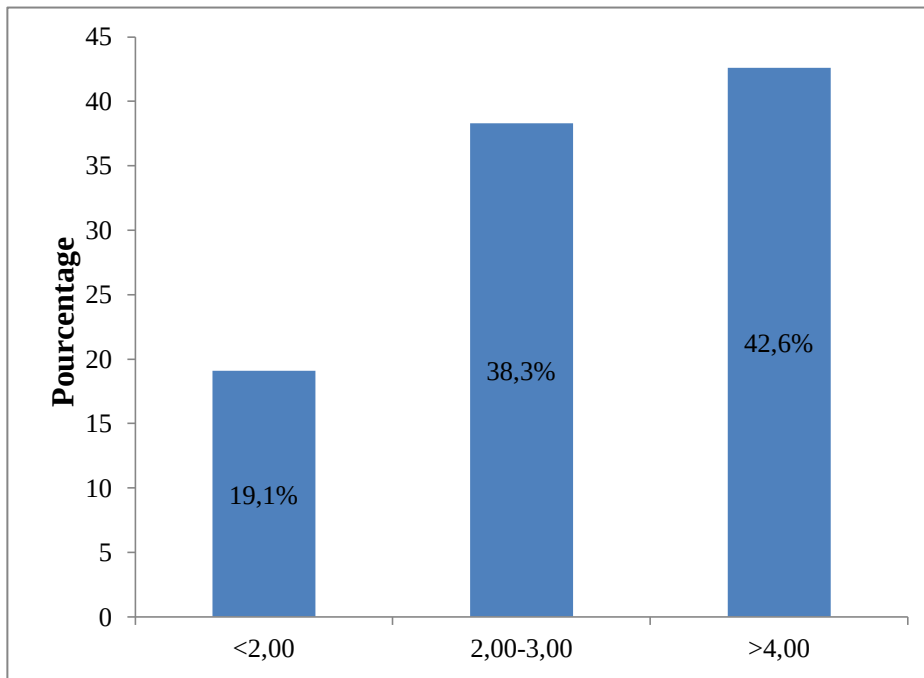


Figure 41: Répartition des patientes selon la durée d'utilisation des contraceptifs

VII.A.13. Répartition des patientes selon les maladies et complications

Cette étude a mis en évidence la présence de certaines maladies notamment les ovaires polykystiques qui était le plus retrouvé avec un pourcentage de 29,5%, les problèmes thyroïdiens étaient présents avec un pourcentage de 24,4% et le diabète représente 13,5% des cas (**Figure 42**).

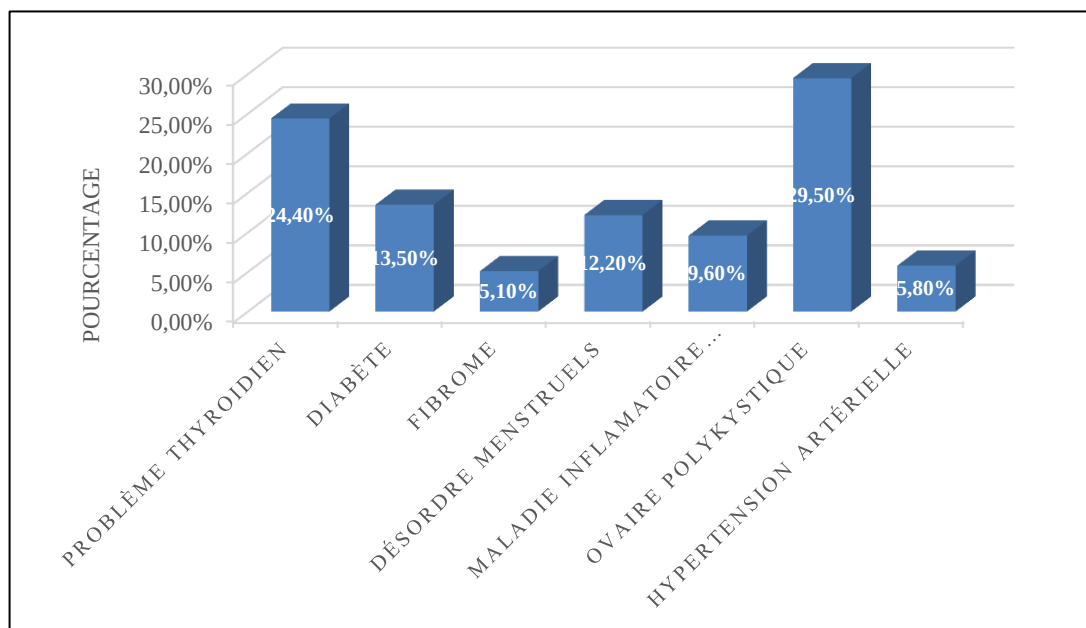


Figure 42: Répartition des patientes selon les maladies et complications.

VII.A.14. Répartition des patientes selon la présence de stress

Nous avons remarqué dans cette étude que la majorité des femmes soit 73,4% souffrent de problème stress, par rapport au reste 26,6% (**figure 43**).

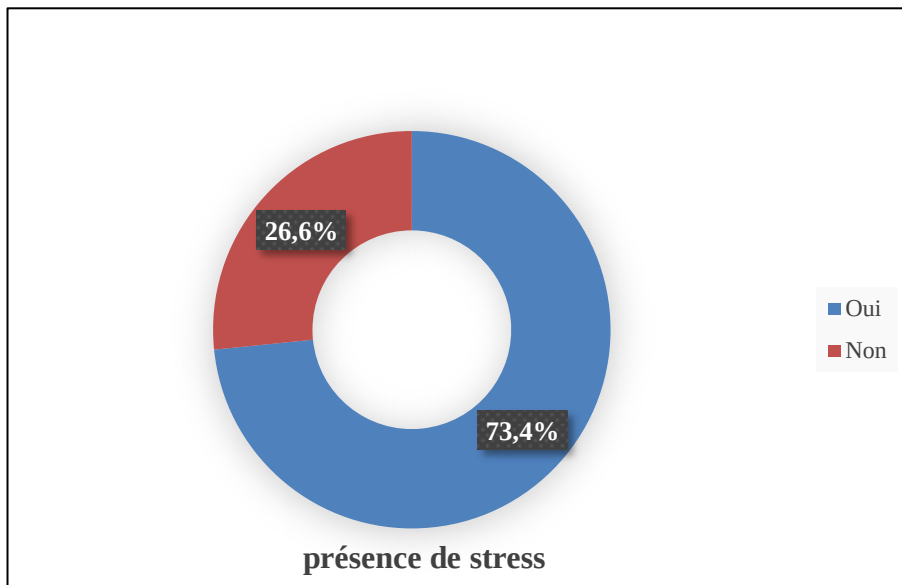


Figure 43: Répartition des patientes selon la présence de stress

VII.A.15. Répartition des patientes selon l'intervention chirurgicale

Notre étude révèle que 72,22% des patientes n'ont pas subi une intervention chirurgicale, alors que le reste (soit 27,78%) ont en subi (**figure44**).

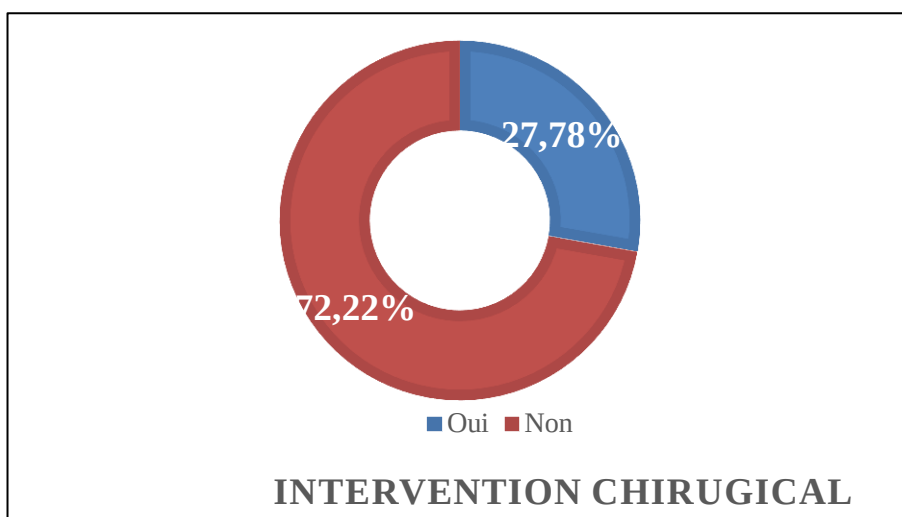


Figure44: Répartition des patientes selon l'intervention chirurgicale

VII.A.16.Répartition des patientes selon l'exposition au tabagisme

Les résultats de notre enquête montrent que 46% des femmes sont exposées aux tabagismes passifs tandis que les autres 54% ne sont pas exposées (**Figure45**).

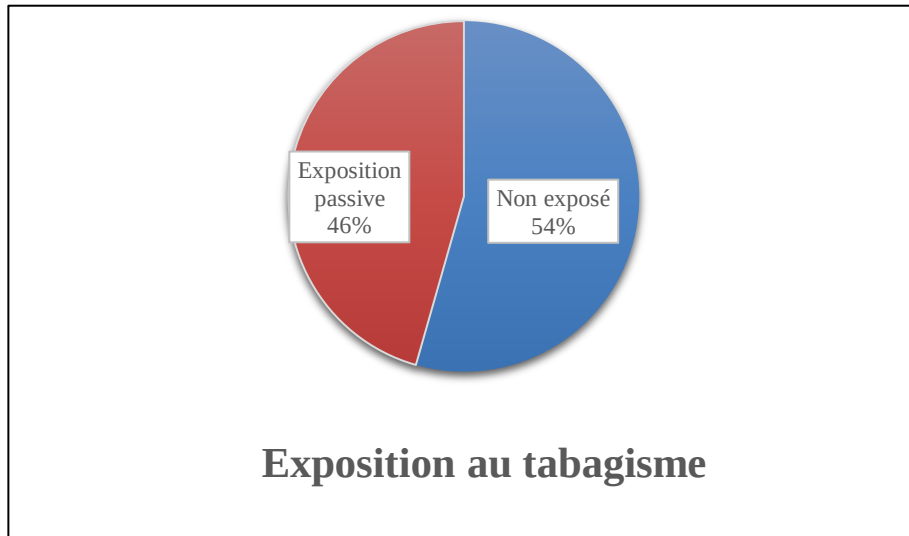


Figure45: Répartition des patientes selon l'exposition au tabagisme

VII.A.17.Distribution des patients en fonction des niveaux des hormones

VI.I.A.17.1.Répartition des patientes en fonction du profil hormonal

L'étude du profil hormonal des patientes dévoile que la majorité des femmes souffrant d'infertilité avaient un bilan hormonal dans les normes.

Certaines patientes soit 19.4% avaient un niveau de FSH inférieur par rapport aux normes. Le taux de T3 était inférieur chez (34.4%) et la LH est inférieur chez (6.9%).

Par contre nous avons constaté que (42.8 %) nos patientes avaient un niveau de prolactine plus élevé que les normes. La testostérone et LH étaient supérieures aux normes chez (34.3% et 18.6%) respectivement et la TSH était plus élevée chez (28.9%) (**Tableau 8**).

Tableau 8: distribution des patientes en fonction des niveaux des hormones

Hormones	N	moyenne $\pm$ ecart type	Niveau bas	Niveau Normal	Niveau augmenté	reference
FSH (mIU/ml)	360	8,54 $\pm$ 5.4	70(19.4%)	272(75.6%)	18(5%)	4,7-21,5mIU/ml
LH(IU/L)	360	8,40 $\pm$ 5,7	25(6.9%)	268(74.4%)	67(18.6%)	2,4-12,5 IU/L
Progesterone(ng/mL)	360	11,3 $\pm$ 9,7	74(20.6%)	261(72.5%)	25(6.9%)	2-25ng/mL
Prolactin(ng/ml)	360	25,6 $\pm$ 19,1	6(1.7%)	200(55.6%)	154(42.8%)	4-23ng/ml
TSH(μU/mL)	360	3,2 $\pm$ 2,4	21(5.8%)	235(65.3%)	104(28.9%)	0,4-4,2 μ U/mL
Estradiol (pg/mL)	360	51,3 $\pm$ 47,7	69(19.2%)	283(78.6%)	8(2.2%)	12-166 pg/mL
AMH (pmol/l)	35	18,9 $\pm$ 18,3	(60%)	(20%)	(20%)	21-40pmol/l
Testosterone (ng/ml)	35	2,09 $\pm$ 3,3	0(0%)	23(65.7%)	(34.3%)	0,11-1,20ng/ml
FT3 (pg/mL)	122	2,9 $\pm$ 1,1	42(34.4%)	68(55.7%)	12(9.8%)	2,30-4,20 pg/mL
FT4 (ng/dL)	124	1,4 $\pm$ 1,2	33(26.6%)	63(17.5%)	28(22.6%)	1-1,60 ng/Dl

VII.A.17.2.Association du profil hormonal avec l'infertilité

VI.I.A.17.2.a. Relation du profil hormonal avec l'âge des patientes

La relation entre les différentes hormones étudiées et l'âge des patientes est décrite dans le (**Tableau 9**). Une corrélation négatif et significative a été notée pour le taux d'AMH entre ces deux paramètres ($P=0.026$), on constate une diminution des niveaux de AMH avec l'augmentation de l'âge des patientes, la différence entre les deux catégories d'âge extrême (<20 et >40) était très élevé avec des niveau moyen d'AMH respectivement de $36,86\pm 8,27$ pmol/l et $3,34\pm 2,21$ pmol/l),(**Figure46**).

Tableau 9 : Distribution des patientes en fonction de la relation entre leur profil hormonal et l'âge

Âges des patientes	Moyenne ± écart type	P
FSH(mIU/ml)		
21 – 30	5,69±1,90	0.083
31 - 40	6,54±2,60	
>40	15,24±8,83	
LH(IU/L)		
21 – 30	8.13±6,12	0.659
31 - 40	8,05±4,17	
>40	8,81±1,19	
Prolactine (ng/ml)		
21 – 30	19,57±9,94	0.550
31 - 40	34,58±8,37	
>40	27,22±3,02	
Estradiol (pg/ml)		
21 – 30	56,38±6,52	0.384
31 - 40	48,40±5,03	
>40	88,67±7,68	
TSH(µU/mL)		
21 – 30	3,31±2,41	0.691
31 - 40	2,57±1,49	
>40	2,56±2,27	
AMH(pmol/l)		
<= 20	36,86±8,27	0,026 S
21 - 30	27,91±2,43	
31 - 40	22,14±6.79	
>40	3,34±2,21	
FT4(ng/dL)		
21 – 30	12,01±6,33	0,695
31 - 40	9,16±7,53	
>40	7,25±8,56	
FT3(pg/mL)		
21 – 30	2,32±2,05	0,730
31 - 40	3,20±1,56	
>40	2,66±1,72	

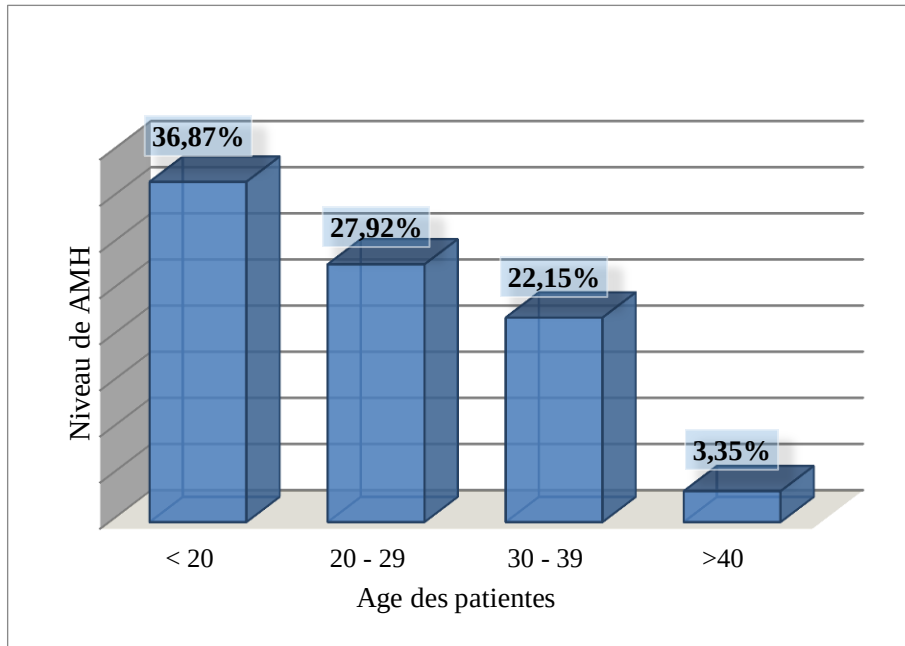


Figure46: distribution des patientes en fonction des niveaux d'AMH

VII.A.17.2.b. Relation du profil hormonal des patientes avec la durée d'infertilité

En analysant la relation entre les différentes hormones étudiées et la durée d'infertilité, une seule corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre les niveaux d'Estradiol et la durée d'infertilité ($P=0,034$), c'était les patientes avec une durée d'infertilité entre 2 à 4 ans qui avaient les niveaux les plus élevés ($111 \pm 58,81 \text{ pg/ml}$) (**Tableau 10**).

Pour le reste des hormones étudiées aucune relation statistiquement significative n'a été observée.

Tableau 10 : Distribution des patientes en fonction de la relation entre leur profil hormonal et la durée d'infertilité

Durée d'infertilité	Moyenne ± écart type	P
FSH(mlU/ml)		
<=2 ans	19,10±6,23	0.100
2 ans-4 ans	8,42±7,51	
>4ans	6,95±4,58	
LH(IU/L)		
<=2 ans	7.51±2,49	0.679
2 ans-4 ans	9,73±1,25	
>4ans	7,25±4,78	
Prolactine (ng/ml)		
<=2 ans	23,57±3,94	0.685
2 ans-4 ans	24,28±19,63	
>4ans	34,55±5,25	
Estradiol (pg/ml)		
<=2 ans	33,72±3,28	0.034 S
2 ans-4 ans	111±58,81	
>4ans	44,25±27,40	
TSH(μU/mL)		
<=2 ans	1,51±0,46	0.214
2 ans-4 ans	3,19±2,89	
>4ans	2,43±1,48	
AMH(pmol/l)		
<=2 ans	0,80±0,28	0,779
2 ans-4 ans	19,12±3,62	
>4ans	21,09±37.33	
FT4(ng/dL)		
<=2 ans	13,31±4,33	0,482
2 ans-4 ans	8,86±6,18	
>4ans	10,46±7,41	
FT3(pg/mL)		
<=2 ans	2,13±1,00	0,779
2 ans-4 ans	3,21±1,71	
>4ans	2,76±1,87	

VII.A.17.2.c. Relation du profil hormonal des patientes avec leur indice de masse corporelle

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée entre le profil hormonal et l'IMC des patientes, et cela pour la majorité des hormones.

Pour la FT3 on a noté une diminution avec l'augmentation de l'IMC, pour les patientes obèses les niveaux étaient de $2,88 \pm 1,11$ alors qu'il était de $3,33 \pm 0,82$ pour les patientes avec poids normale (**Tableau 11**).

BMI \ Hormone	$\leq 18,5$	18,5-24,9	25-30	> 30	P
FSH	$7,08 \pm 0,4$	$9,0 \pm 5,5$	$8,92 \pm 5,69$	$8,10 \pm 5,12$	0,50
LH	$14,0 \pm 4,6$	$8,30 \pm 5,04$	$8,35 \pm 5,42$	$8,40 \pm 5,53$	0,54
Progesterone	$19,9 \pm 5,06$	$9,61 \pm 9,8$	$11,87 \pm 8,96$	$11,33 \pm 8,91$	0,25
Prolactine	$14,21 \pm 4,64$	$24,44 \pm 8,15$	$24,05 \pm 8,97$	$27,50 \pm 9,50$	0,32
TSH	$3,40 \pm 3,08$	$2,80 \pm 2,17$	$3,33 \pm 2,54$	$3,23 \pm 2,64$	0,64
Œstradiol	$8,50 \pm 1,60$	$51,03 \pm 4,92$	$55,37 \pm 4,04$	$48,63 \pm 4,04$	0,36
AMH		$10,78 \pm 8,25$	$24,04 \pm$	$37,25 \pm 3,78$	0,26
Testosterone	0,75	$2,47 \pm 1,21$	$2,17 \pm 1,91$	$1,98 \pm 1,16$	0,67
FT3		$3,33 \pm 0,82$	$3,03 \pm 1,27$	$2,88 \pm 1,11$	0,47
FT4		$1,23 \pm 0,26$	$1,42 \pm 1,11$	$1,56 \pm 1,47$	0,67

Tableau 11: Distribution des patientes selon le niveau hormonal et l'indice de masse corporelle

VII.A.17.2.d. Relation entre le profil hormonal et le type d'infertilité

Concernant les niveaux des hormones des patientes infertiles et leur type d'infertilité, aucune différence statistique n'a été déterminée (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Distribution des patientes selon le niveau d'hormone et le type d'infertilité

Hormone	Type d'infertilité		P
	Primaire	Secondaire	
FSH (mIU/ml)	10,15±3,12	6,61±2,3.33	,432
LH (IU/L)	8,33±7,71	7,69±5,09	,821
Estradiol (pg/ml)	73,54±58,74	48,32±22,09	,377
Prolactine (ng/ml)	26,78±21,49	36,39±70,53	,494
TSH (μU/mL)	2,89±2,36	2,34±1,26	,515
T3 (pg/mL)	3,33±1,66	1,84±1,27	,108
T4 (ng/dL)	11,58±6,15	5,39±7,44	,180
AMH (pmol/l)	11,18±15,91	22,58±39,31	,325

VII.A.18.Corrélation entre le niveau d'AMH et différents Paramètres

VI.I.A.18.1. Corrélacion entre l'âge des patientes et les niveaux d'AMH

Les résultats de l'étude ont permis de mettre en évidence une corrélation négative et statistiquement significative entre l'âge des patientes et les niveaux d'AMH ($R = -0.60$, $P < 0.01$), des niveaux d'AMH réduits sont ainsi retrouvés chez les patientes les plus âgées (**Figure 47**).

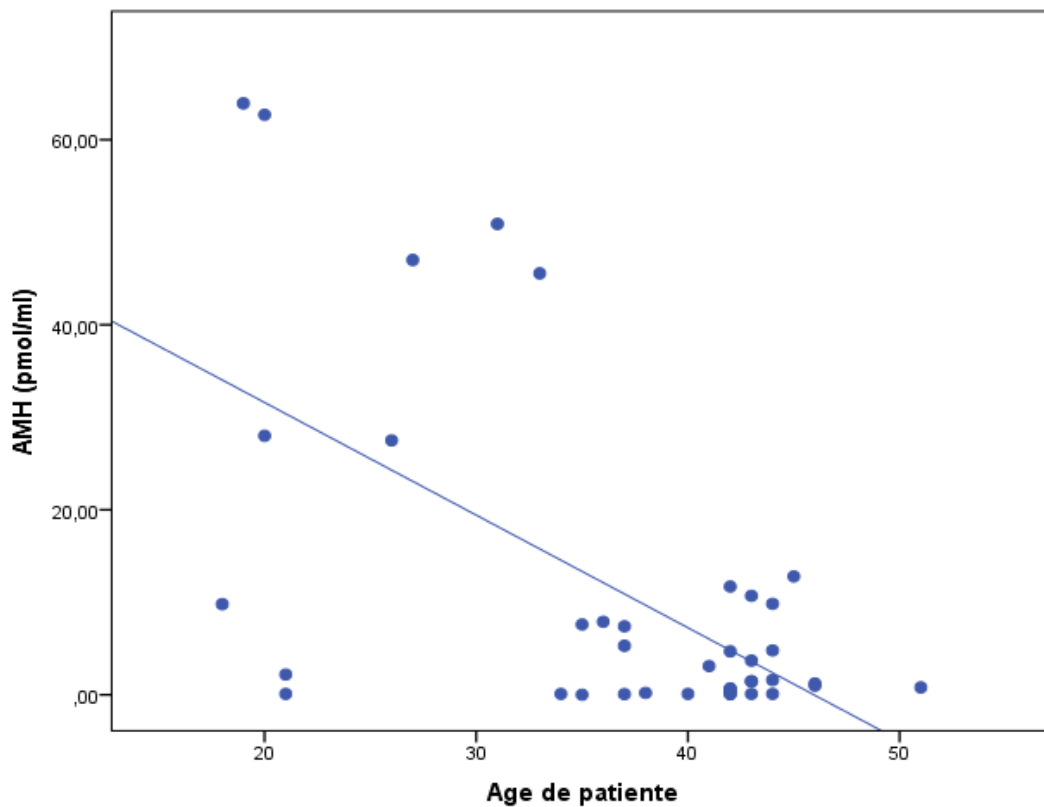


Figure47: corrélation entre l'âge des patientes et les niveaux d'AMH

VII.A.18.2. Relation du niveau d'AMH avec la régularité du cycle menstruelle

L'analyse de l'impact des niveaux d'AMH sur la régularité du cycle menstruelle n'as pas mis en évidence une relation statistiquement significative entre les deux paramètres ($P=0.293$), bien que les niveaux de cette hormone sont plus élevé chez les patientes avec cycle irrégulier comparés à celle avec cycle régulier (28,8pmol/l et 13,6 pmol/l) respectivement (**Figure48**).

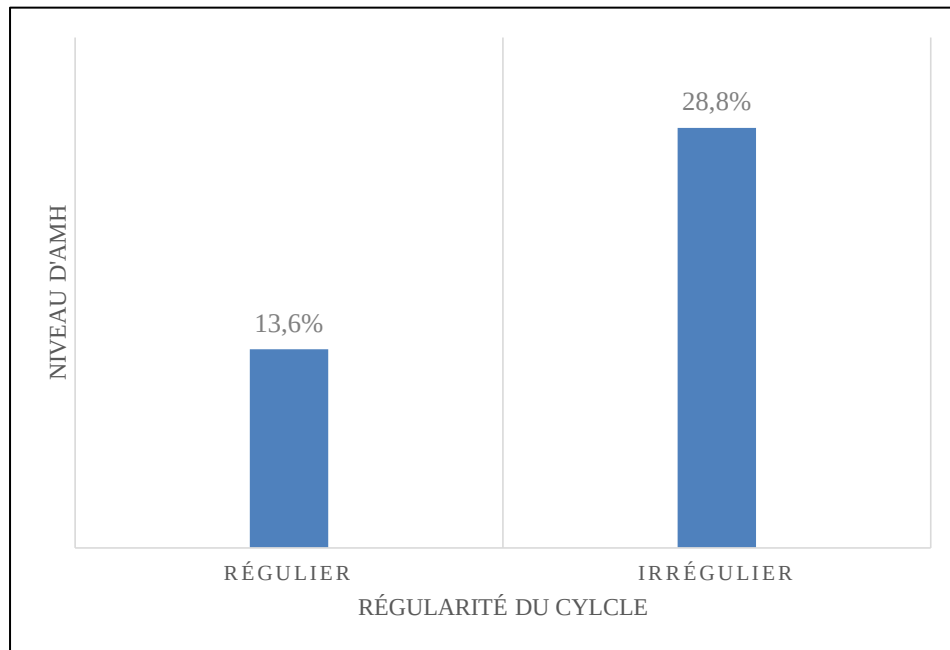


Figure48: Relation entre le niveau d'AMH et la régularité du cycle

VII.A.18.3.Corrélation entre L'indice de masse corporelle et les niveaux d'AMH

Il ne semble pas exister une forte corrélation entre l'IMC des patientes et leurs niveau d'AMH ($R = -0.136$, $P = 0.578$), d'après les résultats retrouvés dans notre étude l'IMC n'affecte pas l'Hormone Anti-Müllérienne (**Figure 49**).

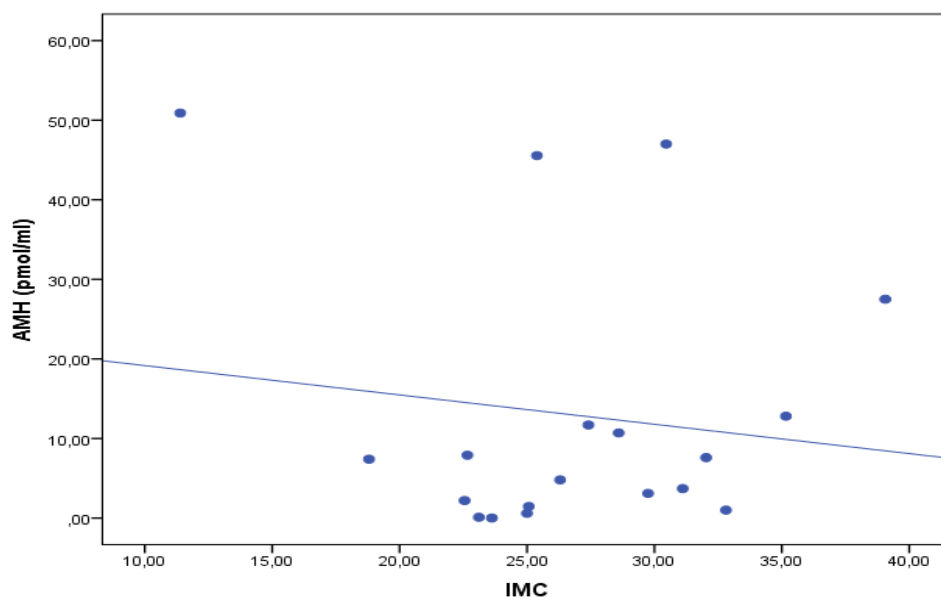


Figure49: corrélation du niveau d'AMH avec l'indice de masse corporelle

VII.A.18.4.Corrélation entre la durée d'infertilité et les niveaux d'AMH

Les résultats ont montré l'absence de corrélation entre le niveau d'AMH et la durée d'infertilité ($R = -0.164$ et $P = 0.547$) de notre population, les niveaux d'AMH sont pratiquement similaires pour les différentes durées d'infertilité (**Figure50**).

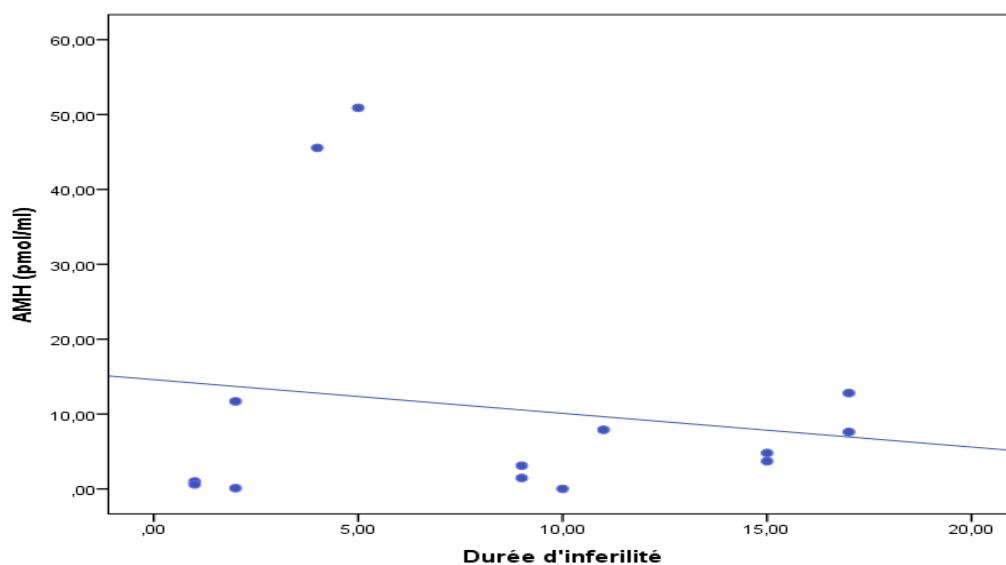


Figure 50: corrélation du niveau d'AMH avec la durée d'infertilité (en mois).

VII.A.18.5. Relation du niveau d'AMH avec l'utilisation de contraceptive

L'utilisation de contraceptive n'influe pas sur les niveaux d'AMH dans l'échantillon étudié. Les niveaux de cette hormone sont similaires pour les patientes utilisant des contraceptives et les autres qui n'utilisent pas (18,5 pmol/l et 18,0 pmol/l) respectivement, cette différence de moyenne n'était pas statistiquement significative ($P = 0.791$) (**Figure 51**).

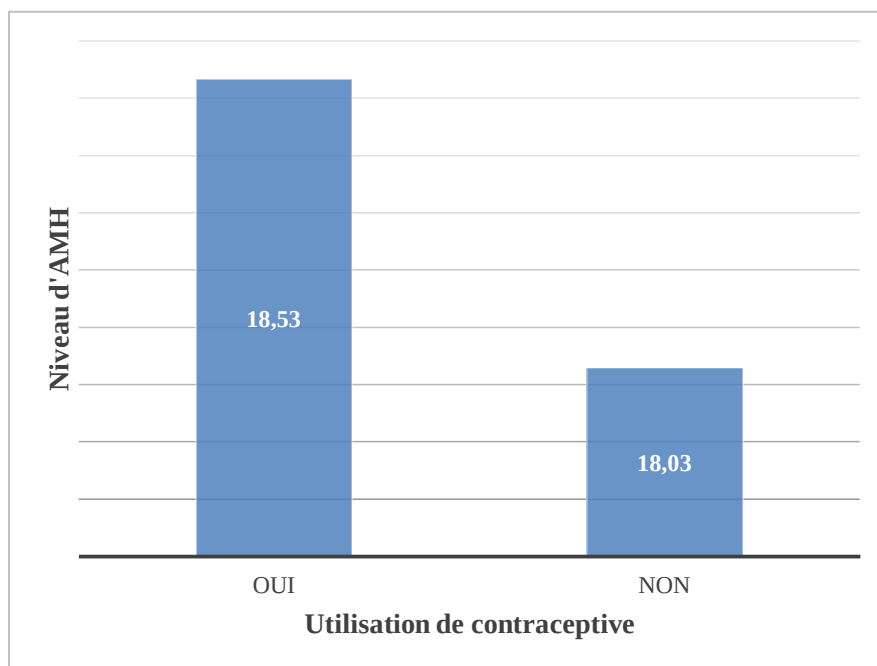


Figure 51: distribution des patientes en fonction des niveaux d'AMH et l'utilisation de contraceptive

Discussion de la première étude (l'enquête épidémiologique n= 360)

La reproduction humaine étant une reproduction sexuée, la notion de fertilité prend sens uniquement en présence d'une femme et d'un homme : l'unité d'observation est le couple.

Les publications récentes mettent en évidence l'impact des facteurs féminins sur la fertilité et qui posent un problème de prise en charge car leurs effets restent inexpliqués dans la majorité des cas.

Il est largement admis que, pendant les vingt dernières années, l'âge moyen de grossesse et d'accouchement est en augmentation, cela a aussi une relation avec le fait que les femmes retardent leur mariage, et ceci est un facteur clé pour la survenue d'une infertilité. Comme l'âge du mariage augmente l'âge de la grossesse et de l'accouchement sera aussi augmenté ainsi la capacité de reproduction diminue, l'ovaire devient moins efficace, la fréquence des rapports sexuels est diminuée et les possibilités de survenues d'anomalies chromosomiques et fausse couche augmentent (Gnoth et *al.*, 2005 ; Baird et *al.*, 2005).

La fertilité de la femme diminue clairement avec l'âge, elle diminue progressivement des 30 ans, surtout entre 35 et 40 ans et devient presque nulle à 45 ans.

Les résultats de la présente étude ont montré qu'une forte proportion de femmes souffrant d'infertilité est âgée entre 30 et 39 ans (42.6%). Nos résultats sont comparables à ceux des études faites par Brunoimthurn et *al* en 2008 et Boudhraa et *al* en 2014; alors qu'elles discordent l'étude de Roupa et *al* en 2009.

Le principal facteur des consultations semble d'être l'augmentation de l'âge des femmes au moment du désir de grossesse qui est un facteur de risque important d'infertilité

(**Brazakowski et al., 2009 ; Dechan et al., 2009**). La raison de ce déclin est simple à expliquer. Une femme naît avec un capital d'ovules et avec le temps, ce capital diminue et ceux qui restent subissent un vieillissement programmé avec le reste du corps.

Les résultats de cette étude sont en accord avec des publications récentes (**Brunoimthurn et al., 2008 ; Boudhraa et al., 2014**). Lorsque l'âge biologique de la femme augmente, on observe une diminution de la qualité de l'endomètre utérin dans lequel doit se nider l'embryon, elle peut aussi résulter d'une insuffisance de sécrétion de la progestérone en phase lutéale et les ovocytes sont plus susceptibles de présenter des anomalies chromosomiques dans leur noyau fécondé, ce qui fait qu'il y a davantage d'embryons non-viables.

L'âge moyen de notre étude était **31,65 ± 6.93 ans**. Selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), l'âge moyen de la maternité en 1977 était de 26,5 ans, il est passé à 29,4 en 2001, pour atteindre finalement les 30 ans depuis fin 2010 (**INSEE, 2012**).

Aussi l'augmentation de l'âge de mariage diminue la fréquence des rapports sexuels et augmente les possibilités de survenus d'anomalies chromosomiques et fausses couches (**Gnoth et al., 2005 ; Braide et al., 2005**).

D'après l'étude de **Diana et al., 2013**, la relation entre le poids et la survenue d'une infertilité est liée à un dysfonctionnement ovulatoire, en plus la résistance à l'insuline peut augmenter, ce qui conduit à la production élevée de testostérone par les ovaires. Un phénomène qui peut encore empêcher l'ovulation normale (**Diana et Chavkin, 2013**).

Les résultats ont également montré que la majorité des femmes qui ont participé à l'étude avaient un niveau universitaire (39, 3%) et secondaire (30,1%) une interprétation possible est que les femmes qui ont un niveau scolaire élevé, sont en contact quotidien avec d'autres personnes, elles échangent des idées, et sont bien informées, ce qui leur permet de faire face à leur problème d'infertilité d'une manière plus claire et intelligente.

Les femmes sans emploi représentent la plus grande partie de notre population avec (67.5%). Ce qui ne concorde pas avec l'étude de Roup et *al.*, 2009 ou c'était les femmes avec un emploi que ça soit dans le secteur privé ou publique qui représentent le plus grand pourcentage, cela peut être expliqué que plus le niveau scolaire de la femme augmente plus elle a de chance d'être employée.

Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude est l'un des facteurs qui influe sur la fécondité. La présente étude a montré que la majorité des cas d'infertilité réside dans des zones urbaines (63.2%) ces femmes vivent étaient plus susceptibles de développer une infertilité par rapport à celles qui vivent dans les zones Rural. Nos résultats concorde avec l'étude de Samiha et *al.*, 2006. Alors que l'étude de William et Bernard faite en 1997 montre que la prévalence de l'infertilité dans les zones rurales été faible par rapport au zone urbaines (William et Bernard, 1997).

Les résultats de notre étude ont montré que la majorité des patientes résident dans les zones rurales sont à côté des terrains agricoles. Ce qui est similaire avec l'étude menée par **Greenlee et al., 2003** qui ont suggéré que les professions agricoles ou l'exposition aux pesticides peuvent entraver la fertilité (**Greenlee, Arbuckle et al., 2003**).

Notre étude a montré que ce sont les femmes qui ont un âge de ménarche ≤ 15 ans qui sont les plus représentées avec (94.26%). Nos résultats ne concorde par avec l'étude de Ralph et *al.*, 1999 ; Samiha et *al.*, 2006 où ce sont les femmes avec un âge de ménarche de > 15 ans qui représentent le grand pourcentage (**Ralph et al., 1999 ; Samiha et al., 2006**).

Selon la littérature, l'infertilité semble être un problème de santé multidimensionnel qui se produit non seulement en raison de problèmes de santé liés par exemple aux trompes de Fallope, les ovaires ou l'endomètre, mais il peut aussi être le résultat des choix imposés par la vie moderne, comme l'âge plus élevé du mariage, le stress...etc (Roupa et *al.*, 2009).

L'infertilité primaire est la plus retrouvés dans notre étude avec un pourcentage de (84,2%), et seulement (15,8%) d'infertilité secondaire. L'explication possible et l'âge élevé de mariage et le niveau d'éducation. Ces résultats concordent avec les résultats trouvés par **Samiha et al., 2006**).

Environ 26% des femmes de notre population étudier souffrent SOPK, caractérisé par la formation de kystes ovariennes. Ce trouble gynécologique possède une réelle influence sur le déroulement du cycle menstruel, au point d'occasionner des problèmes de fertilité importants.

Le SOPK provoque souvent une anovulation. Il se peut qu'une femme atteinte de ce trouble sécrète anormalement trop d'hormones mâles (androgènes) ou insuline, la LH est alors produite par l'hypophyse en quantité trop importante donc les ovaires sont stimulés de façon désordonnée (mauvaise ovulation). Ces résultats concordent avec ce qui est rapporté par littérature (**Franks, 1995**) qui a constaté que les femmes ayant des SOPK ont un risque accru d'avoir une infertilité. Autres résultats dans notre étude avec un grand pourcentage (25,2%) sont les causes inconnues.

Le test statistique a montré une différence non significative ($p=0.545$) entre l'âge et la régularité du cycle.

Dans la présente étude (38.10%) de l'infertilité est due à des troubles de menstruation, qui se produisent souvent à la suite de maladies métaboliques. Il est connu que l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique est affectée par les hormones de la glande thyroïde. La fonction accrue de la thyroïde est susceptible de causer des troubles du cycle menstruel, et une augmentation ou une diminution de l'activité sexuelle des femmes, tandis que la diminution de la fonction de la glande provoque une diminution de l'activité sexuelle, et / ou une augmentation du flux pendant la menstruation. Enfin, des changements dans le cycle menstruel peuvent se produire dans des conditions de stress. (Speroff et *al.*, 1999 ; Hart, 2003).

En ce qui concerne les causes de l'infertilité féminine, les principales causes retrouvées étaient les ovaires polykystiques, suivies des infertilités à causes inconnues, puis fibrome et infection. Les infections ont été retrouvées comme une cause importante d'infertilité dans l'étude de (Nathalie et *al.*, 2011).

Bien que l'étape la plus importante dans le traitement de l'infertilité est de rechercher la cause principale. Notre étude révèle que (25,2%) de cas d'infertilité n'avaient pas de cause précise. L'impossibilité de déterminer une cause évidente d'infertilité après un examen complet est définie comme une infertilité de «cause inconnue», et elle a été rapportée dans plusieurs autres études (Nathalie et *al.*, 2011).

Des résultats similaires ont été rapportés par (Roup et *al.*, 2009) qui ont montré que (24.5%) des femmes souffrant d'infertilité de cause inconnue. Pour le déficit ovarien **Roup et al. en 2009** a noté un taux bien plus faible (3.6%), alors que les problèmes des trompes ont été les plus retrouvés avec (27.4%).

L'infertilité liée au déficit ovarien, une condition où la libération de l'ovule est empêchée pour différentes raisons comme l'inflammation des ovaires, l'endométriose, ou le syndrome des ovaires polykystiques et les tumeurs, ont été retrouvés comme causes d'infertilité dans plusieurs études (Speroff et *al.*, 1999 ; Hart, 2003).

Donc, plusieurs maladies gynécologiques telles que l'endométriose, les ovaires polykystiques, et les fibromes utérin ont été signalés comme étant associés à l'infertilité ce qui est conforme à la présente étude. Nos résultats notent que (26.1%) de femmes souffrant d'infertilité avaient des ovaires polykystiques ; ce qui concorde avec ce qui est rapporté par la littérature. Mc Donald et *al.*, 1993 et Franks, 1995 ont constaté que les femmes ayant des ovaires polykystiques ont un risque accru d'infertilité.

Dans la présente étude, il existe une certaine association entre les antécédents d'opérations chirurgicales telles que l'exploration abdominale et la survenue d'infertilité. L'étude Regan et *al.*, 1990 ; Samiha et *al.*, 2006 montre que l'infertilité peut suivre l'appendicectomie ou autre chirurgie abdominale et cela provoque en moyenne une augmentation de 5 fois plus le risque de survenue d'une infertilité.

Dans notre étude (42.62%) des femmes infertiles avaient eu un gain de poids de plus de 5 Kg pendant une période de moins de 12 mois, plusieurs études ont montré qu'un gain de poids excessif peut avoir un effet négatif sur la reproduction. D'après (Diana et Chavkin, 2013) un gain de poids excessif peut contribuer à un dysfonctionnement ovulatoire, en plus avec une augmentation du poids, la résistance à l'insuline peut augmenter ce qui conduit à la production élevée de testostérone par les ovaires, un phénomène qui peut encore empêcher l'ovulation normale (Diana et Chavkin, 2013).

Pour les antécédents familiaux d'infertilité, notre étude a révélé que (37.70%) des femmes souffrant d'infertilité avaient des antécédents familiaux. Cette relation a été mise en évidence par l'étude de (Melissa et *al.*, 2001). En effet, cette étude a montré que (32%) des femmes sont infertiles et leurs sœurs souffrent aussi d'infertilité. Cette association a été aussi retrouvée par (Samiha et *al.*, 2006).

Parmi les différents tests utilisés dans notre population il y'a les tests hormonaux avec un pourcentage de (31,3%), suivi de la cœlioscopie avec un pourcentage de (21,6%) il existe plusieurs tests à effectuer dans le cas d'une infertilité parmi eux on trouve par exemple la courbe de température basale qui a fortement perdu son importance avec

l'évènement des analyses hormonales et des examens échographiques modernes. Parmi ces analyses hormonales, il y a la FSH, la progestérone et la TSH qui détermine la fonction thyroïdienne et dans le cas pathologique peut avoir un effet négatif sur la maturation folliculaire.

L'échographie transvaginale permet de visualiser les ovaires, l'utérus et les structures environnantes, un examen vers le 12e–13e jour permet de voir la taille du follicule et sa maturation, elle permet aussi de voir si l'endomètre est normalement régénéré ou s'il existe des anomalies, par ex. des kystes ovariens ou des myomes/polypes dans la cavité utérine (Bruno et *al.*, 2008).

Comme autres test on trouve aussi La laparoscopie qui permet de visualiser les structures extérieures à l'utérus et aux trompes, de même que le péritoine, ce qui est surtout important pour le diagnostic d'une endométriose, L'hystérosalpingographie qui est l'examen standard de la perméabilité tubaire, et la culture de Chlamydia bien failli disparaître, elle vit actuellement une renaissance. Il s'est avéré que des titres sériques d'IgG anti-chlamydias >1.128 impliquent un très grand risque d'adhérences, très difficiles à diagnostiquer par HSG (Shibahara et *al.*, 2006).

Les examens complémentaires de base permettent chez une femme d'obtenir des informations sur près de 90% des causes d'infertilité : le bilan hormonal, l'hystérosalpingographie (HSG), l'échographie pelvienne et le test post-coïtal (TPC) de Hühner (Copin, Devaux et *al.*, 2011).

Les femmes infertiles ont tendance à passer d'un médecin à l'autre à la recherche d'une solution immédiate en se passant des examens demandés. Cette raison est citée par certains auteurs et représente l'obstacle au bon suivi des couples infertiles (Blanc et *al.*, 2004 ; Nwajiaku et *al.*, 2012).

La théorie des scientifiques, est que le stress peut perturber l'équilibre hormonal de la femme et ses périodes d'ovulation.

Tout d'abord, la recherche sur le stress est connue pour être compliquée, car il est difficile de déterminer clairement qui est à l'origine de quoi. Une étude a été publiée par Germaine et *al.*, 2011 dans le magazine *Fertility & Strility* a récemment établi un lien entre le stress et la baisse de la fertilité. Lorsque l'hypophyse s'active à la suite d'un stress, elle produit alors beaucoup plus de prolactine ce qui va perturber l'ovulation. (Germaine, Buck et *al.*, 2011).

D'après l'étude de **Puech, 2010**, le tabac a un effet délétère sur la fertilité. En **2008**, **Cooper et Moley** ont montré que les mesures objectives des composés du tabac et de leurs métabolites dans le liquide folliculaire sont en corrélation avec les mesures subjectives de la qualité des ovaires, des gamètes et des embryons chez les fumeurs et chez les personnes exposées à la fumée passive. Dans notre étude nous avons trouvé que 39,2% sont exposées au tabagisme passif.

Il est maintenant bien connu que des niveaux anormaux de LH, FSH, TSH, ostéogène, prolactine, AMH, testostérone et progestérone ont des effets négatifs sur la fertilité de la femme (**Rajan, 2004**).

Des niveaux en dessous des limites normales pour la FSH et LH au cours de la phase folliculaire indiquent que les facteurs provoquant l'infertilité peuvent être des défauts dans la glande pituitaire, la GnRH ou l'hypothalamus (**Nussey & Whitehead, 2001**). D'autre part, les valeurs de FSH et de LH dessus des limites normales suggère un problème découlant d'autres composants du système reproducteur, probablement un défaut dans la régulation du mécanisme de feed-back négatif dans l'hypothalamus par les œstrogène et la progestérone (**David et al., 2006**).

Dans cette étude les niveaux de FSH et de LH pour la majorité des patientes étaient inférieur aux normes. La majorité des auteurs note que des niveaux anormaux de ces hormones conduisent à l'apparition du syndrome de défaut de phase lutéale chez les femmes infertile (**Moltz, et al., 1991 ; Alexander, et al., 1992 ; Glazener, et al., 1988; Huang, et al., 1991**). Selon Alexander et al (**Alexander, et al., 1992**). Ce défaut de phase lutéale est le résultat de nombreux mécanismes complexes bien que l'atteinte de l'axe hypothalamus - hypophyse - ovaire est le plus important.

60% des patientes dans l'étude présente avaient un taux d'hormones Anti-Müllérienne (AMH) plus faible que les normes avec une moyenne de $18,9 \pm 18,3$ pmol/l . Un très faible taux d'AMH est un facteur de trouble ovarien (**Defieux et Antoine, 2003**).

Le niveau moyen de FSH est de $8,54 \pm 5,41$ mIU/ml dans la population étudiée, ce résultat diffère de ce qui a été rapporté par d'autre étude où les niveaux de FSH trouvés chez les femmes infertiles sont réduit, une étude faite sur 110 femme infertile a trouvé une moyenne de FSH égale $2,58 \pm 1,63$ (**Shapla et al., 2014**).

La mesure des taux de prolactine et des hormones thyroïdiennes, en particulier la (TSH), sont considérée comme une composante importante du diagnostic de l'infertilité chez les femmes **(Cramer et al., 2003)**. Les dysfonctionnements thyroïdiens interfèrent avec de nombreux aspects de la reproduction et la grossesse.

Dans cette étude, parmi les femmes infertiles étudiées l'hypothyroïdie était détectée chez 28,9% des patientes alors que l'hyperprolactinémie était retrouvée avec un pourcentage de 42,8%. Ces pourcentages sont différents de ceux trouvés dans d'autre étude car la prévalence du dysfonctionnement de la thyroïde était de 33.3% dans l'étude de Rahman et al **(Rahman, et al., 2010)**, et de 16% dans l'étude de Biradar et al **(Biradar, 2012)**. L'hyperprolactinémie était retrouvé avec un pourcentage de 19.09% dans l'étude de Shapla et al **(Shapla et al., 2014)**.

Dans une étude faite en Inde sur 394 femmes infertiles 19.29% de ces patientes avaient des niveaux élevés de TSH alors que 13.7% d'entre elles avaient des niveaux élevés de prolactine et 4.57% de ces patientes avaient des niveaux élevés de TSH suggérant une atteinte hypothalamique ou hypophysaire **(Verma, 2012)**.

Le niveau de TSH trouvé dans la population étudiée était de $3,2 \pm 2,4$ $\mu\text{U/mL}$, le niveau de FT4 était de $1,4 \pm 1,2$ ng/dL, ce qui ne concordent pas avec l'étude de **Shapla, et al.**, qui a noté que la TSH est de 17.19 ± 20.21 et la FT4 est de 8.71 ± 5.85 **(Shapla, et al., 2014)**.

Olooto et Eniola ont trouvé que le niveau moyen de la prolactine été de 53.76 ± 90.46 ng/ml chez les femmes infertiles ce qui est plus élevé que les normes **(Olooto et Eniola, 2012)**. Plusieurs auteurs ont montré qu'il existait des différences significatives entre les niveaux de prolactine entre les femmes fertiles et infertiles **(Rashid et Tayfoor, 2013 ; Shapla, et al., 2014)**.

Dans l'étude de Goswami et al **(Goswami, et al., 2009)** la prévalence de l'hyperprolactinémie chez les femmes infertiles était de 41% comparé à celle du groupe témoin (15%), un pourcentage encore plus élevé de 46% a été retrouvé dans l'étude de Kumkum et al **(Kumkum, et al., 2006)**.

Evers et al ont rapporté que l'hyperprolactinémie a plusieurs effets qui peuvent interférer avec l'ovulation conduisant à l'infertilité, ce qui inclut la diminution de la GnRH (gonadolibérine), l'inhibition de la libération de LH et FSH et ainsi interféré avec

l'ovulation, l'inhibition de la sécrétion d'œstrogène et de progestérone dans l'ovaire. **(Evers, 2002)**.

Le niveau de prolactine n'a pas montré de différence entre le groupe de femme souffrant d'infertilité primaire et celle avec infertilité secondaire **(Ajibola, et al., 2012)**, par contre une étude faite au Nigeria a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les taux de Prolactine dans les 2 groupes d'infertilité **(Bridges et Byrnes, 2006)**.

Concernant le niveau de LH et le type d'infertilité aucune différence n'a été noté entre les deux groupes d'infertilités, ces résultats sont similaire à l'étude de **Ben-Chioma et Tamuno** en 2015 **(Ben-Chioma & Tamuno-Emine, 2015)** où ils n'ont trouvé aucune différence entre les types d'infertilité et le taux de LH.

Par contre, **Ben-Chioma et Tamuno 2015** ont trouvé une différence dans les niveaux de FSH entre les 2 types d'infertilité. Les taux étaient plus réduits chez les femmes avec infertilité primaire comparé à celle avec infertilité secondaire.

Le taux basal d'Estradiol a été proposé comme prédictateur de la réponse ovarienne, à la suite des études d'**Evers, 1998** qui avait montré qu'un taux > 60 pg/ml s'accompagnait d'un risque d'abandon des cycles de stimulation. Ce marqueur sert surtout à évaluer correctement le taux basal de FSH car un taux plasmatique élevé d'Estradiol (> 70 pg/ml) peut normaliser artificiellement la FSH par effet feed-back négatif **(Evers, Slaats et al., 1998)**. Selon l'étude de **Bhakoo et al., 2006** les femmes avec un âge plus de 35 ans semblent plus vulnérables aux niveaux d'œstradiol élevés.

Dans notre étude nous avons trouvé une relation significative entre le taux d'Estradiol et la durée d'infertilité ($P=0,034$). Les patientes avaient un niveau moyen plus élevé d'Estradiol ($111 \pm 58,81$ pg/ml).

Nos résultats sont en accord avec l'étude de Daiter **(Daiter, 2007)**. D'après notre étude les taux de cette hormone était bien plus élevé chez le groupe de femme avec infertilité secondaire comparé à celui avec infertilité primaire, par contre ces résultats ne concorde pas avec ce qui a été rapporté par Ben-Chioma et Tamuno **(Ben-Chioma et Tamuno-Emine, 2015)**.

Les résultats de cette étude ont montré une corrélation négatif et statistiquement significative juste entre le niveau de FT3 et l'indice de masse corporelle. Pour la FT3 les niveaux étaient en diminution avec l'augmentation de l'IMC.

Selon l'étude de **Asvold et al., 2009** et une publication dans **le journal Suisse des Médecines des premier recours** en 2015, L'hypothyroïdie pourrait également favoriser la prise de poids de façon indirecte. Les personnes plus sensibles à la fatigue, autre symptôme de la maladie, auraient tendance à diminuer leur activité physique (**Asvold, Vatten et al., 2009**).

Les dysfonctionnements thyroïdiens sont par ailleurs communément associés au poids. L'hypothyroïdie est aussi plus fréquente avec l'âge, souvent synonyme d'une moindre activité, autre déséquilibre hormonal accusé de favoriser un surpoids. (**Dietlein, Kahaly et al., 2008**).

Mais toutes les actions des hormones thyroïdiennes ne sont pas connues. Certains auteurs ont même évoqué la possibilité d'une relation inverse : en modifiant le tissu adipeux, la prise de poids conduirait à augmenter la TSH (**Asvold, Vatten et al., 2009**).

L'observation de l'état de la réserve ovarienne des femmes serait réalisable par la mise en place d'une étude proposant le dosage de l'AMH. L'Hormone Anti-Müllerienne (AMH) est un marqueur de la réserve ovarienne, plus particulièrement de la quantité et de l'activité des follicules antraux. Comparée à la FSH, à l'inhibine B ou à l'œstradiol, l'AMH a pour avantage une non-variabilité au cours du cycle menstruel, rendant son dosage plus crédible, uniforme et reproductible.

Dans la présente étude nous avons trouvé une corrélation négative et statistiquement significative entre le taux d'AMH et l'âge des patientes ($P=0.026$). Une diminution des niveaux d'AMH de $36,86 \pm 8,27$ pmol/l à $3,34 \pm 2,21$ pmol/l avec l'augmentation de l'âge des patientes. Ces résultats concordent avec l'étude de **Pouget et Coll** qui a réalisé une étude rétrospective de janvier à décembre 2013 sur la corrélation entre les taux d'AMH et de l'âge. Ces auteurs n'ont observé aucune naissance chez les patientes avec une AMH < 0,4 ng/ml après l'âge de 38 ans (**Pouget et Coll, 2013**).

Une étude portée sur 112 des femmes infertiles, **Barbakadzel et al (Barbakadzel, Khonelidze et al., 2015)** était montré qu'il y avait une corrélation négative significativement élevée entre l'âge et le niveau d'AMH.

L'analyse de l'impact des niveaux d'AMH sur la régularité du cycle menstruelle n'as pas mis en évidence une relation statistiquement significative entre les deux paramètres

($P=0.293$), bien que les niveaux de cette hormone soient plus élevés chez les patientes avec cycle irrégulier. Ces résultats sont rapportés par **Konishi et al** qui ont trouvé que la concentration plus élevée d'AMH était associée à des cycles menstruels irréguliers (**Konishi, Nishiham et al., 2014**).

Verma, Rajbhar et al., 2016 n'ont pas observé une association significative entre le niveau d'AMH et l'indice de la masse corporelle (IMC).

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'IMC et le taux d'AMH. Notre résultat est confirmé par l'étude de Silberstein (**Silberstein et al., 2006**) mais rares sont les études qui étudient cette corrélation.

L'obésité peut être responsable d'anovulation et nécessite des doses de gonadotrophines plus importantes lors des traitements de stimulation. Mais le surpoids ne diminue pas la réserve ovarienne. Il est logique de ne pas obtenir de corrélation entre l'AMH et l'IMC.

L'influence des contraceptifs hormonaux de type œstroprogestatif sur la fertilité future est mal connue. Les études scientifiques, même si elles sont plutôt en faveur de l'hypothèse que la prise de contraceptifs oraux de type œstroprogestatifs n'entraîne pas de diminution de la fertilité après l'arrêt (**Mansour, Gemzell-Danielsson et al., 2011**), sont encore contradictoires (**Bentzen, Forman et al., 2012**). Dans notre étude nous n'avons pas trouvé une corrélation entre le taux d'AMH et l'utilisation de contraceptive.

La relation entre le poids et la survenue d'une infertilité a été montrée dans l'étude de (Green et al., 1988) où il a fait une analyse de 376 femmes souffrant d'infertilité et il a noté que les femmes avec une insuffisance pondérale ont un risque de 4 à 7 fois plus élevé de souffrir d'infertilité, et les femmes obèses peuvent être infertiles avec un risque relatif de 2.1. D'après une autre étude, la relation entre le poids de la femme et la survenue d'une infertilité est liée à la présence de perturbation dans les fonctions endocriniennes de la femme, donc cette relation est une relation cause à effet. Cette étude a aussi montré que 6% des femmes avec des problèmes ovulatoires présentés soient une insuffisance pondérale ou un excès de poids (Speroff et al., 1999 ; Hart, 2003).

Dans notre étude (46.4%) des femmes étaient considérées comme étant obèses selon la définition de l'IMC. Plusieurs études ont montré qu'un gain de poids excessif peut avoir un effet négatif sur la reproduction. D'après (**Diana et Chavkin, 2013**) un gain de poids excessif peut

contribuer à un dysfonctionnement ovulatoire, en plus avec une augmentation du poids, la résistance à l'insuline peut augmenter ce qui à élévation de production de testostérone par les ovaires, un phénomène qui peut encore empêcher l'ovulation normale (*Diana et Chavkin, 2013*).

L'obésité est depuis longtemps considérée comme un facteur pouvant affecter gravement la fertilité. Si le lien est établi avec certitude, les scientifiques n'en connaissent pas la cause exacte. L'obésité est souvent associée à une résistance à l'insuline des cellules des muscles ou du foie. Certains soupçonnaient donc cette résistance à l'insuline d'être également retrouvée au niveau des glandes responsables de la sécrétion des hormones dites fertilisantes.

La glande majoritairement impliquée dans la sécrétion des hormones fertilisantes est l'hypophyse. Cette petite glande est située dans le cerveau et synthétise, entre autres, l'hormone lutéinisante (ou LH), responsable de l'ovulation qui survient quelques jours après le pic de sécrétion. Donc, l'obésité réduirait la fertilité par le biais de l'insuline, en dérégulant les hormones fertilisantes. Ces données, obtenues chez la souris, pourraient néanmoins mener à mieux prendre en charge les femmes en surpoids souhaitant avoir un enfant.

VII.2. Résultats de la deuxième partie (étude de la qualité du liquide folliculaire des femmes infertiles)

VII.2.1 Caractéristiques de la population étudiée

L'âge moyen des femmes incluses dans l'étude était de **33,90 ± 5,9** ans, de **23 à 49** ans. À son tour, la moyenne de l'IMC des femmes étudiées était de **28,6 ± 8,1 kg / m²**, la moyenne du tour de taille était **97,8 ± 13,5 cm** et le tour de hanche était **109,7 ± 12,9 cm** (Tableau 13).

Notre étude a révélé que 39% de notre population était en surpoids et que 22% étaient considérés comme obèses selon la définition de l'OMS. (Figure 51).

La moyenne du tour de taille de notre population était supérieure à la norme ; selon l'OMS l'obésité abdominale est définie par un tour de taille ≥ 88 cm chez la femme.

Le tour de taille est un indicateur simple de l'excès de graisse au niveau abdominal chez l'adulte (obésité abdominale). L'excès de graisse abdominale est associé, indépendamment de l'IMC, au développement des complications métaboliques et vasculaires de l'obésité (OMS, 2007)

L'étude du profil hormonal des patientes dévoile que la majorité des femmes soit 86% souffrant d'infertilité avaient un bilan hormonal non conforme aux normes.

La FSH était diminuée chez 42% des patientes et élevée chez 4%. Le taux de LH était bas chez 13,2% des patientes. La testostérone était élevée chez (6%) patientes. L'hyperprolactinémie a été notée chez 6% des patientes. La progestérone et la FT4

étaient trop basse par rapport aux normes (2-25ng/mL; 1-1,60 ng/dl) respectivement. (Tableau 13)

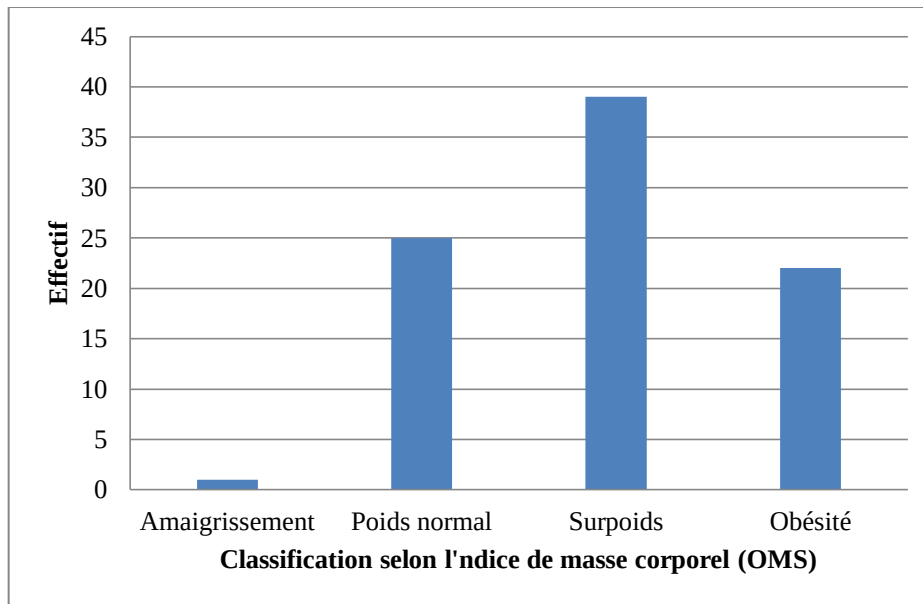


Figure 52 : classification des femmes infertiles en fonction de l'IMC

**Tableau14 : les paramètres anthropométriques et le bilan hormonal
de notre population (n=88)**

Paramètres anthropométriques	Min.	Max.	Moyenne	Écartype
Âge	23	49	33,9	5,9
Taille	90	178	160,8	10,6
Poids	48	109	72,7	12,4
IMC	17,6	88,9	28,6	8,1
TT	60	128	97,8	13,5
TH	78	145	109,7	12,9

Hormones	Min.	Max.	Moyenne	Écartype
FSH (mIU/ml)	2,1	36,1	6,4	5,6
LH (IU/L)	0,5	11,7	3,6	1,9
Œstradiol (pg/mL)	13,6	170,0	54,3	26,1
Progestérone (ng/mL)	0,3	10,3	0,8	1,1
Prolactine(ng/ml)	2,6	52,1	12,6	8,9
FT4 (ng/dL)	0,2	2,9	1,6	0,4

TSH(μ U/mL)	0,1	9,1	2,1	1,4
------------------	-----	-----	-----	-----

VII.2.2 Profil nutritionnel

VII.2.2.1 L'Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments

Les apports nutritionnels recommandés et étudiés pour les principaux nutriments, vitamines et minéraux sont indiqués dans les **tableaux 15-19**.

Les besoins nutritionnels d'un individu correspondent à « la quantité moyenne de nutriments nécessaire quotidiennement pour assurer le développement de l'organisme, le renouvellement des tissus, le maintien d'un bon état de santé physique et psychique, et l'activité physique conforme à ses conditions de vie ». Les apports recommandés ont une base statistique. Ils correspondent aux quantités moyennes de nutriments qui doivent être fournies par personne et par jour pour satisfaire les besoins d'une population.

Tableau 15 : Variation des apports énergétiques totaux des femmes de couple infertile

Nutriments	Min.	Max.	Moy. $\pm$ Et	IC 95%	Normes
Énergie (kilocalories)	627,707	46030,700	2713,208 $\pm$ 5250,662	[1470,396 ; 3956,019]	2200 kcal

Min. : Minimum ; Max. : Maximum ; Moy.±Et : Moyenne plus ou moins Ecart type ; IC 95% : Limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95,0% pour Moyenne.

• Apports énergétiques

Nos résultats révèlent que l'apport calorique total de la population étudiée, exprimé en kcal/jour est excessivement supérieur aux normes établies par l'OMS, ce qui explique le surpoids et obésités chez population. L'obésité est le résultat d'un déséquilibre prolongé de la balance énergétique : les apports énergétiques journaliers dépassant les dépenses pendant une très longue période. (OMS, 2007)

Plusieurs étude de la littérature ont mis en évidence que l'exposition à un régime hypercalorique est marquée par une altération de la qualité ovocytaire en termes de maturation et de métabolisme, à une modification de la cinétique du développement embryonnaire avec une altération de l'expression des gènes,

• Apport nutritionnel en macronutriments

Tableau 16 : Variation des apports nutritionnels macronutriments des femmes de couple infertile

Nutriments	Min.	Max.	Moy.±Et	IC 95%	Normes
Glucides totaux(g)	81,579	10003,500	417,000±1157,816	[142,950 ; 691,051]	250
Fibres alimentaires totales(g)	9,507	45,756	22,849±6,519	[21,306 ; 24,392]	25
Sucres totaux (g)	37,829	302,292	121,014±51,800	[108,754 ; 133,275]	100
Lipides totaux(g)	21,467	149,255	71,962±24,571	[66,146 ; 77,778]	70
Cholestérol(mg)	70,942	583,024	296,468±124,133	[267,086 ; 325,850]	
Protéines(g)	30,275	890,671	103,124±99,513	[79,570 ; 126,678]	0,83 g/kg/jour

Min. : Minimum ; Max. : Maximum ; Moy.±Et : Moyenne plus ou moins Ecart type ; IC 95% : Limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95,0% pour Moyenne. (Selon Afssa publié en 2007)

• Apports glucidique

La consommation alimentaire journalière en glucides totaux et en sucres totaux (exprimée en g) s'avère excessivement augmentée chez notre population de femmes infertiles

comparée aux normes. Par contre, celle des fibres alimentaires totales est diminuée. (Tableau 16).

Plusieurs études ont démontrées qu'une réduction modérée des glucides alimentaires en particulier les sucres simples (responsables des pics de la glycémie), réduirait les concentrations d'insuline à jeun chez les femmes infertiles, ce qui, au fil du temps, peut améliorer les résultats sur la reproduction et le profile endocrinien et par conséquent améliore l'ovulation. (Chavarro, 2007 ; Douglas.c., 2006).

D'une autre part les fibres, par leur effet hypoglycémiant, augmentent les chances à la conception. En régulant les taux d'œstrogènes en éliminant les excès par les intestins

Une étude menée sur des souris soumises à un régime hypercalorique enrichi en lipides pendant 16 semaines a révélée que celles-ci présentent une élévation de l'apoptose dans les follicules conduisant à l'obtention d'ovocytes plus petits avec un retard de maturation. Les blastocystes obtenus présentent une expression réduite du récepteur IGF-1 induisant une insulino-résistance.

Chez la truie, en 2007, Ferguson et al. Ont observé une augmentation du nombre d'ovocytes matures (en métaphase II) en cas d'apports plus importants ou d'enrichissement du régime alimentaire en fibres 19 jours avant une ponction ovarienne.

- **Apports protéiques**

L'apport minimal de sécurité étant de 0,75 g/kg/jour pour les protéines de haute valeur biologique, et plus élevé lorsque l'essentiel de l'apport protéique est d'origine végétale, les apports recommandés sont de l'ordre de 0,83 g/kg/jour et conseillés sont de l'ordre de 1 g/kg (Tableau 16).

L'étude menée par (chavarro et al., 2007) a conclue que la consommation de 5% de l'apport énergétique total sous forme de protéines végétales plutôt que sous forme de protéines animales était associée à un risque d'infertilité ovulatoire plus bas de plus de 50% ($P = 0,007$).

- **Apports des lipides**

Nous avons remarqué une légère augmentation des apports journaliers en lipides totaux et en acides gras saturés par rapport aux normes. L'apport journalier en oméga-6 été

supérieur à la norme. D'autre part nous avons noté une grande diminution des apports en acides gras monoinsaturés et des oméga n-3 totaux, des acides eïcosapentaénoïque (EPA) et acides docosahexaénoïque (DHA).

De plus, les résultats révèlent que le rapport entre l'acide gras linoléique (précurseurs des acides oméga-6) et l'acide gras alpha-linolénique (précurseurs des acides oméga-3) était élevé, les apports d'oméga-3 étant insuffisants.

Certains acides gras polyinsaturés ne peuvent être synthétisés suffisamment par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Ces acides gras dits essentiels sont : l'acide linoléique (c18:2n-6), et l'acide alpha-linolénique (c18:3n-3). Leur origine est essentiellement végétale. L'apport minimum en acide linoléique est chez l'adulte d'environ 3 g par jour, ou 1 % de la ration énergétique totale. L'apport optimal est 3 à 5 % de la ration énergétique. L'apport recommandé en acide alpha-linolénique est de 0,5 à 1 % de la ration énergétique (Tableau 17).

Selon l'étude de (chavarro et al, 2007) la consommation de lipides totaux, du cholestérol et de la plupart des types d'acides gras n'étaient pas liées à l'infertilité ovulatoire, mais que chaque augmentation de 2% d'apport énergétique provenant des graisses trans-insaturées, par opposition à celle des glucides, était associée à un risque de 73% plus élevé d'infertilité. L'obtention de 2% de l'apport énergétique à partir des gras trans plutôt que des graisses polyinsaturées oméga-6 a été associée à une augmentation similaire du risque d'infertilité ovulatoire.

Pour résumé notre population avait un apport nutritionnel riche en glucide totaux, sucre totaux, en lipide totaux notamment les acide gras saturé, mais pauvre en fibres alimentaires totales, en acide gras mono et polyinsaturés notamment, en oméga-3, les EPA et les DHA

Selon l'OMS, des données issues de sources diverses suggèrent que les aliments ayant une densité énergétique élevée (riches en lipides ou en sucre et pauvres en fibres), et une grande taille des portions augmentent le risque d'apports énergétiques excessifs ce qui mène à un surpoids ou une obésité.

Les études concernant le rôle de la composition du régime alimentaire dans la fertilité sont rares. Cependant, d'autres études concernant des composants spécifiques de ce «régime de fertilité», y compris l'utilisation de multivitamines, l'apport de protéines végétales, et la quantité et la qualité des glucides, Parce que ce régime alimentaire favorise les aliments à

faible indice glycémique tout en limitant l'apport de nutriments susceptibles d'augmenter la résistance à l'insuline tels que les acides gras trans, ce qui tend à confirmer l'hypothèse globale selon laquelle l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline sont déterminants importants de la fonction ovulatoire et de la fertilité chez les femmes par ailleurs en bonne santé, comme soutenu par des études antérieures.

Tableau 17 : Variation des apports nutritionnels en acides gras des femmes de couple infertile

Nutriments	Min.	Max.	Moy.±Et	IC 95%	Normes OMS
Acides gras monoinsaturés					
Acides gras monoinsaturés totaux (g)	7,226	48,951	22,211±7,953	[20,329 ; 24,094]	45,5
14:1, tétradécénoïque(g)	0,003	0,470	0,041±0,059	[0,027 ; 0,055]	
16:1ND, hexadécénoïque(g)	0,168	2,728	0,981±0,545	[0,852 ; 1,110]	
18:1 ND, octadécénoïque(g)	5,385	45,143	20,345±7,428	[18,587 ; 22,103]	
20:1, eïcosénoïque(g)	0,082	0,556	0,248±0,107	[0,222 ; 0,273]	
22:1 ND, docosénoïque(g)	0,001	0,559	0,079±0,085	[0,059 ; 0,100]	
Acides gras polyinsaturés					
Acides gras polyinsaturés totaux	6,330	33,109	17,002±6,008	[15,580 ; 18,424]	
18:2 ND, linoléique, octadécadiénoïque(g)	5,270	29,108	14,670±5,461	[13,377 ; 15,963]	
18:3 ND, linolénique, octadécatriénoïque(g)	0,488	4,178	1,604±0,708	[1,437 ; 1,772]	
18:4, octadécatétraénoïque(g)	0,002	0,135	0,028±0,025	[0,022 ; 0,034]	
20:4, eïcosatétraénoïque(g)	0,024	0,259	0,090±0,045	[0,080 ; 0,101]	
20:5 n-3, eïcosapentaénoïque(g)	0,001	0,280	0,043±0,041	[0,033 ; 0,053]	0,25
22:5 n-3, docosapentaénoïque(g)	0,002	0,032	0,010±0,006	[0,009 ; 0,012]	
22:6 n-3, docosahexaénoïque(g)	0,011	0,483	0,079±0,066	[0,064 ; 0,095]	0,25

T OMEGA n-3 (g)	0,237	2,776	0,883±0,451	[0,776 ; 0,990]	1,6
T OMEGA n-6 (g)	1,760	20,600	6,382±3,545	[5,543 ; 7,222]	3
Acides gras saturés					
Acides gras saturés totaux (g)	6,077	58,047	27,141±11,037	[24,529 ; 29,753]	26
Acides gras trans totaux (g)	0,115	1,446	0,498±0,238	[0,441 ; 0,554]	
10:0, décanoïque(g)	0,062	1,465	0,565±0,323	[0,489 ; 0,642]	
12:0, dodécanoïque(g)	0,067	1,286	0,552±0,305	[0,480 ; 0,625]	
14:0, tétradécanoïque(g)	0,314	8,225	2,798±1,664	[2,404 ; 3,192]	
16:0, hexadécanoïque(g)	3,474	32,447	14,899±5,831	[13,519 ; 16,280]	
18:0, octadécanoïque(g)	1,787	12,998	6,294±2,431	[5,719 ; 6,870]	
20:0, eïcosanoïque(g)	0,011	0,119	0,042±0,022	[0,037 ; 0,047]	
22:0, docosanoïque(g)	0,005	0,116	0,034±0,020	[0,029 ; 0,039]	
4:0, butanoïque(g)	0,078	1,918	0,705±0,429	[0,604 ; 0,807]	
6:0, hexanoïque(g)	0,027	0,982	0,339±0,198	[0,293 ; 0,386]	
8:0, octanoïque(g)	0,030	0,938	0,355±0,205	[0,306 ; 0,403]	

Min. : Minimum ; Max. : Maximum ; Moy.±Et : Moyenne plus ou moins Ecart type ; IC 95% : Limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95,0% pour Moyenne ; TOMEGA n (g) - acides gras polyinsaturés, totaux d'oméga n-3 ; TOMEGA n-6 (g) - acides gras polyinsaturés, totaux d'oméga n-6 ; ND : non différencié.

VII.2.2.2 Apport nutritionnel en micronutriments

- Sels minéraux**

Nos résultats révèlent quelques carences alimentaires en oligoéléments, notamment le zinc et le fer (Tableau 18).

Les effets des carences alimentaires en oligo-éléments sur les fonctions physiologiques, notamment la reproduction, sont à nos jours très peu étudiés.

Très important, mais largement négligé facteur causant l'infertilité, est la mauvaise nutrition. Une bonne nutrition est particulièrement importante pour la synthèse de l'ADN, car la plupart de ses composants essentiels proviennent de l'alimentation. (ozkaya et al. 2010).

De plus, plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN sont dépendantes du zinc du fer et de la vitamine B.

Tableau 18 : Variation des apports nutritionnels en sels minéraux des femmes de couple infertile

Nutriments	Min.	Max.	Moy.±Et	IC 95%	Normes AFSA
------------	------	------	---------	--------	----------------

Calcium(mg)	246,553	3058,070	1208,720±570,844	[1073,603 ; 1343,837]	900
Cuivre(mg)	0,560	15,378	2,263±2,053	[1,777 ; 2,749]	2
Fer(mg)	4,736	82,823	14,693±9,248	[12,504 ; 16,882]	16
Magnésium(mg)	138,533	4718,440	410,517±526,400	[285,920 ; 535,113]	375
Manganèse(mg)	1,192	130,371	4,453±15,180	[0,860 ; 8,046]	3.5
Phosphore(mg)	447,318	13630,000	1696,858±1526,830	[1335,463 ; 2058,253]	700
Potassium(mg)	1553,94	12616,80	3874,04±1572,73	[3501,78 ; 4246,30]	3500
Sélénium(µg)	27,744	2686,850	155,034±307,703	[82,202 ; 227,866]	55
Sodium(mg)	638,161	5193,810	2489,341±892,994	[2277,972 ; 2700,709]	2000
Zinc(mg)	3,422	150,057	12,261±16,932	[8,253 ; 16,268]	15

Min. : Minimum ; Max. : Maximum ; Moy.±Et : Moyenne plus ou moins Ecart type ; IC 95% : Limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95,0% pour Moyenne.

• L'impact du fer alimentaire sur les hormones de la reproduction

Nos résultats ont révélés que le taux du fer alimentaire était corrélé avec le taux des hormones impliquées dans la reproduction notamment l'œstradiol, la LH et la TSH. (Figure 53, 54, 55)

Nous avons observé une corrélation positif entre le taux du fer alimentaire et l'hormone lutéinisante (LH) et le taux de l'œstradiol. Le rôle essentiel de la LH est de déclenché l'ovulation qui survient entre 36 a 48 heures après son pic lui-même est provoqué par un rétro-contrôle positif de l'œstradiol, donc nous pouvons suggérer que le fer a un rôle important sur l'ovulation. Plusieurs études ont signalé que le niveau de fer était très insuffisant chez les femmes souffrant d'infertilité ovulatoire. (chavarro 2007), (Vecchia. L., 2017)

Une étude réalisée sur un groupe de femmes d'âge moyen de 32 ans, avec des antécédents d'infertilité avec des problèmes de l'ovulation ; a notée que les femmes qui étaient supplémenté en fer avaient 35 à 40% plus de chance de concevoir par rapport a celles qui ne l'étaient pas. (ABEERA et al., 2018)

Une autre étude réalisée sur des rats wistar femelles mise sous régime pauvre en fer et analysant par la suite l'état de l'hypophyse et ses hormones ; a conclue qu'une anémie

sévère due au manque du fer avait un impact direct sur les hormones de l'hypophyse en modifiant l'état des cellules de celle-ci. (Neetu, M., et al, 2006)

D'une autre part une corrélation négative a été notée dans notre étude entre le taux du fer alimentaire et de la TSH.

D'après nos résultats et ceux de la littérature on peut affirmer qu'un apport adéquat en fer est crucial pour les femmes en âge de procréer.

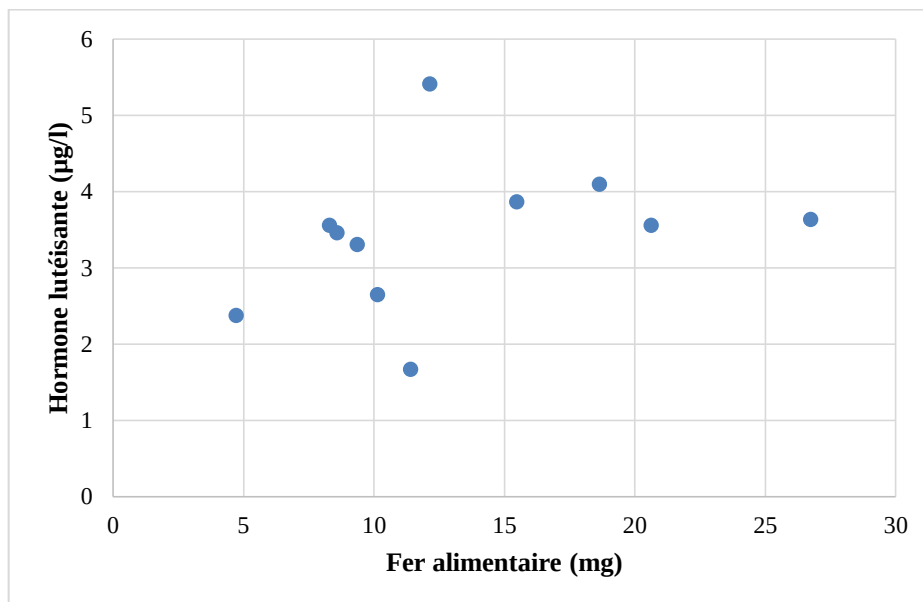


Figure 53 : corrélation entre le fer alimentaire et la LH

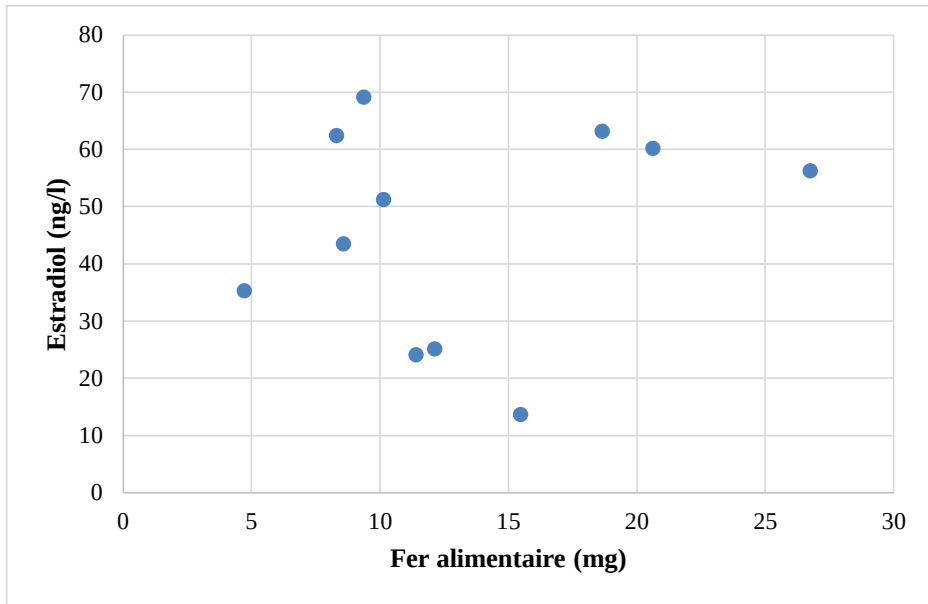


Figure 54 : corrélation entre le fer alimentaire et l'œstradiol

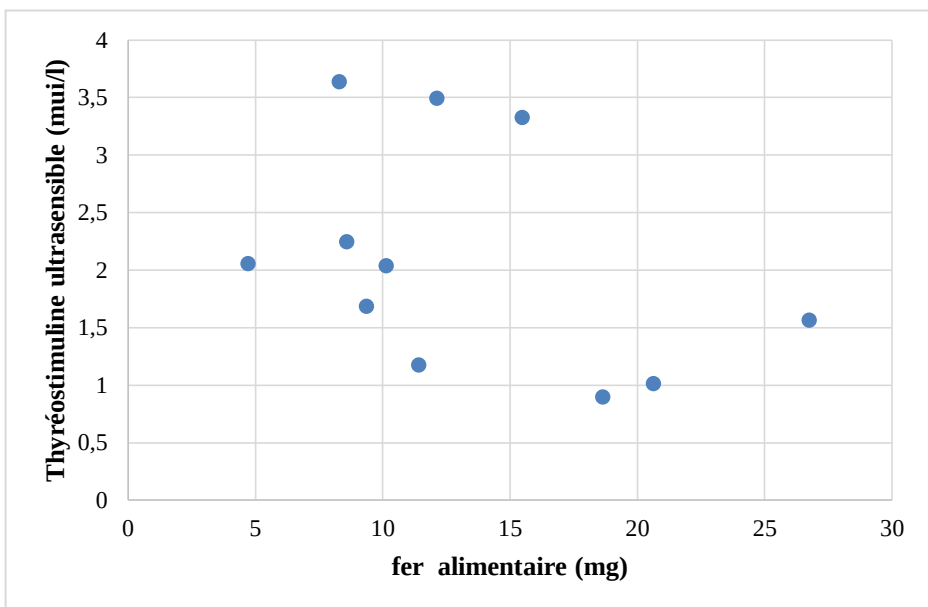


Figure 55 : corrélation entre le fer alimentaire et la TSH

• Vitamines

Nos résultats révèlent de plusieurs carences alimentaires en vitamines, notamment la vitamine E, la biotine ou B8 et l'acide folique ou B9, ont été observées chez les femmes hypofertiles (Tableau 19). La plus part de ces vitamines ont une action anti-oxydante

Tableau 19 : Variation des apports nutritionnels en vitamines des femmes de couple infertile

Nutriments	Min.	Max.	Moy.±Et	IC 95%	Normes AFSA
B 5 Acide Pantothénique (mg)	2,668	145,762	9,303±16,560	[5,383 ; 13,222]	5
VIT E Alpha-tocophérol(mg)	2,795	19,545	6,940±2,893*	[6,255; 7,625]	15-22
B8 Biotine (µg)	0,000	12,798	0,998±1,705*	[0,595 ; 1,402]	30
B3 Équivalent en niacine totale (EN)	15,626	344,342	48,571±38,161	[39,539 ; 57,604]	
VIT A Équivalents d'activité du rétinol(µg)	414,578	4887,910	1522,277±794,180	[1334,297 ; 1710,256]	700
Équivalents de folate alimentaire (µg)	170,124	1311,630	553,627±202,219	[505,763 ; 601,492]	400
B2 Riboflavine(mg)	0,780	7,247	2,621±0,947	[2,397 ; 2,845]	1,4
B1 Thiamine(mg)	0,638	8,725	2,106±1,142	[1,836 ; 2,376]	1,1
Vitamine B12(µg)	1,909	46,363	8,981±7,126	[7,295 ; 10,668]	2,4

Vitamine B6(mg)	0,745	18,726	2,156±2,093	[1,660 ; 2,651]	1,5
Vitamine C(mg)	49,411	855,362	233,449±154,528	[196,873 ; 270,026]	110
Vitamine D (D2 + D3)(µg)	0,496	13,748	4,749±2,471	[4,164 ; 5,334]	5
Vitamine K (µg)	14,642	1153,170	357,933±269,088	[294,241 ; 421,625]	90
Acide folique B9(µg)	0,362	256,649	123,326±87,306*	[102,661 ; 143,991]	300
Alpha-carotène VA(µg)	4,783	5311,670	941,281±1220,647	[652,358 ; 1230,203]	
Béta carotène VA(µg)	173,336	22531,200	7438,067±4987,253	[6257,604 ; 8618,531]	
Folacine totale (µg)	167,667	1152,650	481,854±163,265	[443,210 ; 520,499]	
B3 Niacine préformée(mg)	9,986	169,957	28,312±19,041	[23,805 ; 32,819]	11

Min. : Minimum ; Max. : Maximum ; Moy.±Et : Moyenne plus ou moins Ecart type ; IC 95% : Limite inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95,0% pour Moyenne ; EN : équivalent niacine (1 mg EN = 60 mg de tryptophane = 1 mg de niacine).

Normes des apports nutritionnels

Apport énergétique total (AET)

Apport suffisant (AS)

Apport maximal tolérable (AMT)

Besoin moyen estimé (BME)

Apport nutritionnel recommandé (ANR)*

Si le rôle du poids est bien documenté, le rôle de l'alimentation dans la fertilité féminine est bien moins exploré. Pourtant, certains troubles de l'ovulation sont liés à des pathologies métaboliques (diabète, galactosémie) suggérant que des facteurs diététiques pourraient jouer un rôle étiologique dans certaines formes d'infertilité. Il y a néanmoins assez peu d'études disponibles à ce jour sur le rôle des différents nutriments sur la fertilité.

La plupart des données sont issues de la cohorte Nurses'Health Study et basées sur un sous-échantillon de 18 555 femmes mariées sans antécédent d'infertilité et ayant désiré ou obtenu une grossesse sur cette période de suivi prospectif de huit ans. Parmi ces femmes, 438 ont rapporté une infertilité liée à des troubles de l'ovulation. L'alimentation a été évaluée dans cette population à deux reprises grâce à un questionnaire de fréquence de consommation qui fournit une estimation des apports en différents nutriments, vitamines, minéraux et fibres. Les résultats montrent qu'il existe bien des comportements alimentaires favorables à la fertilité féminine : consommation de glucides à faible charge glycémique, consommation d'acides gras (AG) monoinsaturés plutôt que des trans, consommation de protéines d'origine végétale plutôt qu'animale, supplémentation en fer, en folates et en vitamines à action anti-oxydante. L'adhérence à ce type d'alimentation dite « méditerranéenne » est associée à un risque plus faible d'infertilité par troubles de l'ovulation. La combinaison d'au moins cinq facteurs de faible risque

incluant ces comportements alimentaires, le contrôle du poids et la pratique d'une activité physique régulière diminue de 69 % le risque d'infertilité d'origine ovulatoire (Chavarro JE, and al., 2007) .

VII.2.3 Résultats de la teneur du liquide folliculaire en oligoéléments

Tableau 20 : teneur du liquide folliculaire en oligoéléments

	MIN	MAX	Moyennne ±écart type
Zn. LF	142	598	431 ± 126
Mg. LF	7.1	27.3	14.6±6.42
Cu. LF	19	138	83±41.5
Fe. LF	10	114	41±34

Nos résultats montrent que la concentration du cuivre, zinc, fer, magnésium, est de **(830±415µg/l)**, **(431±126 µg/l)**, **(410±340 µg/l)**, **(14,6±6,42mg/l)** respectivement, la concentration de la vitamine B12 été inférieur à la limite détectable **(159µg/ml)** chez plus de la moitié de la population étudiée. Il y a peu de rapports sur les niveaux de micro-éléments dans le liquide folliculaire. Malgré leurs impacts présumés sur la reproduction féminine, les concentrations des micronutriments dans le liquide folliculaire n'ont pas été étudiées de manière approfondie.

VII.2.3.1 Etude de la corrélation entre l'apport alimentaire en oligoéléments et la composition du liquide folliculaire

Les effets de la nutrition sur la qualité ovocytaire a été bien démontrés par plusieurs études. En tant que facteur exogène et environnemental, la nutrition semble avoir un impact sur l'environnement folliculaire et, par conséquent, sur la qualité ovocytaire. En effet, la nutrition pourrait modifier l'environnement biochimique et hormonal du liquide folliculaire.

Notre étude révèle une forte corrélation entre le zinc alimentaire et celui du liquide folliculaire ($r=0.48$). Aussi le lien est bien établi entre l'apport alimentaire en fer et en cuivre et celui du liquide folliculaire avec des corrélations significative ($r=0.45$ et $r=0.62$ respectivement), (tableau 21 ; Figure 56, 57, 58).

Tableau 21 : les Corrélations entre l'apport alimentaires en oligoéléments et leurs dosages dans le liquide folliculaire

		ZnA	MgA	FeA	CuA	ZnLF	MgLF	CuLF	FeLF
ZnA	Corrélation de Pearson		0,867	0,503	0,308	0,482	0,024	0,709	0,709
	Sig. (bilatérale)		0,001	0,115	0,357	0,133	0,943	0,015*	0,015*
	N		11	11	11	11	11	11	11
MgA	Corrélation de Pearson			0,472	0,404	0,577	0,102	0,590	0,590
	Sig. (bilatérale)			0,143	0,218	0,063	0,765	0,056	0,056
	N			11	11	11	11	11	11
FeA	Corrélation de Pearson				0,471	0,357	-0,057	0,458	0,458
	Sig. (bilatérale)				0,144	0,281	0,869	0,157	0,157
	N				11	11	11	11	11
CuA	Corrélation de Pearson					0,741	0,685	0,620	0,620
	Sig. (bilatérale)					0,009**	0,020*	0,042*	0,042*
	N					11	11	11	11

ZnLF	Corrélation de Pearson						0,412	0,840	0,840
	Sig. (bilatérale)						0,208	0,001	0,001
	N						11	11	11
MgLF	Corrélation de Pearson							0,157	0,157
	Sig. (bilatérale)							0,644	0,644
	N							11	11
CuLF	Corrélation de Pearson								10,000
	Sig. (bilatérale)								0,000
	N								11
FeLF	Corrélation de Pearson								

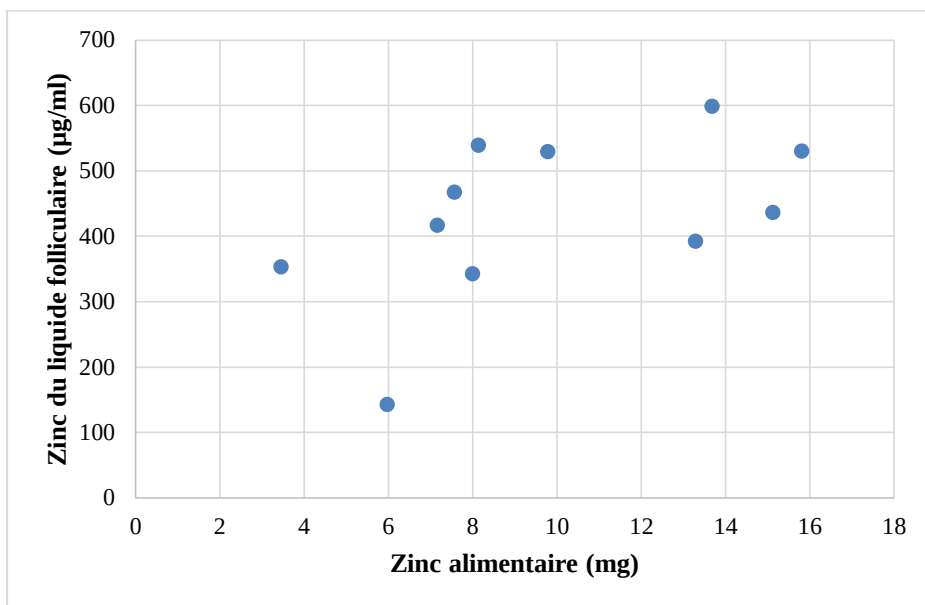


Figure 56: la corrélation entre le zinc alimentaire et le zinc du liquide folliculaire

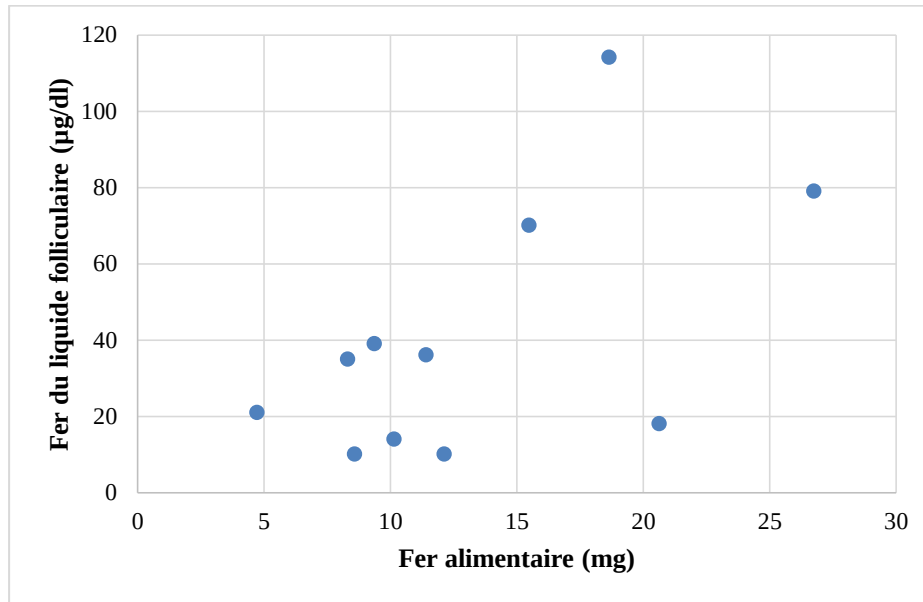


Figure 57: la corrélation entre le fer alimentaire et le fer du liquide folliculaire

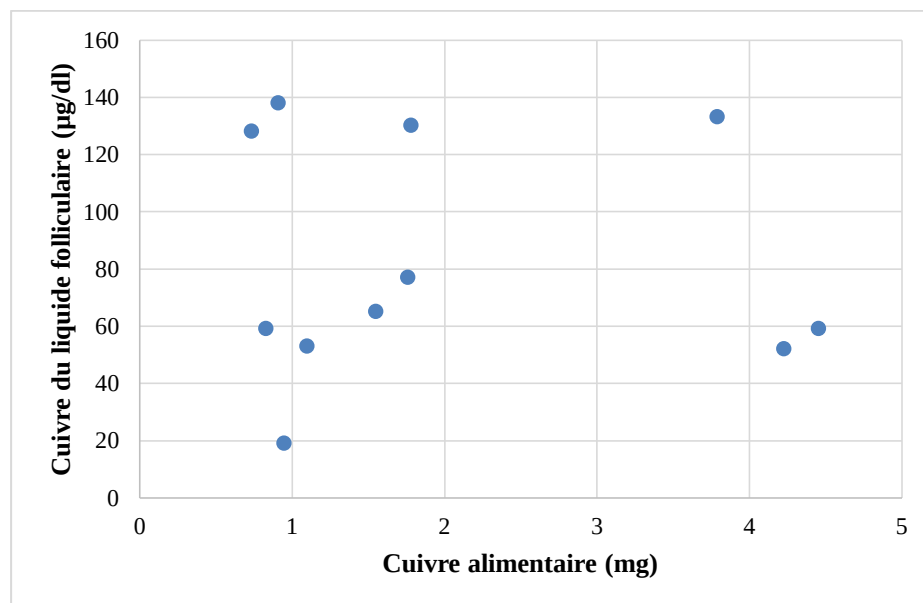


Figure 58: la corrélation entre le cuivre alimentaire et le cuivre du liquide folliculaire

• Le Zinc

Est un micro-élément essentiel qui joue de nombreuses fonctions importantes dans le corps. Il est crucial pour la régulation de la croissance cellulaire, la libération d'hormones, la réponse immunologique et la reproduction.

Contrairement au système reproducteur masculin, les effets du zinc sur le système reproducteur féminin sont moins connus, car très peu d'enquêtes ont été effectuées sur le sujet.

La concentration moyenne du zinc dans le liquide folliculaire de notre population est de **431±126 (µg/l)**. Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés par l'étude de **ozkaya et al., (2010)** qui ont rapporté une moyenne de **307,6± 11,5 (µg /l)**, par contre l'étude de **YAN SUN et al., (2017)** et de **Ng et al. (1987)** ont trouvé des concentrations nettement supérieures par rapport à nos résultats avec un taux de **1180± 180 (µg/l)** et **720± 120 (µg/l)** respectivement.

Cette différence peut être due en partie aux habitudes alimentaires qui diffèrent entre les populations étudiées (Algérienne, Turque, Chinoise et Singapour). Le zinc est un micronutriment présent en abondance dans la viande rouge et les fruits de mer. Les aliments d'origine végétale, comme les céréales, les noix et les légumineuses en contiennent des quantités plus petites et moins efficacement absorbées (**Livingstone et al. 2015**). Selon les données de 2001, près de la moitié de la population mondiale à l'époque était à risque de carence en zinc.

D'une autre part nous avons trouvé une corrélation fortement significative entre la concentration du zinc dans le liquide folliculaire et celle du cuivre et du fer ($r=0,870$; $P< 0,001$). Cette corrélation est observée aussi avec l'apport alimentaire en cuivre ($r=0,741$; $P< 0,009$) alors qu'une corrélation modérée et non significative est retrouvée avec l'apport alimentaire en fer ($r=0,436$; $P< 0,180$).

Le zinc neutralise les effets du fer et du cuivre sur la réaction de Fenton, qui est impliquée dans la formation de radicaux libres. On sait que de faibles concentrations de zinc affectent la capacité de réparation de l'ADN, la réparation par excision, donc la carence en zinc désactive en partie, les processus de réparation de l'ADN liés au stress oxydatif. Cette fonction est particulièrement importante au début de la vie humaine, pendant et immédiatement après la fécondation, et au début du développement embryonnaire. (**Ménézo et al 2011**), (**Tableau 21**).

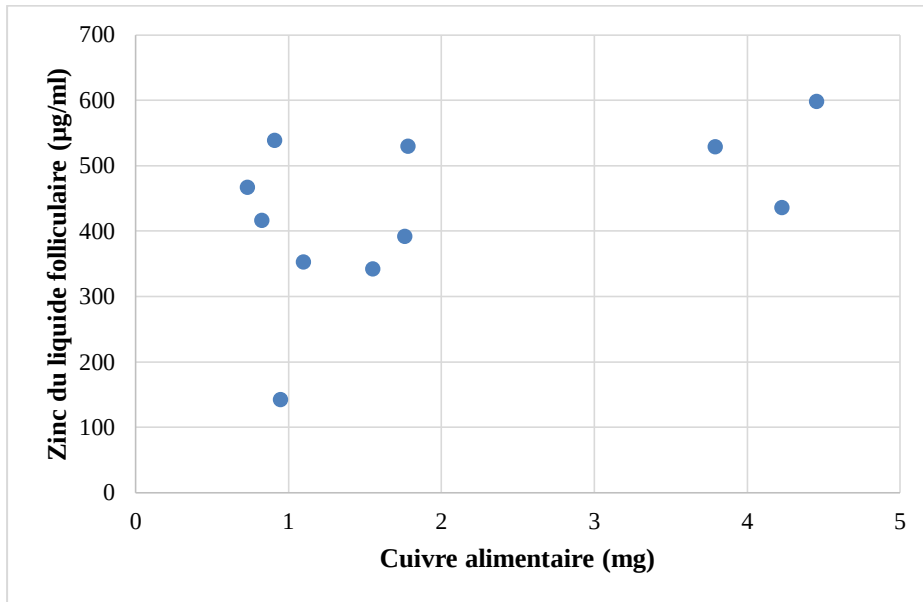


Figure 59: la corrélation entre le cuivre alimentaire et le zinc du liquide folliculaire

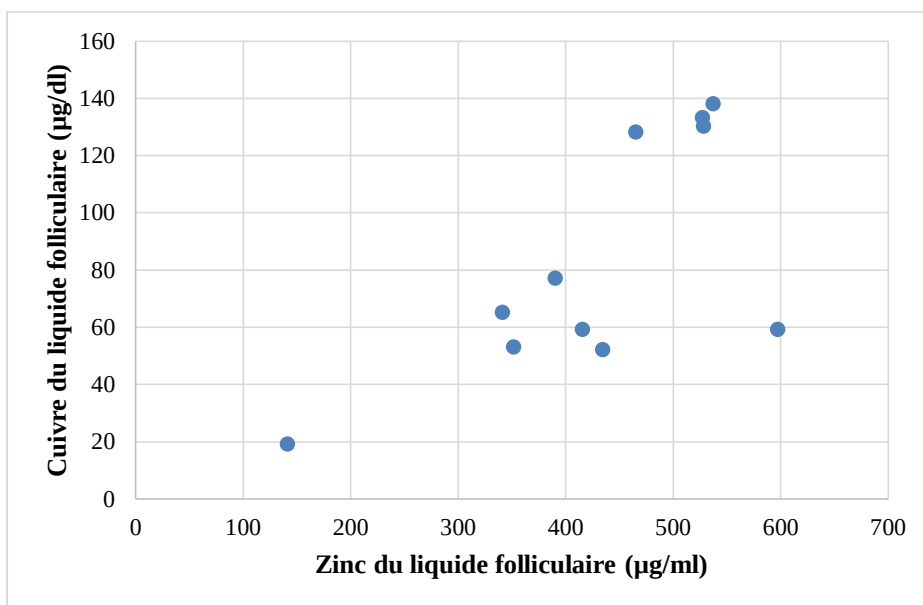


Figure 60: la corrélation entre le zinc et le cuivre du liquide folliculaire

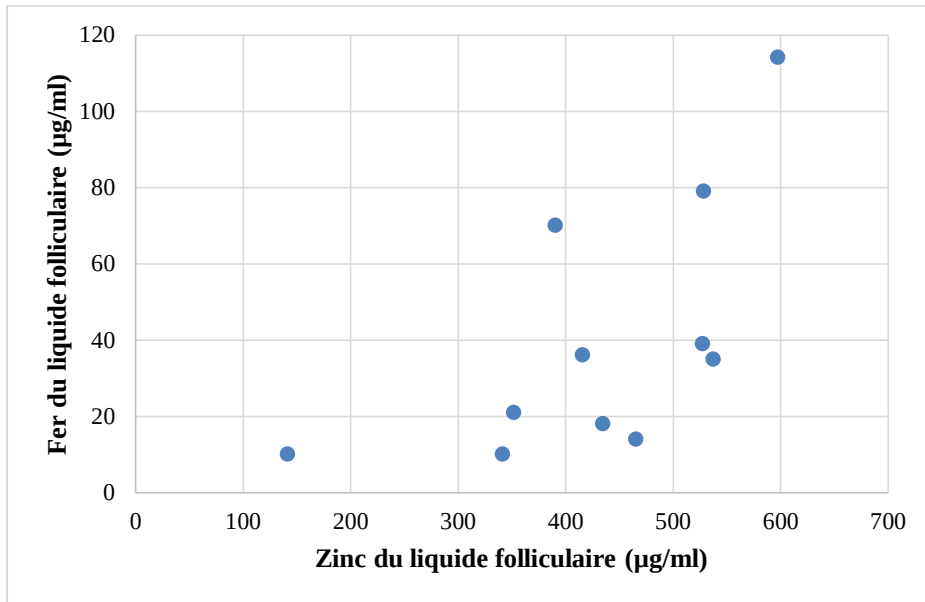


Figure 61: la corrélation entre le cuivre alimentaire et le cuivre du liquide folliculaire

Nous avons remarqué une corrélation modérée et non significatif entre la concentration du zinc folliculaire et l'œstradiol du sérum sanguin (**figure 54**). Selon (**Menezo et al. 2011**), les concentrations du zinc dans le liquide folliculaire étaient significativement inférieures aux concentrations sériques et aucune corrélation n'a été trouvée entre le taux zinc et l'œstradiol dans le sérum.

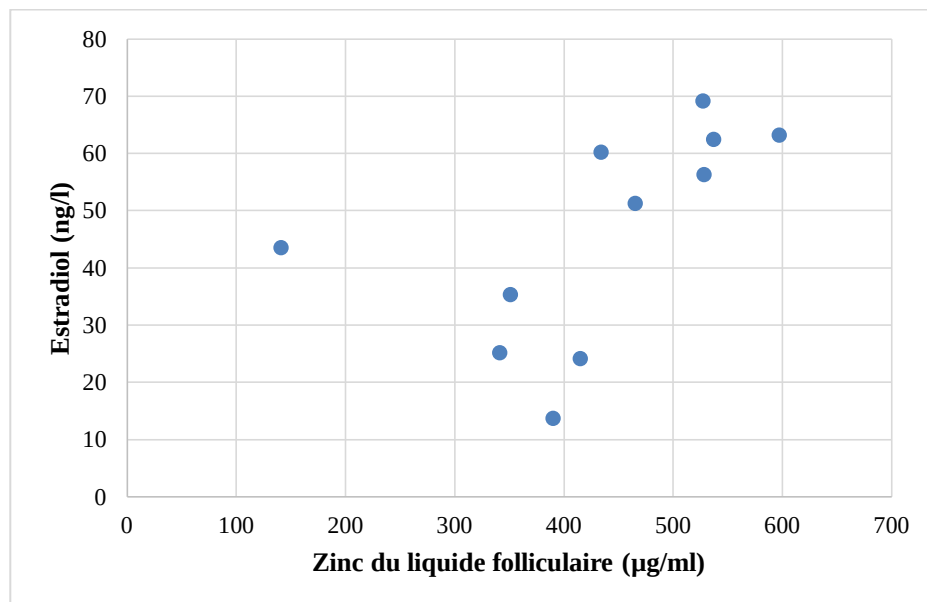


Figure 62: la corrélation entre l'Estradiol et le zinc du liquide folliculaire

Le zinc sert de cofacteur à plus de 80 métalloenzymes impliquées dans la transcription de l'ADN et la synthèse des protéines. La transcription de l'ADN étant une partie importante du développement des cellules germinales, le zinc est probablement important pour la reproduction. De plus, les protéines à doigts de zinc sont impliquées dans l'expression génétique des récepteurs des hormones stéroïdiennes, et le zinc possède également des propriétés antioxydantes. **(Livingstone et al. 2015).**

Nous avons trouvé une corrélation négative et très significative entre la concentration du zinc dans le liquide folliculaire et l'âge des patientes ($r = -0,63$; $P < 0,03$). Cette même corrélation est observée entre le zinc et le tour de taille, le tour de hanche et l'IMC mais elle n'est pas significative ($r = -0,51$; $P = 0,1$), **(ANNEXE 5).**

Les études sur les effets de la carence en zinc chez les femmes ayant subi une FIV sont rares. **Ng et al. (1987)** ont étudié les niveaux de zinc dans le liquide folliculaire de 33 femmes subissant une FIV à Singapour et n'ont observé aucune corrélation entre la concentration de zinc du liquide folliculaire et le volume du follicule. Une autre étude a rapporté une infertilité de longue date chez sept femmes atteintes de la maladie cœliaque. Ces femmes avaient toutes des cycles menstruels normaux, mais de faibles taux de zinc sérique. **(Marzenna et al. 2020).**

- **Le CUIVRE**

La concentration moyenne du cuivre dans le liquide folliculaire de notre population est de **(830±415µg/dl)**. Nos résultats sont deux fois plus élevés par rapport à ceux retrouvés par l'équipe **(ozkaya et al. 2010)** qui ont trouvé un taux de **(407± 73,6 µg /l)** mais inférieur à ceux rapportés par les études de **(YAN SUN 2019)** et **(Ng et al. 1987)** qui ont trouvé des taux de **(1064.53 ± 243.75 µg /l)** et **(1160± 29 µg/l)** respectivement.

Le cuivre est un élément essentiel des systèmes biologiques. Les fonctions biologiques du cuivre sont intimement liées à ses propriétés redox en tant que métal de transition. **(ozkaya et al. 2010)**. Le cuivre est essentiel à l'action de nombreuses enzymes, il intervient dans le métabolisme de plusieurs nutriments : glucides (sucres), lipides (graisses) et fer et a aussi un **rôle** antioxydant, cofacteur du superoxyde dismutase (une enzyme clé dans la défense

contre les phénomènes excessifs d'oxydation). Le cuivre est essentiel à la croissance et au développement du fœtus en jouant un rôle important dans l'apport énergétique, la myélinisation, le métabolisme des neurotransmetteurs et le développement du tissu conjonctif.

Les résultats de (YAN et al. 2017) ont montré que le profil des oligo-éléments dans le liquide folliculaire était manifestement modifié chez les patients atteints de SOPK. Les concentrations de cuivre étaient significativement ($p < 0,05$) plus élevées dans le groupe SOPK que dans le groupe contrôle. L'augmentation des niveaux de cuivre dans le liquide folliculaire était associée à un plus grand nombre de ovocytes du groupe SOPK mais un taux inférieur d'embryons de bonne qualité ($r = -6,360$, $p = 0,050$).

Contrairement à l'étude de (YAN et al. 2017) qui a rapporté que les niveaux du cuivre dans le liquide folliculaire étaient positivement corrélés avec les niveaux de progestérone dans le liquide folliculaire ($r = 0,275$, $p = 0,010$) et les taux de testostérone. Nos résultats montrent l'impact du cuivre sur la synthèse de la thyroxine.

- **La vitamine B12**

La concentration de la vitamine B12 dans le liquide folliculaire était inférieur à la limite détectable (< 159 pg/ml) chez plus de la moitié de la population étudiée donc nous n'avons pas pu calculer la moyenne. Nos résultats montrent que notre population souffre d'une réelle carence en vitamine B12.

L'étude menée par (Bulent et al. 2009) ont rapporté une moyenne de ($271,0 \pm 62,5$ Pg /ml) de vitamine B12 dans le liquide folliculaire. Cette moyenne est nettement supérieure à nos résultats. Cela pourrait être expliqué par l'alimentation qui se diffère selon les régions du monde, qui influent directement sur les apports vitaminiques dont la vitamine B12 (Steeegers-Theunissen et al., 1993).

La vitamine B12 ou cobalamine provient principalement des produits laitiers et carnés. La cause la plus fréquente de la carence en vitamine B12 est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (maldigestion de la cobalamine alimentaire). La vitamine B12 joue un rôle de coenzyme dans le métabolisme intracellulaire en participant à la transformation de l'acide méthylmalonique (AMM) en acide succinique, ainsi que l'homocystéine en méthionine. Un déficit en vitamine B12 se manifeste par une augmentation de l'AMM et de l'homocystéine. (*Rufenacht et al. 2008*)

.Le lien entre l'homocystéine et les troubles de la fertilité chez la femme n'est pas aussi clair que celui observé chez l'homme. Deux études s'opposent sur leurs résultats. En Pologne, une corrélation négative entre la concentration en homocystéine dans le liquide folliculaire et le degré de maturation d'ovocytes extraits pour la réalisation d'une fécondation in vitro (FIV) (picard 2009)

Une étude réalisée par (Kaya et al. 2009) a conclu que l'hyperinsulinémie, l'IR et une HCV élevée sont associés à de faibles concentrations sériques de vitamine B12 chez les patients atteints de SOPK. Les données soulèvent la possibilité importante qu'un faible taux de vitamine B12 sérique puisse être un marqueur d'une adipocyte, d'une résistance à l'insuline ou d'une hyperhomocysténémie chez les jeunes patients atteints de SOPK.

D'après la littérature plusieurs études ont mis en évidence qu'un taux faible en vitamine B12 influe directement sur le métabolisme de homocysteine et on sait qu'un déséquilibre en homocystéine est associé à de mauvais résultats de la FIV/Icsi, Plus récemment, il a été démontré que la supplémentation en folates avant la conception modifie significativement les concentrations de folate et de Hcy totale dans le liquide folliculaire (Boxmeer et al., 2008). Il est possible que l'IR et l'obésité soient associés à un faible taux de vitamine B12 folliculaire (Steegers et al. 1993). Des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats

- **Le fer**

La concentration moyenne du fer dans le liquide folliculaire de notre population est de **(410±340 µg/L)**. Nos résultats ne concordent pas avec ceux de ozkaya et al., (2010) et de YAN SUN (2019), qui ont rapporté de valeur nettement plus élevé 1415,5± 60,9 (µg /l) et 1180.60 ± 432.29 (µg /l) respectivement.

L'une des raisons de l'infertilité féminine est la carence en fer. Selon un sondage les femmes qui utilisent des suppléments de fer ont, 40% de diminution du risque d'infertilité ovulatoire par rapport à ceux qui n'utilisent pas de suppléments de fer, c'est-à-dire un apport adéquat en fer diminuer le risque d'infertilité (Chavarro et al. 2006).

Selon les résultats de The Nurses 'Health Study II, qui a suivi 18500 infirmières essayant de tomber enceinte, Un régime alimentaire riche en fer provenant de légumes et de suppléments peut réduire le risque d'infertilité ovulatoire (Chavarro et al. 2006)

Les femmes qui n'ont pas un apport adéquat en fer peuvent souffrir d'une baisse d'ovulation avec une qualité réduite des ovules, ce qui peut diminuer le taux de grossesse d'environ 60% ou plus par rapport aux femmes qui ont un apport adéquat en fer (Chavarro et al. 2006)

Le fer est une partie importante de l'hémoglobine, de la myoglobine, du collagène et un grand nombre d'enzymes. Il aide à maintenir le système immunitaire en bonne santé. Une teneur réduite en fer peut augmenter le risque d'infections. En outre, le manque de fer, même sans anémie, peut causer de la fatigue et réduire la capacité de travailler (ABEERA et al. 2018)

Environ 50 à 55% des cas d'infertilité sont dus à de différents facteurs. L'un de ces facteurs est les oligo-éléments dont le fer, le sélénium et le zinc qui semble être localisé dans le tissu ovarien à des structures spécifiques, c'est-à-dire entourant l'antrum des gros follicules. Beaucoup de femmes ont un besoin plus élevé en fer parce qu'elles commencent leur grossesse avec des réserves insuffisantes c'est évident que, pour augmenter le volume sanguin, il y a une augmentation des besoins en fer et en acide folique (ABEERA et al. 2018)

Le magnésium

La concentration moyenne du magnésium dans le liquide folliculaire de notre population est de **(14,6± 6,42 mg/L)** nos résultats sont plus élevé par rapport a ceux rapporté par l'équipe (**ozkaya et al. 2010**) qui ont trouvé un taux de **(9,32± 0,5 mg /l)** et inférieur a ceux rapporté par l'études de **(YAN SUN 2019)** qui ont rapporté un taux de **(21,99± 4,65 mg /l)**.

Dans une étude menée par (Silberstein et al . 2009) qui a mesuré la concentration de 26 éléments dans le liquide folliculaire de follicule de différent taille provenant d'un même patients , et a rapporté que le calcium et le magnésium étaient les éléments les plus abondants, suivis du Cuivre, zinc et le fer.

Cette même étude a remarqué que les concentrations des éléments dans les petits follicules pouvait être différente de celle des grand follicules chez le même patient et entre les patients et a avancé comme hypothèse que les concentrations d'éléments dans les petites follicules représentent une exposition à long terme du mode de vie, tandis que les concentrations d'éléments dans le sang représentent une exposition à court terme qui reflète le style de vie récent de la personne. À mesure que le follicule se développe, le transsudat du sang remplit le follicule et de cette manière les concentrations élémentaires gravitent des niveaux initiaux à ceux du sang. (Silberstein et al. 2009) , (Tableau 21).

Notre étude a permis de mettre en évidence l'impact que l'apport alimentaire a sur la qualité du liquide folliculaire ou des corrélations fortement significatives ont été observées. De nombreuses études menées chez l'animal ont permis de montrer que des modifications qualitatives ou quantitatives du régime alimentaire en période péri-conceptionnelle pouvaient avoir un impact sur la qualité ovocytaire. L'alimentation associée parfois à d'autres facteurs environnementaux agirait soit de façon directe ou indirecte sur la qualité du liquide folliculaire et par conséquent sur la qualité ovocytaire au cours de la folliculogénèse.

Tableau 22 : comparaison entre les résultats de notre étude et la littérature

Etude	lieux	NOMBRE	Zinc (µg /l)	Mg (mg/l)	Cuivre (µg /l)	Fer (µg /l)	B12 (Pg /ml)	méthode
ozkaya et al., (2010)	Turkey	69	307,6± 11,5	9,32± 0,5	407± 73,6	1415,5± 60,9		atomic absorption spectrophotometry
YAN SUN (2019)	CHINE	Sopk 89	527.77 ± 236.70	21.99 ± 4.65	1064.53 ± 243.75	1180.60 ± 432.29		inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)

YAN SUN (2017)	CHINE		1180± 18		990± 25			inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)
TOLUN (2016)			0,77(mg/l) MEDIAN		0,73 (mg/l) MEDIAN			
Ng et al. (1987)	Singapour	33	720± 12		1160± 29			
Zha et al. (2008)	CHINE		540					
Bülent et al (2009)	TURKEY					271,0± 62,5		specific electrochemiluminescence immunoassay (ELECYS 2010 HITACHI, Roche Diag. Germany)
Steegers et al. (1993)	USA	14				196(87 - 390) (Pmol/L)		SPB (Solid Phase Boil) radioassay (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA)
Notre étude (2020)	Algérie	30	431±126	14,6±6,42	830±415	410±340	Inférieur à la limite détectable	atomic absorption spectrophotometry

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la fertilité des femmes et leur alimentation. Chavarro a beaucoup travaillé sur ce concept. Dans ses études entre 2007 et 2009 analysant une importante cohorte prospective sur la santé des infirmières, il définit un «régime fertile »qui consiste en une alimentation riche en graisse mono-insaturées, en légumineux oléagineux, en lait riche en graisse, en glucide à faible index glycémique, en protéine d'origine végétale, en vitamines et fer. Il retrouve que l'adhérence à ce type de régime réduirait le risque d'infertilité ovulatoire indépendamment de l'IMC et de l'apport calorique total (Chavarro JE. et , 2017).

Dans notre étude comme dans la littérature, l'obésité semble avoir un impact sur la fécondabilité des femmes. Toutefois, ce lien significatif et positif, retrouvé entre l'IMC et

le délai nécessaire à concevoir, semble être principalement en relation avec les phénomènes dysovulatoires bien connus dans l'obésité. En effet, au-delà de l'obésité, ce sont surtout les caractéristiques menstruelles qui influencent le délai de conception.

La réponse à l'insuline, à savoir la glycolyse, n'est pas altérée dans les cellules ovariennes dans l'espèce humaine en cas d'obésité, mais il semble exister une dérégulation de la voie de la lipogenèse qui est augmentée en cas d'augmentation de l'insuline et, plus particulièrement, au sein des cellules du cumulus. D'autre part, chez les obèses, on constate une altération de l'expression des gènes SR-B1 et CD36 dans les cellules de la granulosa. Ces gènes sont impliqués dans le transport du cholestérol et cette perturbation peut donc modifier la stéroïdogenèse et la lutéinisation des cellules à l'origine d'une dégradation de la qualité ovocytaire. De plus, il semblerait que l'ovocyte soit particulièrement sensible à l'environnement folliculaire à partir du moment où il quitte le pool des follicules primordiaux, plusieurs mois avant l'ovulation.

Il a été constaté chez des brebis nourries à volonté, un taux d'ovulation inférieur, des ovocytes et des embryons de qualité réduite par rapport aux femelles ayant consommé la moitié de leur ration. Une augmentation des apports hypercaloriques chez la souris soumise à un régime pendant 16 semaines est marquée par une diminution du taux d'ovulation. Chez les souris soumises à un régime gras, il a été constaté une augmentation des taux de leptine conduisant à un hypogonadisme hypothalamique. L'hyperinsulinisme et la dyslipidémie associée conduisent à une anovulation et à un retard de développement embryonnaire. Cano et al. ont remarqué que le plus fort pourcentage d'ovocytes de bonne qualité est obtenu dans le groupe où les BMI sont normaux par rapport aux groupes BMI > 25 et BMI < 20. L'analyse rétrospective de Marquard et al. en FIV/ICSI a montré que les femmes obèses et/ou avec un syndrome des ovaires polykystiques ont des ovocytes de plus petite taille par rapport au groupe contrôle, ce qui coïncide avec les données des modèles de souris obèses et insulino-résistantes. Une perturbation de l'activité mitochondriale a été également évoquée pour expliquer l'altération de la qualité ovocytaire chez la femme obèse.

CONCLUSION :

L'infertilité est depuis plusieurs années, considérée comme une pathologie à part entière, dans le cadre du concept de santé reproductive qui reconnaît à chaque être humain le droit à la procréation. À travers ce travail, nous avons cherché à désigner une pathologie mondialement rencontrée, riche en enseignement, lourde en conséquence.

À la vue des données scientifiques actuelles, et d'après nos résultats l'implication de l'alimentation et de l'obésité ou du moins d'un excès adipeux sur la fonction reproductive ne fait plus de doutes. Les effets délétères de l'accumulation lipidique et l'insulino-résistance se manifestent au niveau du système de régulation neuro-endocrinien, qui induira une adaptation physiologique et répercutera les effets en périphérie, notamment via le contrôle des gonadotrophines. Prendront place également des effets directs au niveau des gonades, venant accentuer les désordres centraux.

Aussi, l'âge et l'état nutritionnel en particulier excès des glucides et lipides et carence en micronutriments notamment le fer, le zinc et vitamines peuvent être des facteurs de risque de l'infertilité. Cependant, une étude comprenant une plus grande population de femmes infertiles et des témoins doit être réalisée pour confirmer l'existence d'interaction entre les paramètres étudiés.

D'autre investigation faisant appel à d'autres marqueurs biologiques donneront encore plus de précision. Enfin, il serait intéressant de prendre en considération les paramètres diététiques et la surveillance régulière du métabolisme lipidique accompagné de l'examen de routine hormonale qui représentent une étape cruciale dans l'évaluation de l'infertilité.

Aussi, une alimentation équilibrée et variée peut avoir un impact positif sur la santé reproductive du couple. Plusieurs, recherche soulignent les bienfaits d'un apport adéquat en vitamines et minéraux pour la reproduction féminine.

La nutrition tant par les apports énergétiques que par la composition en nutriment du régime alimentaire semble jouer un rôle non négligeable sur la fonction ovulatoire, la qualité ovocytaire et l'implantation embryonnaire.

Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour mieux comprendre ces interactions et permettre d'établir des recommandations de régime alimentaire et de style de

vie dans le but de prévenir certaines causes d'infertilité ou d'améliorer l'efficacité des traitements de l'infertilité.

Pour conclure, l'infertilité semble être un problème de santé multidimensionnel qui se produit non seulement en raison de problèmes de santé liés par exemple aux trompes de Fallope, les ovaires ou l'endomètre, mais il peut aussi être le résultat des choix imposés par la vie moderne, comme l'âge plus élevé du mariage, le stress, l'obésité, l'alimentation, etc. Pour résumer, avoir une bonne hygiène de vie, en éliminant toute intoxication tabagique, ou alimentation inadéquate ; avoir une vie peu stressante, et suivre quelques conseils médicaux (parfois en s'aidant de petits moyens naturels ou médicamenteux) peut apporter une véritable amélioration de la fertilité féminine.

Références bibliographiques

1. Robker R, Akison L, Bennet B et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones and gene expression compared with moderate weight women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:1533-1540. (2009)
2. Dupont J., R.J. Scaramuzzi, P. Froment Prc et al. Nutrition et métabolisme : quel lien avec le développement folliculaire et embryonnaire chez les mammifères Université de Tours, 37380, Nouzilly, France 2 Department of Comparative Biological Sciences, Royal Veterinary College, (2016)
3. La Vecchia L, Paffoni A, Castiglioni M, Ferrari S, BortolusR, Ferraris Fusarini C et al. Folate, homocysteine and selected vitamins and minerals status in infertile women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017
4. Organisation mondiale de la santé. Le défi de l'obésité dans la région européenne de l'OMS et les stratégies de lutte. Résumé. Genève: OMS; 2007
5. Abeera Mazhar Siddiqui¹ , Muzna Mazhar Siddiqui² , Sohaib Mazhar Siddiqui³ , Syeda Amani Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility Sharaqpur 2018
6. Nadir – Az D, Touami S, Kaouadji N, et al., Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS Algérie, 2017
7. Ramlau-Hansen C. H. et al Subfecundity in overweight and obese couples, *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, 2007
8. Wu L.-Y. et al The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms, *Reprod. Fertil. Dev.*, 2011.
9. Igosheva N. et al Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes, *PloS One*, 2010.
10. Cédric-D, C. Meynant, J.-N. Hugues, et al., Nutrition et fertilité: aspects féminins Springer-Verlag France, Paris (2011) *Front Endocrinol (Lausanne)* v.10; (2019)
11. Agarwal A, Allamaneni S Oxidants and antioxidants in human fertility. *Middle East Fertil Soc J* 9(3):187–197 (2004)
12. Neetu M., Suresh C. J.& Sandeep K. M. et al Effect of dietary iron deficiency anaemia on peripartum pituitary hormones *Endocrine Abstracts* (2006) 12 P76
13. Dorrington J., Gore-Langton R.E. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 1981, 290, 600-

14. Ehara Y., Siler T.M., Yen S.S.C. Effects of large doses of estrogen on prolactin and growth hormone release. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976, 125, 455-61 .
15. Ciccarelli E., Ghigo E., Miola C. et coll. Long-term follow-up of cured prolactinoma patients after successful adenectomy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1990, 32, 583-92.
16. Adamson GD, Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003;17: p 169-85.
17. Agrawal T, Bhengraj AR, Vats V, Salhan S. Mittal A Expression of TLR 2, TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of Chlamydia trachomatis-infected women and their role in host immune response. *Am J Reprod Immunol* ,2011: p 534-543.
18. Alvarez S. Gynécologue-obstétricienne. spécialiste de la fertilité ,Troubles de l'ovulation , manifestations et causes ,2005.
19. Annabi M. L'infertilité au Maghreb Aspect statistique. 2008.
20. Azzoug S. histoire de l'AMP en Algérie. *journal Info soir*,04 /12/2007.
21. Bagur A, Mautalen C. Risk for developing osteoporosis in untreated premature menopause. *Calcif Tissue Int* ,1992: p 5-7.
22. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*, 2005;11(3):p 261-76.
23. Bajo A et Arenaza M. la stérilité et l'infertilité. *Tout sur l'infertilité*, 2003.
24. Belaisch J, Cohen A. La stérilité. Montrouge, Pil, 1985.
25. Bercovici JP. Menstrual irregularities and thyroid diseases. *Feuillets de biologie* ,2000: p 1063-1070.
26. Blanc C, Boubli L. Gynécologie, 2ème éd, Paris, Pradel, 1993.
27. Blin I. infertilité. Article publié le 19 octobre 2007, Article mis à jour le 16 octobre 2013.
28. Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, Caruso F, Giwercman A, Bisanti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschiesche W. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59 , 2002: p 234-242.
29. Bouchez C. Stress and infertility. WebMD, <http://www.webmd.com/infertility-and-reproduction/features/infertility-stress>. page consultée en Février 2007.
30. -Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*, vol. 30, 2009: p 465–93.
31. Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SF, Van Geloven N, Alves MF, Anestad G, Bhattacharya S, Allan J, Guerra-Infante MF, Den Hartog JE, Land JA, Idahl A, Van

- der Linden PJ, Mouton JW, Ng EH, Van der Steeg JW, Steures P, Svenstrup HF, Tiitinen A, Toye B, Van der Veen F, Mol BW, Chlamydia antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data metaanalysis. *Hum Reprod Update* 17,2011: p 301-310.
32. Buck Louis GM., Sundaram R., Schisterman EF., Sweeney AM., Lynch CD., Gore-Langton RE., Chen Z., Kim S., Caldwell KL., Barr DB., Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere* 87, 2012: p 1201-1207.
 33. Buttram UC, Turati G. Uterine synechiae: variation in severity and some conditions which may be conducive to severe adhesions. *Int J Fertil*, vol. 22, n° 2, –p **98 :1977 .103**
 34. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata : etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*, , 1981 : p 36, 433-435.
 35. Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Endométriose et infertilité.<http://www.endofrance.org/canisversionmedecin.html>, page consultée en Février 2007.
 36. Chaine C. stérilité féminine. Article, Dernière mise à jour, le 20/11/2010.
 37. Chavarro JE, Rich_Edwards JW, et al. Dietary fatty intakes and the risk of ovulatory infertility, *Am J Clin Nutr*, 2007;85: p 231-7.
 38. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le Blanc A, Guldner L, Cordier S .Exposure to organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. seafood consumption and time-to-pregnancy in the PELAGIE cohort, *Epidemiology*, sous presse,2012.
 39. Claude J. Empereur . Les causes de la stérilité féminine et leur traitement. paru dans "Gynécologie endocrinienne du Praticien", 2010.
 40. Clément Ch . Les tumeurs de l’ovaire : cancer et kystes de l’ovaire. *Encyclopédie médicale*, 2013.
 41. Cohen B. Comment informer sur la baisse de fertilité avec l’âge. Fiche réalisée à partir de l’Avis du Conseil d’orientation de l’Agence de la biomédecine, 2008.
 42. Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, Ferrara A, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 361, 2003: p 2205-2206.
 43. Coppus SF, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJ, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW, Steeg JW . Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated, Bruxelles , De Boeck Université, 1994.

44. Cotte B, Lapasse C, Nohuz E, Rivoire C, Tamburro S, Boughizane S, Bolandard F, Bonnin M et al, Coeliochirurgie. EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie, 2008: p 76.
45. Czyba JC. Reproduction humaine, La santé face aux droits de l'homme, à l'éthique et aux morales, 120 cas pratiques, édition du conseil de l'europe, 1996 : p 5-6.
46. Debry J M. La fertilité contrariée. les moyens de comprendre les raisons d'espérer, . Bruxelles , De Boeck Université, 1994.
47. Deleglise L P. bilan de l'infertilité chez les femmes. Association MAIA, 2009.
48. Depondt-Gadet M. Stérilité et infertilité. Comment débloquent les barrières psychologiques qui entravent la fécondité. Éditions Dangles, Paris, 2011.
49. Desaulniers G. L'endométriase. Centre hospitalier Fleury, . Mise à jour Aout 2009, <http://www.crhsc.umontreal.ca/hscm/gyneco/endo.html>,
50. Dewailly M , Chaffiotte C, Dewailly D, Lefebvre C, Poncelet E. Echographie et infertilité féminine. Service de Radiologie et d'Imagerie médicale Jeanne de Flandres, Service d'AMP Jeanne de Flandres, 2007 : p 2 -3.
51. Dhont N, Luchters S, Muvunyi C, Vyankandondera J, De Naeyer L, Temmerman M, Wijgert M. The risk factor profile of women with secondary infertility. an unmatched case-control study in Kigali, Rwanda, International Centre for Reproductive Health, Ghent University, Ghent, Belgium, 2011: p 123-9.
52. Diana E, Chavkin MD. Causes and Treatments of Secondary Infertility. The Second Time Around, Resolve, for the Journey and Beyond, Spring 2013.
53. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, Ye X, Petrozza JC, Wright D, Hauser R . Urinary Bisphenol A Concentrations and Implantation Failure among Women Undergoing In Vitro Fertilization. Environ Health Perspect 120, 2012: p 978-983.
54. Elena B. Grossesse et enfants. Les causes de l'infertilité chez les femmes, Mai 2012.
55. Emans J, Laufer M, Kohn A et al., Guide pratique sur le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) pour les adolescentes. Boston Children's Hospital, 2012.
56. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Mocarelli P., Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. Epidemiology , 2010: p 224-231.
57. Estrade JP. Coelioscopie. Bilan d'exploration, Institut de médecine de la reproduction, Marseille, 2014.
58. Evers JL., Female subfertility. Lancet , 2002: p 151-159.

59. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, 1995 : p 333: 853-61.
60. Fondation Génovoise pour la formation et la recherche médicales, 2003.
61. Furelaud G, Calvino B, Cybernétique et Physiologie. Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielle de Paris, ancien IA-IPR, 2009.
62. Germaine M, Buck L et al ., Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation . *Fertility and Sterility*, vol. 95, n° 7, Juin 2011.
63. Glowaczower E. L'hystérosalpingographie. Bilan d'exploration, Institut de médecine de la reproduction, Marseille, 2014.
64. Gnoth C, Godehardt E, Frnk-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility, *Hum Reprod*, 2005 ;20(5): p 1144-7.
65. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertility and Sterility*, 1988, 50(5):p 721-726.
66. Haggerty CL., Ness RB ., Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* , 2006: p 235-247.
67. Hajkova P, Erhardt S, Lane N, Haaf T, El-Maarri O, Reik W, Walter J, Surani M., *Mech Dev. Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells.* 2002 : p 117.
68. Harillier B. la stérilité féminine. prise en charge actuelle en France , 2007 : p14-16-18.
69. Hart R. Unexplained infertility. endometriosis and fibroids, *BMJ*. 2003, 327(7417):p 721-4.
70. Heffner J L. La reproduction humaine. Sciences Médicales, Série Laennec, 1ère éd, Paris : De Boeck Université, 2003.
71. Hugon-Rodin J, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC (Elsevier Masson), à paraître en 2011.
72. Imthurn B, Maurer-Major E, Stiller R. Stérilité/infertilité .Etiologies et investigations, *Forum Med Suisse*, 2008;8(7):p 124–130.
73. Item . Stérilité du couple. Faculté de Médecine ULP F67000 Strasbourg Année 2004-2005 : p 08-09-10-11-12 ; 250.
74. Jagot P. Infertilité féminine. Repli-santé, 2014.
75. Jensen TK., Henriksen TB., Hjollund NH., Scheike T., Kolstad H., Giwercman A., Ernst E., Bonde JP., Skakkebaek NE., Olsen J Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol*, 1998: p 148-992-997.

76. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 2010; p 702-755.
77. La Vignera S., Condorelli RA., Vicari E., D'Agata R., Calogero AE. Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis. *Eur J Intern Med* 23, 2012 : p 19-24.
78. LayyousN, P. All rights reserved. O Box 830038 Zahran Post Office 11183 Amman-Jordan, [powered by Arak, 2010.](#)
79. Lefebvre P, Bringer J. Obésité et reproduction. Services des Maladies Endocriniennes CHU MONTPELLIER, jeudi 26 décembre 2013.
80. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 96, 2011; p 522-529.
81. Leuven UZ. Cause des problemes de fertilité chez les femmes. 2013.
82. Lima Freitas NS., Borborema-Santos CM., Barroso Serrao das Neves D., Costa de Oliveira CM., Dutra Ferreira JR., Astolfi-Filho S. High prevalence detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* , 2011; p 220-226.
83. Lrouwen V. La stimulation ovarienne. La fécondation in vitro, Juin 2013.
84. Malige E. Les troubles de la fertilité état des connaissances et pistes pour la recherche Rapport du groupe de travail réuni par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et par l'Agence de la biomédecine à la demande du Parlement (Article 51 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011). 2012 : p 54.
85. Mandal A. Obésité et Infertilité. 2013.
86. Maturier E. Infertilité, solutions et conseils. Home, Des problèmes d'infertilité, Mai 2012.
87. Mc Donald J, Mc Quinn B, Mc Clure N. Anovulatory polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993; 59: 729-33.
88. McGowin CL., Anderson-Smits C., Mycoplasma genitalium: an emerging cause of sexually transmitted disease in women. *PLoS Pathog* 7, 2011 : p 100-134.
89. Med Pr. The effect of stress on the semen quality . 2010; p 61 (6).
90. Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL, Mahalingaiah S, Ehrlich S, Berry KF, Altshul L, Perry MJ, Cramer DW, Hauser R. Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to in vitro fertilization outcomes. *Environ Health Persp*, 2011; p 1010-1016.
91. Melissa D, Miller K, Christa N. Prevalence of infertility in relatives of patients with infertility. *Fertil Steril*, 2001; 71: p 53-8.

92. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science*, vol. 233,n° 4771, 1986 : p 1389–94.
93. Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P., Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect* , 2011: p 713-718.
94. Mokhtar S, Ali Hassan H, Mahdy N, Elkhwsy F, Shehata G. Risk Factors For Primary and Secondary Female Infertility in Alexandria. A Hospital Based Case Control Study, *Journal of the Medical Research Institute JMRI*, 2006; Vol. 27 No.4: p 255 -61.
95. Morelle P. Un bébé quand je veux,ou un bébé quand je peux .Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), avec le soutien de Merck Serono, lancent une campagne d'information en France sur l'infertilité et ses traitements,2009 : p 9-10.
96. Nugent BM, Tobet SA, Lara HE, Lucion AB, Wilson ME, Recabarren SE, Paredes AH hormonal programming across the lifespan. *Horm Metab Res* 44, 2012: p 577-586.
97. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* ,1993: p 101, 109-116.
98. Olivennes F, Hazout A, Frydman R. Assistance médicale à la procréation .Paris, Masson, 2002.
99. Olivennes F. infertilité .2011 : p 02.
100. Pasqualini-Adamo J. Turner's syndrome and pregnancy. *Rev Fr Gynecol Obstet* ,1988 : p 717.
101. Pei J, Strehler E, Noss U, Abt M, Piomboni P, Baccetti B, Sterzik K. Quantitative evaluation of spermatozoa ultrastructure after acupuncture treatment for idiopathic male infertility. *Fertil Steril*. 2005 Jul; 84(1): p 141-7.
102. Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G., Fiore C., Andrisani A., Ambrosini G., Armanini D ,Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ,2008: p 3-11.
103. Pigeon VP.les troubles d'ovulation.2013.
104. Poppe, K, Glinoe D, Tournaye H et al, Thyroid function and assisted reproduction. In: *The Thyroid and Reproduction*, METS Riga 2008. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2009: p 33-38.

105. Presles Ph. Article du 09 juillet 2001 sur e-sante.fr .
106. Ralph S, Rutherford A, Wilson J. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage among infertile women. *BMJ* 1999: p 319-23.
107. Ranzanici G, Redzepi B, Perez L, Torriani O. Infertilité et procréation médicalement assistée. *Immersion en communauté*, 2008 : p 11- 12.
108. Recchia C. Santé A Z. Infertilité, Dernière modification le 03/11/2011.
109. Regan L, Owen E, Jacobs H. Surgery and risk of infertility and miscarriages. *Lancet* 1990:p 1141-1144.
110. Roman H, Bourdel N, Rigaud J, Delavierre D , Labat J , Sibert L. Endométriose et douleurs pelvipérinéales chroniques. *Clinique gynécologique et obstétricale*, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France, 2010 : p 20, 22.
111. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004 : p 41-47.
112. Roupa Z, Polikandrioti M, Sotiropoulou P, Faros E, Koulouri A., Wozniak G., Gourni M. causes of infertility in women at reproductive age. *hsj – health science journal*, volume 3, ISSUE 2, 2009 : p 80-87 .
113. Roy D. Des éléments clés pour les couples suivis en fertilité. *L'infirmière*, Juillet/Août 1995, disponible sur :
http://www.blaf.ntic.qc.ca/fr/articles/asq_infertilite.shtml (consulté le 22 Novembre 2009).
114. Sallmen M,. Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health* 14, 2001: p 219-222.
115. Sallmen M., Anttila A., Lindbohm ML., Kyyronen P., Taskinen H., Hemminki K., Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med* 37, 1995: p 931-934.
116. Sallmen M., Lindbohm ML., Anttila A., Taskinen H., Hemminki K., Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology*, 2000: p 141-147.
117. Shibahara H, Takamizawa S, Hirano Y, Ayustawati, Takei Y, Fujiwara H, et al. Relationships between Chlamydia trachomatis antibody titers and tubal pathology assessed using transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Am J Reprod Immunol*, 2003: p 7–12.

118. Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams and Wilkins, U.S.A, 1999: p 1035-1036, 1038-1043.
119. Stephens AJ., Aubuchon M., Schust DJ ., Antichlamydial antibodies, human fertility and pregnancy wastage. Infect Dis Obstet Gynecol ,2011: p 125-182.
120. Sweet R ., Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management. Curr Infect Dis Rep ,2012: p 14, 194-203.
121. Taylor BD, Darville T, Tan C, Bavoil PM, Ness RB, Haggerty CL. The role of Chlamydia trachomatis polymorphic membrane proteins in inflammation and sequelae among women with pelvic inflammatory disease. Infect Dis Obstet Gynecol, 2011: p 989.
122. Thibut Labbé M C. le teste de post-coital. Institut de médecine de la reproduction , le couple stérile,MARSEILLE, 2014.
123. Touraine Ph. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction à la Pitié Salpêtrière à Paris Source : (14 juin 2011/n°23-24) dernière modification le 12/06/2012 à 12:42.
124. Tournaire M. Physiologie de la reproduction humaine. Paris , Masson, 1985.
125. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol, vol. 158, n° 6 Pt 1, 1988 : p 1459-70.
126. Vervloesem N. Trouble de la fertilité. Bilan d'infertilité chez la femme, Principales causes d'infertilité chez les femmes, Echographie pelvienne, 2007.
127. Wyshak G. Infertility in American college alumnae. International Journal of Gynecology & Obstetrics 73, 2001: p 237-242.
128. Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and Management,Lancet , 2010: p 730-738.
129. Zorn J-R, Savale M. Stérilité du couple. Paris, Masson, 2005.
130. Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C, Hirschberg AL (2005). Pregnancy and neonatal outcome in women with eating disorders. Obstet Gynecol 105: 255-60
131. Hjollund NHI, Jensen TK, Bonde JPE et al. (1999). Is glycosylated haemoglobin a marker of fertility? A follow-up study of first pregnancy planners. Human Reprod 14: 1478-82
132. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC (2007) A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. Human Reprod 22:1340-7

133. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC (2007) Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr* 85: 231-7
134. Westphal LM, Polan ML, Trant AS, Mooney SB (2004). A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study. *J Reprod Med* 49: 289-93
135. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC (2006). Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol* 108: 1145-52
136. Goh YI, Ballano E, Einarson TR, Koren G (2006) Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 28: 680-9
137. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. (2008) Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 89: 668-76
138. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. (2007) Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol* 110: 1050-8
139. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human Reprod Update* 14: 345-57
140. Jain, A. et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 2468–2473 (2007).
141. Israel, D. D. et al. Effects of Leptin and Melanocortin Signaling Interactions on Pubertal Development and Reproduction. *Endocrinology* 153, 2408–2419 (2012).
142. Gamba, M. & Pralong, F. P. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors:
143. the role of leptin and insulin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 254–255, 133–139 (2006).
144. Tortoriello, D. V., McMinn, J. & Chua, S. C. Dietary-Induced Obesity and Hypothalamic Infertility in Female DBA/2J Mice. *Endocrinology* 145, 1238–1247 (2004).
145. Joham, A. E., Palomba, S. & Hart, R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin. Reprod. Med.* 34, 93–101 (2016).
146. Robker, R. L. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology* 15, 115–121 (2008).

147. Goldman, K. N., Hodes-Wertz, B., McCulloh, D. H., Flom, J. D. & Grifo, J. A. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil. Steril.* 103, 744–748 (2015).
148. Luke, B. et al. The effect of increasing obesity on the response to and outcome of
149. assisted reproductive technology: a national study. *Fertil. Steril.* 96, 820–825 (2011).
150. Moran L, Teede H (2009) Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 15: 477-88
151. Westphal LM, Polan ML, Trant AS, Mooney SB (2004) A nutritional supplement for improving fertility in women: a pilot study. *J Reprod Med* 49: 289-93
152. Hassan MA, Killick SR (2004) Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 81: 344-51
153. Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S et al. (2009) Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI. *Hum Reprod* 24: 226-32
154. ESHRE (2006) Nutrition and reproduction in women. *Human Reprod Update* 12: 193-207
155. Bagos PG (2009) Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod* 15: 19-26
156. Kasim-Karakas SE, Amario RU, Gregory L et al. (2004). Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 615-20
157. Rumbold A, Middleton P, Crowther CA (2005) Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* CD004073
158. Pacchiarotti A, Mohamed MA, Micara G et al. (2007). The possible role of hyperhomocysteinemia on IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 24: 459-62
159. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* (2009) 15:477-88.
160. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol* (2007)110:1050-8.
161. Monniaux D, Caraty A, Clement F, Dalbies-Tran R, Dupont J, Fabre S, et al. Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *Inra Prod Anim* 2009;22:59–76.

162. Clarke HG, Hope SA, Byers S, Rodgers RJ. Formation of ovarian follicular fluid may be due to the osmotic potential of large glycosaminoglycans and proteoglycans. *Reproduction* 2006;132:119–31.
163. McNatty KP. Follicular fluid. In: Jones RE, editor. *The vertebrate ovary: comparative biology and evolution.* New York: Plenum Press; 1978 . pp. 215–59.
164. Sutton ML, Gilchrist RB, Thompson JG. Effects of in-vivo and in-vitro environments on the metabolism of the cumulus-oocyte complex and its influence on oocyte developmental capacity. *Hum Reprod Update* 2003;9:35–48.
165. Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:40.
166. Orsi NM, Gopichandran N, Leese HJ, Picton HM, Harris SE. Fluctuations in bovine ovarian follicular fluid composition throughout the oestrous cycle. *Reproduction* 2005;129:219–28.
167. Suchanek E, Simunic V, Kopjar B, Macas E, Grizelj V, Salzer B, et al. Lipid and lipoprotein contents of human follicular fluid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:543–7.
168. Chang SC, Jones JD, Ellefson RD, Ryan RJ. The porcine ovarian follicle: I. Selected chemical analysis of follicular fluid at different developmental stages. *Biol Reprod* 1976;15:321–8.
169. Velazquez A, Reyes A, Chargoy J, Rosado A. Amino acid and protein concentrations of human follicular fluid. *Fertil Steril* 1977;28:96–100.
170. Kobayashi M, Lee ES, Fukui Y. Cysteamine or beta-mercaptoethanol added to a defined maturation medium improves blastocyst formation of porcine oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Theriogenology* 2006;65: 1191–9.
171. Gerard N, Duchamp G, Goudet G, Bezard J, Magistrini M, Palmer E. A high-molecular-weight preovulatory stage-related protein in equine follicular fluid and granulosa cells. *Biol Reprod* 1998;58:551–7.
172. Desjardins C, Kirton KT, Hafs HD. Some chemical, immunochemical and electrophoretic properties of bovine follicular fluid. *J Reprod Fertil* 1966; 11:237–44.
173. Hanrieder J, Nyakas A, Naessen T, Bergquist J. Proteomic analysis of human follicular fluid using an alternative bottom-up approach. *J Proteome Res* 2008;7:443–9.

174. Kumari GL, Kumar N, Duraiswami S, Datta JK, Vidyasagar IC, Vohra S, et al. Characterization of LH/hCG receptor binding inhibitor in corpora lutea of human and sheep ovaries. *Adv Exp Med Biol* 1982;147:283–301.
175. Carolan C, Lonergan P, Van Langendonck A, Mermillod P. Factors affecting bovine embryo development in synthetic oviduct fluid following oocyte maturation and fertilization in vitro. *Theriogenology* 1995;43:1115–28.
176. Caillaud M, Dell'aquila ME, De Santis T, Nicassio M, Lacalandra GM, Goudet G, et al. In vitro equine oocyte maturation in pure follicular fluid plus interleukin- 1 and fertilization following ICSI. *Anim Reprod Sci* 2008;106:431–9.
177. Jee BC, Han SH, Moon JH, Suh CS, Kim SH. Influence of well defined protein source on in vitro maturation of human oocyte: human follicular fluid versus human serum albumin. *Fertil Steril* 2008;89:348–52.
178. Hong CY, Chao HT, Lee SL, Wei YH. Modification of human sperm function by human follicular fluid: a review. *Int J Androl* 1993;16:93–6.
179. Eisenbach M. Mammalian sperm chemotaxis and its association with capacitation. *Dev Genet* 1999;25:87–94.
180. Poncet C, Sifer C. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Paris: Springer Verlag France; 2011.
181. Bry-Gaillard H, Massin N, Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge. *Endocrinol Nutr*. 2014. Doi : 10.1016/ S1155-1941(14)50293-4
182. Meldrum DR. Introduction: obesity and reproduction. *Fertil Steril*. 2017;107(4):831-2.
183. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? *Fertil Steril*. 2015 Jan;103(1):22-6.
184. Kaipia, A. and Hsueh, A. J. (1997). "Regulation of ovarian follicle atresia." *Annu Rev Physiol* 59: 349-363.
186. Charles MA, Basdevant A, Eschwège E. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *Obépi* 2009.
187. A long term analysis of the HFEA Register data 1991- 2006. <http://www.hfea.gov.uk/en/1540.html>.
188. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M et al. Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* (2002) 13:184-90.
189. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* (2006) 54:363-71.

190. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Cespedes P, Palomino A, Pommer R, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1067-1079.
191. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Physiologie de la reproduction féminine. Physiol Hum Mécanisme Fonct Org.* 6ème éd. Maloine; 2013. p. 603-631.
192. Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2009;91(2):522-527.
193. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC (2007) A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reprod* 22:1340-7
194. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC (2007) Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr* 85: 231-7
195. Rumbold A, Middleton P, Crowther CA (2005) Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* CD004073
196. Pacchiarotti A, Mohamed MA, Micara G et al. (2007). The possible role of hyperhomocysteinemia on IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 24: 459-62
197. Kaipia, A. and Hsueh, A. J. (1997). "Regulation of ovarian follicle atresia." *Annu Rev Physiol* 59: 349-363
198. Favier M, Hininger-Favier I. Zinc et Grossesse. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité.* 10 mars 2005;Volume 33(4):253 à 258.
199. Girodon F, Galan P, Monget Al, Boutron-Ruault Mc, Brunet- Lecomte P, Preziosi P, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT. AOX. geriatric network. Arch. Intern. Med.* 12 avr 1999;Volume 159(7):748 à 754.
200. Prasad As, Beck Fw, Bao B, Fitzgerald Jt, Snell Dc, Steinberg Jd, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am. J. Clin. Nutr.* mars 2007;Volume 85(3):837 à 844.
201. Singh M, Das Rr. Oral Zinc for the common cold. *J. A. M. A.* 2014; Volume 311(14):1440- 1.
202. Salle A, Demarsy D, Poirier Al, Lelievre B, Topart P, Guilloteau G, et al. Zinc deficiency: a frequent and underestimated complication after bariatric surgery. *Obes. Surg.* oct 2010;Volume 20(12):1660 à 1670.

203. Ebisch Im, Thomas Cm, Peters Wh, Braat Dd, Steegers- Theunissen Rp. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. Hum. Reprod. Update. avr 2007;Volume 13(2):163 à 174.
204. Badran Am, Joly F, Messing B. L'hypomagnésémie: causes, manifestations et traitement. Nutr. Clin et Met. sept 2004;Volume 18(3):127 à 130.
205. Berthelot A, Arnaud M, Reba A. Le Magnésium. In Paris: John Libbey Eurotext; 2004. p. 167.
206. Guillard Jc, Aimone-Gastin I. [Vitamin B12 (cobalamin)]. Rev. Prat. oct 2013;Volume 63(8):1089 à 1090.
207. Badran Am, Joly F, Messing B. L'hypomagnésémie: causes, manifestations et traitement. Nutr. Clin et Met. sept 2004;Volume 18(3):127 à 130.
208. Durlach J, Bara M. Le magnésium en biologie et en médecine. Paris. Editions Médicales. In: 2ème Edition. Paris: Editions Médicales; 2000. p. 403.
209. Rayssiguier Y, Boirie Y, Durlach J. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Magnésium. In: 3ème Edition. Paris.: Tec. Doc.; 2001. p. 146 à 149.
210. Vasson M-P, Membres de l'Association des Enseignants de Nutrition des Facultés de Pharmacie (AENFP). Compléments alimentaires: les clés pour les conseiller à l'officine. Le Moniteur des Pharmacies; 2015. 262 pages. (Pro-Officina).
211. Règlement n°1169/2011/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les Règlements n°1924/2006/CE et n°1925/2006/CE du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la Directive 87/250/CEE de la Commission, la Directive 90/496/CEE du Conseil, la Directive 1999/10/CE de la Commission, la Directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les Directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le Règlement n°608/2004 de la Commission.
212. Abeera M. S., Muzna M. S., Sohaib M. S., Syeda A. F. Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility P J M H S Vol. 12, NO. 1, JAN – MAR (2018)
213. Vanessa Picard. Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B : intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine. Sciences pharmaceutiques. 2009. fahal-01732279f
214. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique. Rev Med Suisse 2008;4:2212-7

215. C. Kaya., Sevim D. C., Hakan S. I., Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS 6 Reproductive BioMedicine 2009 ; Turkey
216. Steegers T. M., Regine P, Eric A, P. Steegers, Chris M. G., Thomas, Hans M. G. Hollanders, : Study on the presence of homocysteine in ovarian follicular fluid* fertility and sterility The American Fertility Society (1993) USA
217. Zha, S.W. – Yu, J.Q. – Liu, J.Y. – Pan, L. – Lin, N. – Zha, J. – Yang, M.M. 2008. Contents of lead, cadmium, zinc and manganese in the follicular fluid and semen of nonprofessionally exposed infertile couples. In Zhonghua Nan Ke Xue, vol. 14, 2008, no. 6, p. 494-497.
218. Ozkaya MO, Nazıroğlu M (2010) Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vivo fertility (IVF). Fertil Steril. In press
219. Ng SC, Karunanithy R, Edirisinghe WR, Roy AC, Wong PC, Ratnam SS (1987) Human follicular fluid levels of calcium, copper and zinc. Gynecol Obstet Invest 23:129–132
220. Bülent B, Kaya C, Rusen A, Hakan S. ; Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction, Human Reproduction, Volume 24, Issue 9, September 2009, Pages 2293–2302,
221. Marzenna.N, , Muszy N, joanna. S, michal.K, anna.K : The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. nutrients (2020) poland
222. Livingstone, C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. Nutr. Clin. Pract. 2015, 30, 371–382.
223. Silberstein T, Saphier O, Paz-Tal O, Trimarchi JR, Gonzalez L, Keefe DL. Trace element concentrations in follicular fluid of small follicles differ from those in blood serum, and may represent long-term exposure University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island 2009

1. Moltz, et al., 1991 ;
2. Alexander, et al., 1992 ;
3. Glazener, et al., 1988;
4. Huang, et al., 1991
5. (David et al., 2006).
6. (Defieux et Antoine, 2003).
7. Shapla et al., 2014
8. (Rashid et Tayfoor, 2013)
9. (Cramer et al., 2003
10. Rahman, et al., 2010
11. (Biradar, 2012)
12. Verma, 2012)
13. Olooto et Eniola, 2012
14. (Goswami, et al., 2009)
15. (Kumkum, et al., 2006
16. (Ajibola, et al., 2012)
17. Bridges et Byrnes, 2006)
18. Ben-Chioma & Tamuno-Emine, 2015
19. (Evers, Slaats et al., 1998)
20. Daiter, 2007)
21. Dietlein, Kahaly et al., 2008)
22. Asvold, Vatten et al., 2009).
23. (Pouget et Coll, 2013)

24. (Barbakadzel, Khonelidze et al., 2015)
25. (Konishi, Nishiham et al., 2014)
26. Reghis 2007
27. Barillier 2007
28. KEISERMAN 1989
29. HELENE 2007
30. PEPLING 2001
31. BAKA 1963
32. DRIANCOURT 2001
33. REYNAUD 2003
34. MELDRUM DR. 2017
35. GOUGEOU 1986
36. LAYOUNI 2007
37. CEEDMM 2011
38. HENRY 2004
39. HIORT 2011
40. MARRET 2011
41. HERVÉ 2012

42. REIGA ET MAGE 1996
43. Verma, Rajbhar et al., 2016
44. DELIMA FERREITAS 2011
45. VERLOESEM 2007
46. FOGUENNE 2011
47. MAIA 2007
48. HORDé 2013
49. BARILLIER 2007
50. MACONCHIE 2007
51. HAS 2009
52. DEGER 1988
53. BRUNOINHURN 2008
54. BOUDHRAA 2014
55. BRAZAKOWSKI 2009
56. DECHAN 2009
57. INSEE 2012
58. BRAIDE 2005
59. ROUP 2009
60. SAMIHA 2006
61. GREENLEE 2003
62. NATHALIE 2011
63. BRUNO 2008
64. COPIN 2011
65. MERVIEL 2010
66. NWAJIAKU 2012
67. PUECH
68. COOPER 2008
69. RAJAN 2004
70. NUSSEY
71. Mansour, Gemzell-Danielsson et al., 2011)
72. Bentzen, Forman et al., 2012
73. Slama et al., 2012)
74. Ménézo 2011
75. YAN et al 2017
76. Boxmeer 2008