

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Etude observationnelle descriptive de l'endométriose chez des femmes Algériennes.

Présenté par : DAHDOUH Hanine
DRIDI Aya

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr BECHKRI Sakina (MCA - UFMC 1).
Encadrant : Dr BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MCB - UFMC 1).
Examinateur : Dr ZIADA Hadia (MCA - UFMC 1).

Année universitaire
2022 - 2023

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Allah Tout-Puissant de nous avoir donné le privilège, l'opportunité d'apprendre, la force, le courage et la patience pour faire ce travail.

Nous remercions en premier lieu notre promotrice de mémoire **Dr. BOUDOKHANE.I.M**, pour son soutien, ses orientations, ses précieux conseils, sa compétence et sa gentillesse nous ont permis de bien mener ce travail.

Nos remerciements les plus distingués vont également aux membres du jury, **Mme. ZIADA Hadia** et **Mme. BECHKRI Sakina** d'avoir accepté de juger notre travail, pour le temps que chacune des deux a consenti pour participer positivement à notre formation.

Nous tenons à remercier sincèrement les Médecins **Gynécologues Dr BEGHRICH, Dr ZELTNI, Dr RWABEH** et **Dr LEBIED** qui nous ont permis d'effectuer notre pratique, nous ont guidées et a enrichi notre travail par leur savoir.

Nous remercions également l'ensemble du personnel de l'établissement mère – enfant de sidi mabrouk Qui nous a accueillis chaleureusement à commencer par **Dr. HARABI** pour son aide, sa confiance et sa patience.

Nous remercions les combattantes Algériennes les femmes atteintes de l'endométriose qui ont partagé leurs informations et leurs situations avec nous.

Merci à tous les professeurs de génétique moléculaire de partager avec nous leurs passions pour l'enseignement et la recherche.

Enfin Nous adressons également nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

*Avec tout respect et amour je dédie ce modeste travail
À mon père, «**Houcine**» aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude,
pour sa patience, sa confiance, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour
mon éducation et mon bien être.*

*À ma très chère mère, «**Massika**», je ne peux exprimer avec des mots à quel point je suis
reconnaissante pour votre amour, votre tendresse et votre dévouement. Vous m'avez
poussée et motivée à aller de l'avant. À ce titre, ce travail représente l'aboutissement du
soutien et des encouragements que vous m'avez apportés au cours de mes années d'études.*

Aux plus belles soeurs au monde

*«**Sirine**», «**Rym**» et la merveilleuse grande et mon modèle «**Wissem**»*

*Et à mes petits anges «**Miral**» et «**Lilian**»*

Pour toute la joie, amour et amitié qu'elles ne cessent de m'offrir

*A mon frère «**Larbi**»*

pour leur amour et soutien permanent

*À mes intimes «**Bouthiena**», «**Asma**» et «**Bouchra**»*

*Je vous exprime à travers ce mémoire mes sentiments de fraternité et d'amour, que dieu
vous protège.*

*A tous les membres des familles «**Dahdouh**» et «**Benali**»*

qui m'ont soutenu de près ou de loin.

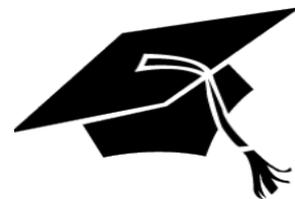
A mes collègues de la promotion : 2ème année Master

*Génétique, nous avons partagé beaucoup de choses ensemble ces 3 dernières années,
merci pour l'amour, les fous rires, les pleurs, les conseils*

*A tous mes enseignants, Du professeur qui m'a enseigné la lecture, l'écriture et le calcul à
ceux qui m'ont enseigné la génétique.*

*A mon binôme «**Aya**»*

*tu resteras toujours la meilleure chose qui me soit arrivée dans ma vie universitaire, je te
remercie pour ton esprit d'équipe, J'espère que ce travail est une passerelle vers tes grands
rêves et je te souhaite beaucoup de succès dans ta vie et surtout beaucoup de joie et de
bonheur.*



HANINE

DEDICACES

Grace à dieu le tout puissant et à ma volonté mon acharnement et ma Persévérance je suis arrivée aujourd'hui à accomplir ce travail qui est le Fruit de plusieurs années d'études
je tiens à remercier et à dédier ce travail à :

mes parents , **mon père** qui m'a toujours soutenue et encouragée
À **ma mère** autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient exprimer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours

Qu'**ALLAH** te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie
à ma seul et unique sœur **HANANE** sa présence était un point fort pour moi sans oublier son petit **YAHYA**

à mon cher frère **NASSIME** qui m'a toujours encouragée et soutenue tout au long de mon parcours

À mes frères **Mohamed Yazid** et **Bilele**

À mon amie et mon bras droit avant d'être mon binôme **HANINE** avec qui j'ai l'immense plaisir de partager ce travail avec elle Que dieu puisse réaliser tes rêves

À mes amies **nesrine , hadjer , rahma , ikrame , houda , et amani**
et toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin avec leur encouragement et leur motivation.



AYA

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviations	
Introduction	1
Chapitre I: Anatomie, Histologie et physiologie de l'appareil génital Féminin	
1. Organes génitaux internes.....	2
1.1. Ovaires	2
1.2. Trompes de Fallope	4
1.3. Utérus.....	5
1. L'endomètre.....	5
2. Le myomètre	5
3. La séreuse.....	6
1.4. Vagin.....	6
2. Physiologie de l'appareil reproducteur féminin	7
2-1/Le cycle menstruel chez la femme	7
2-2. Les différentes phases du cycle menstruel	7
2-3. Régulation hormonale du cycle menstruel chez la femme	9
2-4. Troubles du cycle menstruel	10
2.4-1/Aménorrhée	10
2.4-2/Saignements utérins dysfonctionnels - Saignements utérins anormaux.....	10
2.4-3/Dysménorrhée	11
Chapitre II : L'Endométriose	
1. Théories classiques sur les origines de l'endométriose.....	12
2. Définition de l'endométriose	12
3. Epidémiologie	14
4. Classification de l'endométriose	14
4.1. Score AFS ou rAFS	14
4.2. La classification d'Enzian	14
5. Physiopathologie de l'endométriose	15
5.1. Théorie du reflux	15
5.2. Théorie métaplasique de Mayer	15
5.3. Théorie immunitaire	15
5.4. Théorie génétique	16

6. Signes cliniques de l'endométriose	17
6.1. Douleurs	17
6.1.1. Dysménorrhées , dyspareuie , dyschésie , dysurie	17
6.1.2. Douleurs pelviennes chroniques.....	18
6.2. L'infertilité	18
6.3. Symptômes gastro-intestinaux	19
7. Diagnostique d'endométriose	19
7.1. L'interrogatoire de la patiente.....	19
7.2. L'examen clinique	19
7.3. L'examen de première intention	19
7.3.1. Les examens radiologiques	19
7.4. L'examen de deuxième intention	20
7.4.1. L'IRM	20
7.4.2. Hystérosalpingographie	20
7.4.3. Echographie par sonde vaginale.....	20
7.4.4. Coelioscopie	20
8. Les principaux traitements de l'endométriose	21

Chapitre III : Génétique et épigénétique de l'endométriose

1. Incidence familiale de l'endométriose	22
2. Gènes candidats.....	23
2.1. Gène VEGFA	23
2.2. Gène VEZT	24
2.3 . Gène WNT4	25
2.4 . Gène CDKN2B-AS1	26
2.5. Gène NPSR1	27
2.6. Gène GREB1	28
3. Épigénétique.....	29
3.1. Gènes hyperméthylés dans l'endométriose (HOXA10)	30
3.2. Gènes hypométhylés dans l'endométriose	30
3.3. Modifications des histones dans l'endométriose	31
3.4. Interférence des miARN dans l'endométriose.....	31

Partie pratique

Matériel et méthodes

1. La population étudiée	33
2. Les données globales	33
3. Ethique	33
4. Analyse des données.....	33

Résultats et discussions

1. Situation familiale des patientes.....	34
2. Age	34
3. La parité	35
4. Motif de consultation.....	37
5. Progression de la douleur.....	38
6. Régularité du cycle.....	39
7. Corpulence	39
8. Nombre de fausses couches	41
9. L'infertilité	42
10. Antécédents familiaux	43

Conclusion	45
-------------------------	-----------

Références bibliographiques	47
--	-----------

Annexes

Résumés

Liste des figures

Figure 01 :	Anatomie de l'appareil reproducteur chez la femme	2
Figure 02 :	Structure d'un ovaire	3
Figure 03 :	Organes génitaux internes de la femme	4
Figure 04 :	Histologie de la trompe utérine	5
Figure 05 :	Coupe transversale de l'utérus	6
Figure 06 :	Coupe histologique au niveau du vagin	7
Figure 07 :	Phase 1 : la phase œstrogénique ou folliculaire et Phase 2 : la phase progestéronique ou lutéale	8
Figure 08 :	Synchronisation des cycles sexuels	9
Figure 09 :	La régulation hormonale des cycles ovariens et utérin chez la femme	10
Figure 10 :	Manifestations multiples de l'endométriose	13
Figure 11 :	Voies potentielles pour la pathogenèse et les caractéristiques physiopathologiques de l'endométriose	17
Figure 12 :	Effets de l'endométriose sur la reproduction humaine	18
Figure 13 :	Schéma de la coloscopie	21
Figure 14 :	Arbre généalogique des patientes présentant une incidence familiale d'endométriose.	23
Figure 15 :	Structure du gène VEGF et position des SNP	23
Figure 16 :	Localisation de gène VEZT	24
Figure 17 :	Localisation de gène WNT4	25
Figure 18 :	Polymorphismes mononucléotidiques (SNP) au locus WNT4	26
Figure 19 :	Localisation de gène CDKN2B-AS1	26
Figure 20 :	chromosome 7 locus NPSR1	27
Figure 21 :	le gène GREB1 est situé en 2p25.1	28
Figure 22 :	Locus HOXA10	29
Figure 23 :	Régulation épigénétique de l'endométriose	31
Figure 24 :	Représentation graphique selon la situation familiale	34
Figure 25 :	Répartition des patientes selon L'âge de diagnostic	35
Figure 26 :	Répartition selon la parité.	36
Figure 27 :	Répartition des patientes selon le motif de consultation	37
Figure 28 :	Répartition des patientes selon la progression de la douleur	38
Figure 29 :	Représentation graphique selon la régularité du cycle	39
Figure 30 :	Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC).	40
Figure 31 :	Répartition selon le pourcentage de fausses couches	41
Figure 32 :	Répartition selon le nombre de fausses couches	41
Figure 33 :	Répartition graphique selon l'infertilité	42
Figure 34 :	Répartition graphique selon l'antécédent familial	43
Figure 35 :	Arbres généalogiques pour les personnes atteintes d'endométriose.	43

Liste des tableaux

Tableau I :	Principales théories physiopathologiques de l'endométriose	15
Tableau II :	la classification des cas par indice de masse corporelle.	39

Liste des abréviations

LH	Luteal Hormon
FSH	Follicul Stimulating Hormon
GnRH	Gonadotrophin Relasing Hormon
AFS	American Fertility Society
AFS-r	American Fertility Society revised
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
GWAS	Genome Wide Association
SNP	Polymorphisme d'un seul nucléotide
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEZT	vezatine, protéine transmembranaire des jonctions d'adhérence
WNT4	Wnt family member 4
CDKN2B-AS1	CDKN2B antisense RNA 1
NPSR1	neuropeptide S receptor 1
GREB1	growth regulating estrogen receptor binding 1
HOXA10	homeobox A10
IMC	Indice de masse corporelle
OMS	Organisme mondiale de la santé

Introduction

L'endométriose est une maladie gynécologique courante et complexe qui fait toujours des ravages sur la santé physique, et qui peut même avoir des conséquences psychologiques. Cette affection féminine courante peut toucher 10 % des femmes en âge de procréer et un tiers des femmes stériles. Bien que d'origine gynécologique, elle peut se propager à n'importe quel organe abdominal (parfois au-delà), et ses symptômes sont très variables, ce qui la rend difficile à diagnostiquer et à gérer.

L'endométriose est une affection gynécologique chronique multifactorielle caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Les foyers endométriosiques peuvent se développer dans plusieurs régions, des ovaires aux intestins, en passant par le rectum et même les poumons. Les principaux symptômes associés à cette affection sont la dysménorrhée, la dyspareunie, les douleurs pelviennes chroniques, la dysurie, la dyschésie et la stérilité. Ces effets, surtout lorsqu'ils sont considérés comme chroniques, ont une grande influence négative sur la qualité de vie des femmes atteintes d'endométriose (Vercellini et al. 2014).

Des facteurs tels que les antécédents familiaux, les déséquilibres hormonaux et les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux peuvent également jouer un rôle dans son développement.

Le présent travail est scindé en deux parties : la première partie est une partie bibliographique définissant la maladie et décrivant sa prévalence et sa physiopathologie, ses manifestations et ses facteurs de risque ainsi que le diagnostic et les traitements posés pour cette atteinte. La deuxième partie consiste en une étude descriptive étudiant plusieurs paramètres liés à cette pathologie et leur discussion.

Chapitre I

**Anatomie, Histologie et
physiologie de l'appareil
génital Féminin**

Anatomie et structure de l'appareil reproducteur chez la femme

1. Organes génitaux internes

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes et structures chargés de la reproduction chez la femme. Il est soumis aux variations hormonales et se développe au moment de la puberté pour s'atrophier après la ménopause.

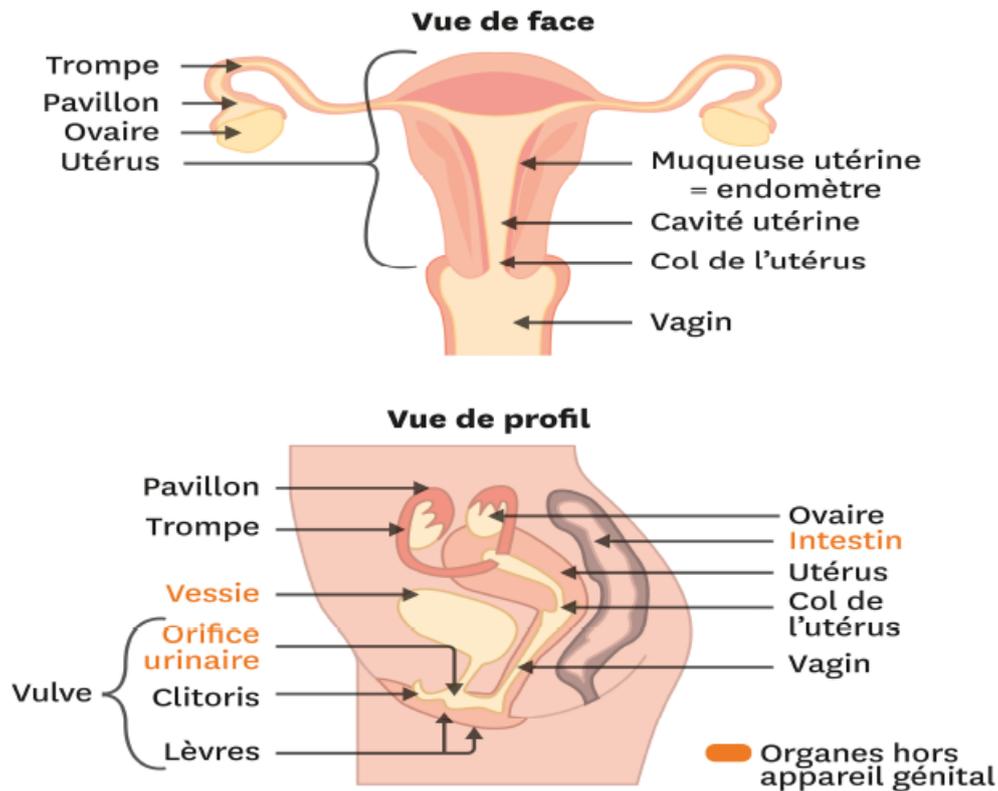


Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur chez la femme. (4)

1.1. Ovaires

Les ovaires sont deux petites glandes situées de chaque côté de l'utérus, reliées aux trompes de Fallope et au bord supérieur externe de l'utérus par les ligaments utéro-ovariens (Frenette, 2011). L'ovaire mesure environ 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur, son poids est de 6 à 8 grammes pendant la période d'activité génitale de la femme et de 1 à 2 grammes après la ménopause. Ces glandes sexuelles commencent à fonctionner à partir de la puberté et continuent jusqu'à la ménopause en sécrétant de l'œstrogène et de la progestérone, et en libérant un ovule lors de chaque cycle menstruel (Marieb, 2008).

Du point de vue histologique chaque ovaire est constitué de quatre composantes histologiques (Tortora et Derrickson 2007)

- La zone périphérique, appelée « *le cortex* », est constituée d'un stroma dense, riche en fibres et en fibroblastes, qui s'étend de l'intérieur vers l'extérieur.
- L'épithélium germinatif.
- L'albuginée fibreuse.
- La zone centrale, dite « *médullaire* », est la partie la plus profonde de l'ovaire. Elle est constituée d'un tissu conjonctif lâche qui contient les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les nerfs.

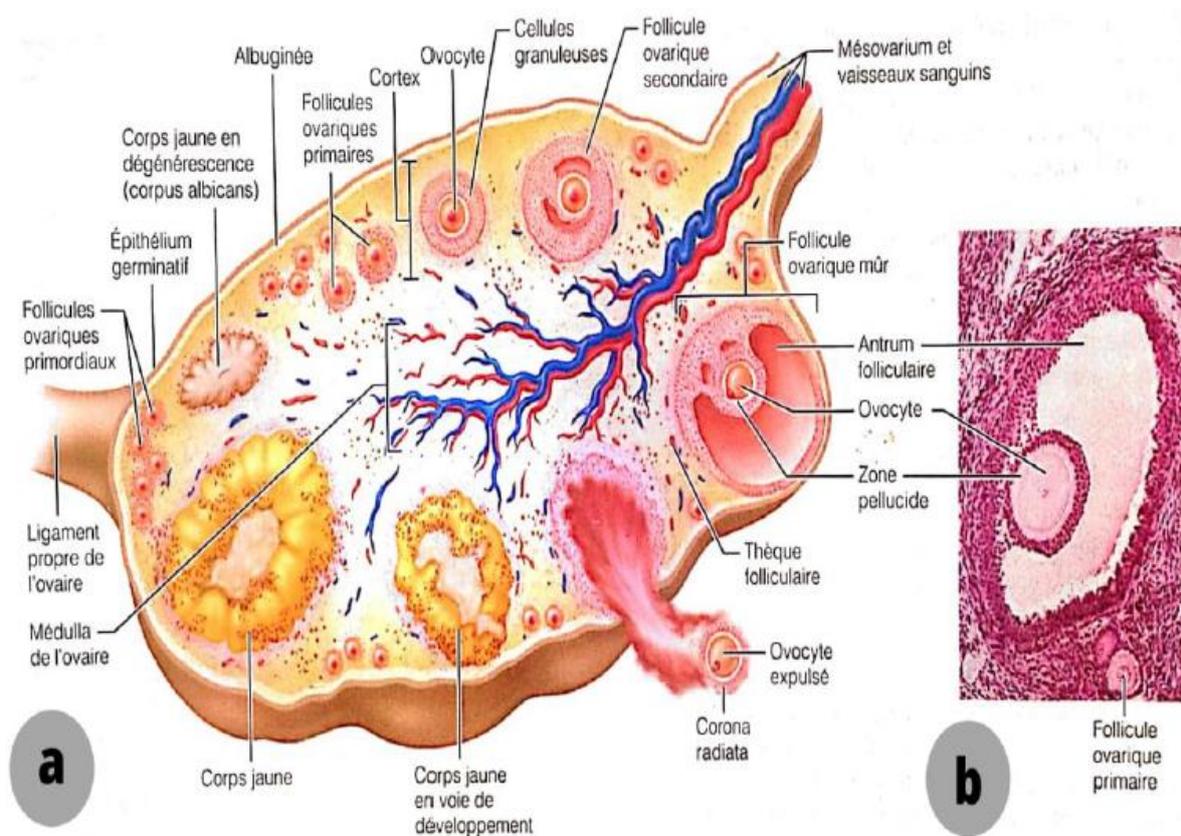


Figure 2 : Structure d'un ovaire (MARIEB, 2008).

a. Coupe sagittale de l'ovaire montrant les follicules situés à l'intérieur

b. Photographie d'un follicule ovarien mûr

1.2. Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope (également appelées trompes utérines ou oviductes) assurent le transport de l'ovule depuis la surface des ovaires jusqu'à la cavité utérine et sont aussi le siège de la fécondation par les spermatozoïdes (Young, O'Dowd, et Woodford 2015).

Il s'agit d'un conduit musculomembraneux mesurant 10 à 12 cm de longueur et

comprenant 4 segments : une portion intra-utérine (ou interstitielle) mesurant 1 cm de longueur et 0,2 mm de diamètre ; l'isthme qui mesure environ 3 cm de longueur et 2 mm de diamètre ; l'ampoule tubaire dans laquelle se fait la fécondation mesurant 7 cm avec un diamètre de 8 mm et l'infundibulum prolongeant l'ampoule comportant 10 à 15 franges tubaires de 10 mm de long (« Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français », 2005).

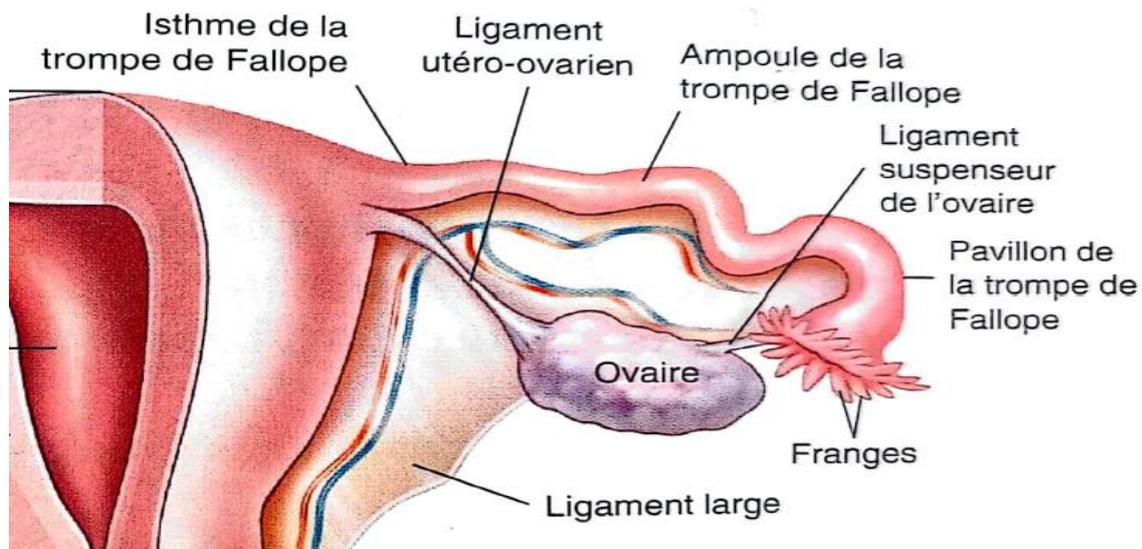


Figure 03 : Organes génitaux internes de la femme (Ramé et Théron 2012).

Les trompes utérines comportent trois tuniques cellulaires, la muqueuse, la musculuse et la séreuse. La muqueuse de la trompe est formée d'un épithélium prismatique simple avec des cellules à cils vibratiles et des cellules sécrétrices, et d'un chorion contenant des cellules musculaires lisses, des capillaires sanguins et des terminaisons nerveuses. La tunique musculaire est formée de muscle lisse organisée en deux couches circulaire et longitudinale. L'extrémité libre de la trompe, le pavillon, possède une frange faite de prolongements digitiformes. La paroi de l'ampoule tubaire comprend une muqueuse, qui forme de nombreux replis, une musculuse et une séreuse. Au niveau de l'isthme tubaire, la lumière de la trompe utérine se rétrécit progressivement et les plis de la muqueuse se raréfient (**Figure 4**) (Tachdjian *et al.* 2016).

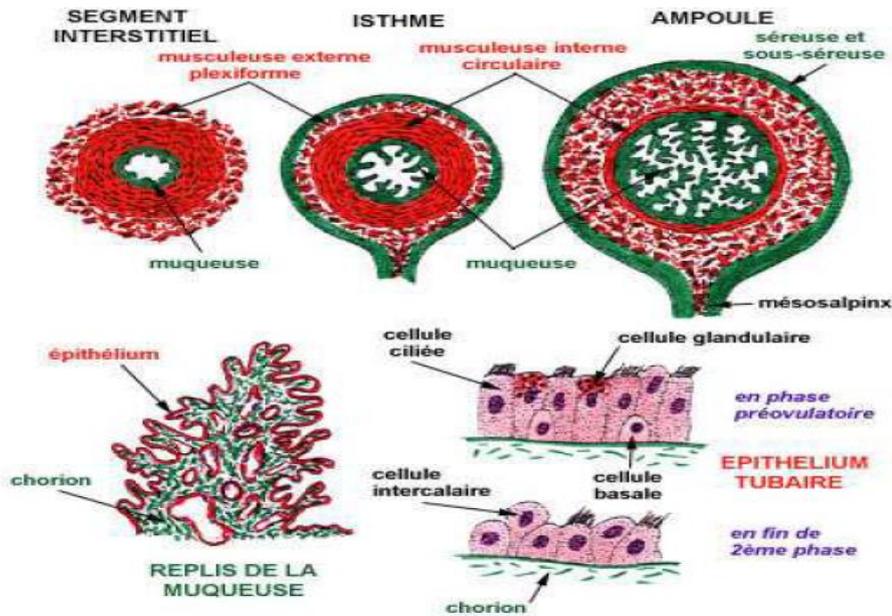


Figure 4 : Histologie de la trompe utérine (Tachdjian *et al.* 2016).

1.3. Utérus

L'utérus a la forme d'une poire inversée qui se rétrécit vers le bas jusqu'au col de l'utérus et, en l'absence de grossesse, il est entièrement situé dans le bassin. Il est creux et ses parois sont épaisses et musclées. Ses dimensions externes maximales sont d'environ 7,5 cm de long, 5 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Un utérus adulte pèse environ 70 g. Dans sa partie supérieure, l'utérus est appelé corps ou "corpus". La zone d'insertion de chaque trompe de Fallope est appelée "cornu" et la partie du corps située au-dessus du cornu est appelée "fond de l'utérus". (Kenny et Bickerstaff 2017).

La paroi de l'utérus est constituée de trois couches :

1. **L'endomètre**, la muqueuse interne, est constitué d'un épithélium cylindrique simple avec un tissu conjonctif sous-jacent, dont la structure change au cours du cycle menstruel.
2. **Le myomètre**, ou couche intermédiaire, est constitué de muscles lisses. Cette couche se distend considérablement pendant la grossesse ; pendant l'accouchement, le muscle lisse de cette couche se contracte pour répondre à la demande. Pendant l'accouchement, le muscle lisse de cette couche se contracte en réponse à une stimulation hormonale.
3. **La séreuse utérine**, ou couche externe, est constituée d'une fine couche de tissu conjonctif .(Casanova *et al.* 2018) ,elle est formé du revêtement séreux qui recouvre les faces antérieures et postérieures du corps. Il est important pour la fixation de l'utérus dans la paroi du bassin. (Lüllmann-Rauch 2008)

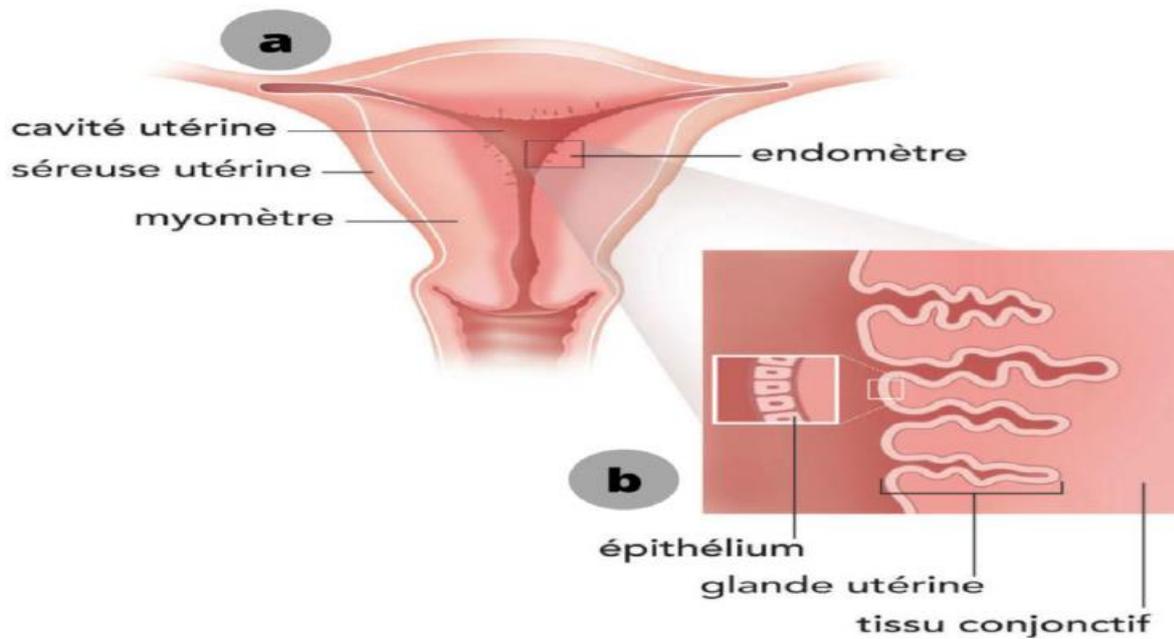


Figure 5 : Coupe transversale de l'utérus (Pierre Collinet, Poncelet, et Vinatier 2008)

a. couches de la paroi utérine ; **b.** composition de l'endomètre

1.4. Vagin

Le vagin est un canal fibromusculaire tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié qui va de l'utérus à la vulve. Il est plus long dans sa paroi postérieure (environ 9 cm) que dans sa paroi antérieure (environ 7 cm), le vagin ne possède pas de glandes et est maintenu humide par les sécrétions des glandes utérines et cervicales et par la transsudation de sa paroi épithéliale (Kenny et Bickerstaff 2017).

À son extrémité inférieure, le vagin traverse le diaphragme urogénital et est ensuite entouré par les deux muscles bulbocaverneux de la vulve. Ces muscles agissent comme un sphincter. L'hymen, un repli de tissu conjonctif recouvert de muqueuse, masque quelque peu l'orifice vaginal externe. L'hymen se fragmente en fragments irréguliers avec l'activité sexuelle et la maternité. Le vagin est principalement irrigué par l'artère vaginale, une branche de l'artère hypogastrique, également connue sous le nom d'artère iliaque interne, et par les veines parallèles (Casanova et al. 2018).

Le vagin est constitué de trois couches histologiques comme est montré dans la figure (**Figure 06**) (Young, O'Dowd, et Woodford 2015).

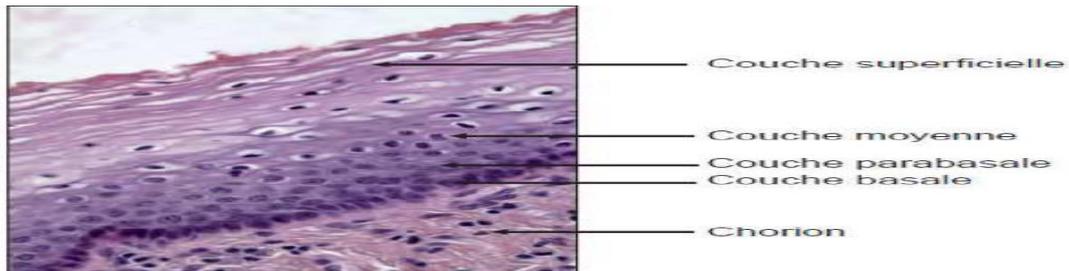


Figure 6 : Coupe histologique au niveau du vagin (Kierszenbaum 2002)

Physiologie de l'appareil reproducteur féminin

2-1/Le cycle menstruel chez la femme

La menstruation est un phénomène physiologique qui se passe dans le corps de la femme comme une préparation de son organisme à une éventuelle fécondation. Ce phénomène commence de la puberté jusqu'à la ménopause. Un cycle complet comprend la période allant du premier jour d'une période au premier jour de la période suivante. Le cycle typique se situe entre 24 et 35 jours, avec une durée moyenne de 28 jours. La première moitié du cycle comprend tous les jours de saignement et ce que l'on appelle la phase folliculaire. La seconde moitié du cycle est la phase lutéale. Entre ces deux phases se situe l'ovulation. L'ovulation est la libération d'un ovule par un follicule ovarien vers le milieu du cycle. Cette courte phase est simplement appelée ovulation ou phase ovulatoire (Katie Stadler, 2019).

2-2. Les différentes phases du cycle menstruel

Phase 1 : la phase oestrogénique ou folliculaire

Cette phase commence le premier jour des menstruations et dure généralement 14 jours. Chaque follicule contient un œuf. Ils continuent de croître grâce à l'hormone FSH (hormone folliculo-stimulante), sécrétée par l'hypophyse, une glande à la base du cerveau. Mais à la fin, un seul follicule mûrit. D'autres disparaîtront. Les ovaires produisent des œstrogènes, qui épaississent la muqueuse de l'utérus pour accueillir un ovule lors de la fécondation. Les niveaux d'œstrogènes dans le sang augmentent progressivement et déclenchent la libération soudaine de l'hormone lutéinisante (LH), qui est sécrétée et stockée par l'hypophyse. Sous l'action de cette hormone, le follicule dominant éclate et pond un œuf : c'est le moment de l'ovulation. L'ovocyte commence sa descente de la trompe de Fallope vers l'utérus, qui dure 3 ou 4 jours. Il peut fertiliser pendant environ 24 heures. Puis, s'il ne rencontre pas de spermatozoïdes, il dégénère.

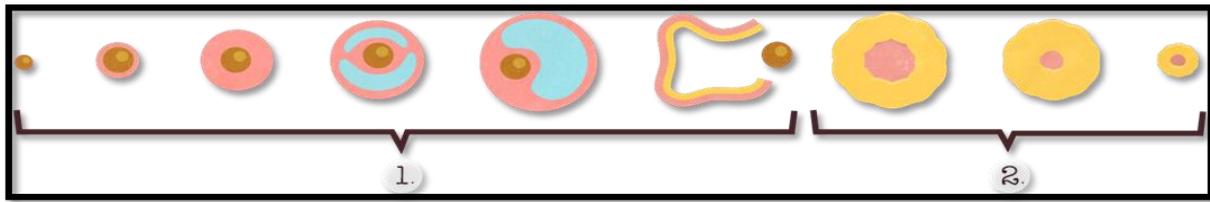


Figure 7 : 1. Phase 1 : la phase œstrogénique ou folliculaire /2. Phase 2 : la phase progestéronique ou lutéal .(10)

Phase 2 : la phase progestéronique ou lutéale

La deuxième phase du cycle menstruel commence après l'ovulation et dure 2 semaines.

Sous l'action de LH, le follicule à partir duquel l'ovule est libéré devient le corps jaune. Cette structure cellulaire temporaire produit des œstrogènes et une grande quantité de progestérone. Cette hormone épaissit la muqueuse de l'utérus, la rendant riche en nutriments (**figure 7**).

La production de progestérone culmine environ 8 jours après l'ovulation, puis diminue lorsque l'hypophyse cesse de produire de la LH (**figure 7**). Le corps jaune se détériore vers le jour 23 à 28. Cela peut également entraîner une baisse des niveaux d'œstrogène. Ce changement hormonal affecte l'état de la muqueuse de l'utérus. Comme elle ne reçoit plus autant de sang et d'oxygène, la couche supérieure de la muqueuse dégénère progressivement et est expulsée par le vagin sous forme de saignement, ce que l'on appelle les menstruations (Gynécologie 2016).

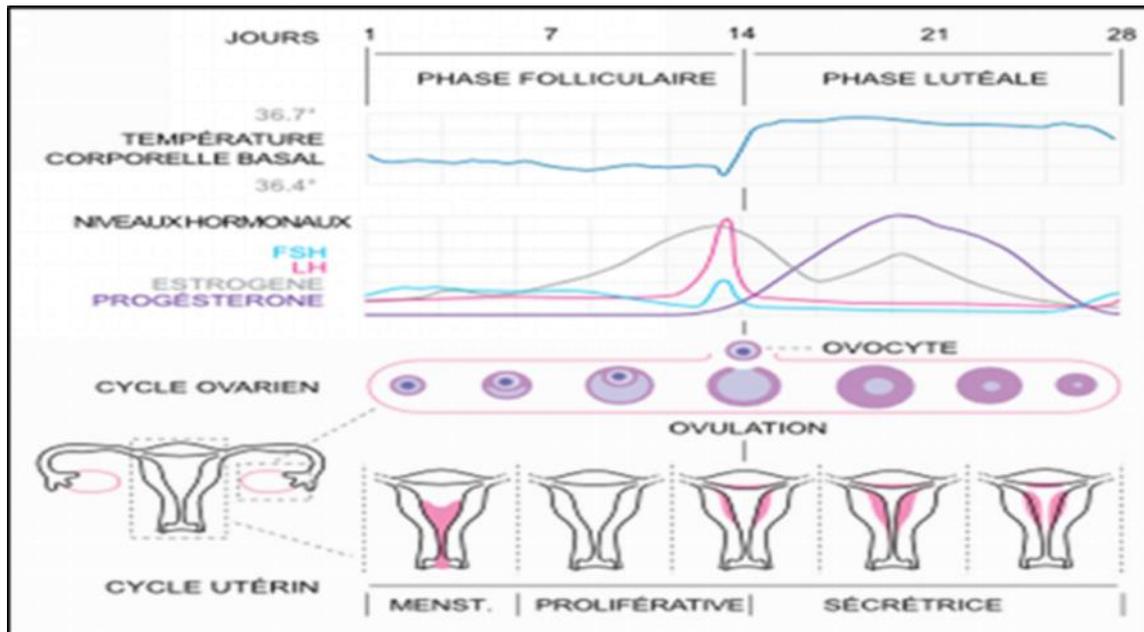


Figure 8: Synchronisation des cycles sexuels . (12)

2-3. Régulation hormonale du cycle menstruel chez la femme

Chez la femme, l'ovaire a une double fonction exocrine et endocrine. La première assure la maturation et l'émission cyclique du gamète femelle, l'ovocyte. Le deuxième permet l'imprégnation hormonale de l'appareil reproducteur, nécessaire à la fécondation de l'ovocyte et à l'implantation de l'œuf fécondé. Ces deux fonctions folliculaires sont contrôlées par les gonadotrophines hypophysaires, l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). La croissance folliculaire pré ovulatoire est précédée de la maturation d'une cohorte de follicules de réserve qui deviendront des follicules sélectionnables, réceptifs aux gonadotrophines. Les mécanismes impliqués dans la mise en route et le déroulement de cette croissance folliculaire basale sont imparfaitement connus. Ils feraient intervenir des facteurs de croissance intra ovariens. FSH assure la croissance d'un follicule sélectionnable en follicule pré-ovulatoire, et LH, l'expulsion de l'ovocyte mûr. Les deux gonadotrophines, LH et FSH, sont par ailleurs indispensables à l'existence d'une stéroïdogénèse ovarienne cyclique. Celle-ci assure en outre le fonctionnement cyclique de l'axe gonadotrope grâce à différents rétrocontrôles qui s'exercent aux niveaux hypothalamique et hypophysaire (**figure 8**) (J. Young, Gougeon, et Schaison 2012)

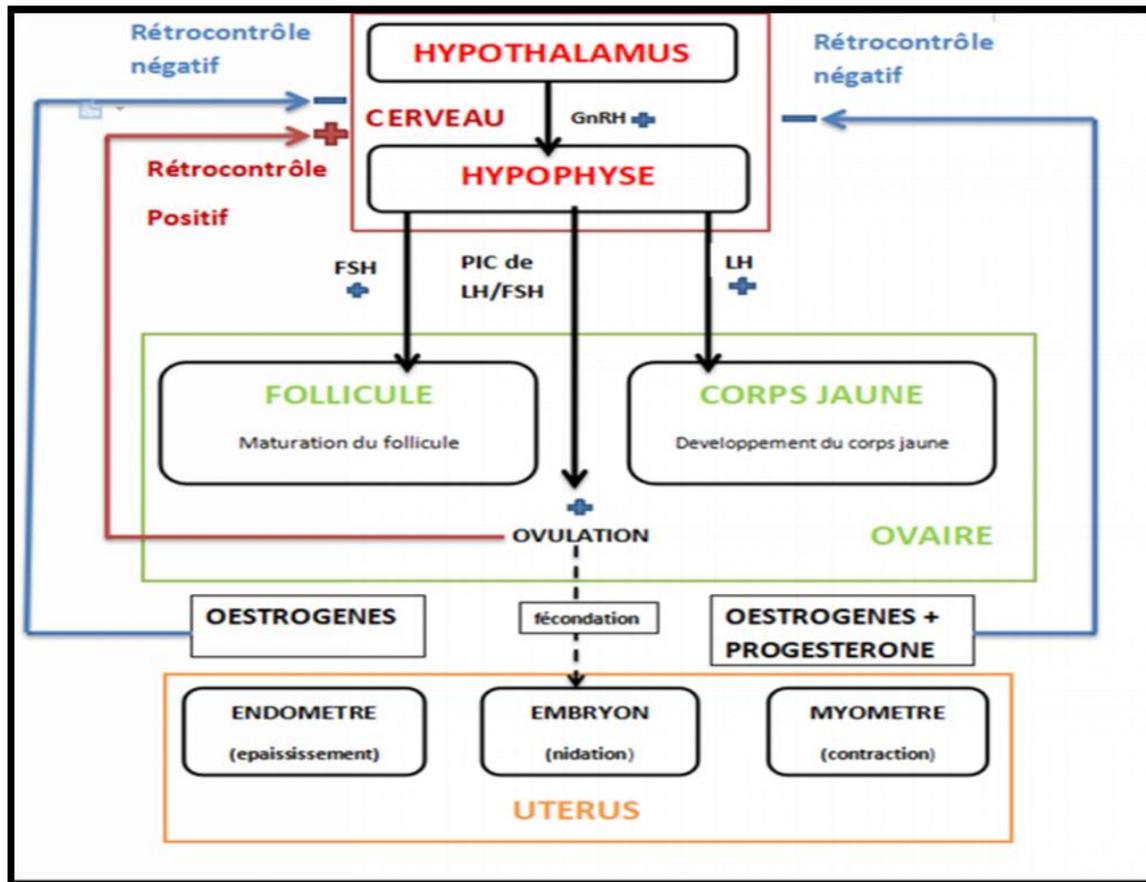


Figure 9 : La régulation hormonale des cycles ovariens et utérin chez la femme (**original**)

2-4. Troubles du cycle menstruel

2.4-1/Aménorrhée

L'aménorrhée primaire est définie comme l'absence de menstruations chez les jeunes filles de 16 ans qui ont déjà développé des caractères sexuels secondaires, ou chez les filles de 14 ans qui n'ont pas encore développé leurs caractères sexuels secondaires. Pour le deuxième groupe en particulier (filles dont les caractères sexuels secondaires sont absents), d'après le comité de pratique de l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine) et le terme "retard de puberté" est plus approprié (Deligeoroglou et Creatsas 2012).

2.4-2/Saignements utérins dysfonctionnels - Saignements utérins anormaux

Les saignements utérins dysfonctionnels sont des saignements endométriaux prolongés, excessifs, irréguliers et non attribuables à une maladie structurale ou systémique sous-jacente. Les saignements associés à causes organiques telles que les complications de la grossesse, les anomalies de la coagulation, les maladies systémiques, les pathologies de l'appareil reproducteur, etc... (Deligeoroglou et Creatsas 2012).

2.4-3/Dysménorrhée

On parle de dysménorrhées lorsque les menstruations s'accompagnent de douleurs au ventre, voire de nausées, maux de tête et vomissements. Ce phénomène apparaît souvent dès les premières règles chez la jeune fille (plus précisément, lors de la première ovulation). Le traitement consiste généralement à commencer une contraception hormonale, éventuellement associée à un anti-inflammatoire. Les dysménorrhées peuvent aussi être le symptôme d'une affection comme l'endométriose. Dans ce cas, les douleurs arrivent plutôt à la fin des règles que durant les premiers jours. On peut également avoir mal au bas-ventre lors de l'ovulation (Gyn&co)

Chapitre II

L'Endométriose

1. Historique

Bien que les vingt dernières années aient amené avec elles une nette amélioration des connaissances de l'endométriose, la maladie a été découverte il y a bien plus longtemps. La première évocation de cette dernière avait déjà été retrouvée sur un papyrus égyptien, qui faisait état de douleurs cycliques et inflammatoires chez la femme (Benagiano, Brosens, et Lippi 2014).

Les spécialistes de cette maladie ont retrouvé des sources originales qui décrivent les caractéristiques pathologiques de l'endométriose chez des femmes Néerlandaises et Belges de la fin des années 1600. Curieusement, la prévalence de l'endométriose reste élevée dans cette partie du monde. Les pathologistes Allemands Von Rokitansky et Meyer ont écrit sur cette maladie à la fin du XIXe siècle. Aux États-Unis, la première description pathologique claire d'un endométriome ovarien a été rapportée par la Johns Hopkins Medical Society en 1899.

Après plus de 25 ans de pratique de la chirurgie gynécologique, John A. Sampson a émis l'hypothèse que les lésions d'endométriose provenaient du tissu endométrial qui s'échappait des trompes de Fallope au moment des menstruations. Selon lui, ce tissu s'implantait sur les surfaces péritonéales et régénérait une muqueuse épithéliale endométriale, Halban a proposé que des cellules endométriales viables puissent voyager par transport vasculaire hémotogène ou lymphogène. Bien que cette théorie métastatique explique les rares manifestations de lésions extra péritonéales éloignées (par exemple, l'endométriose dans le cerveau ou le nez), elle n'explique pas la localisation intrapéritonéale de la plupart des foyers d'endométriose, qui dépend de la gravité de l'endométriose (Bulun 2019).

2. Définition de l'endométriose

L'endométriose est un trouble gynécologique inflammatoire chronique, dépendant des œstrogènes, qui se définit par la présence de glandes et de stroma endométriaux dans des sites extra-utérins ("ectopiques") (Burney et Giudice 2012). Ce tissu endométrial "ectopique" peut induire une fibrose et s'infiltrer dans des tissus plus profonds tels que la cloison recto-vaginale et la vessie, lorsque le tissu endométrial est implanté dans l'ovaire, un endométriome se forme, ce kyste peut être de grande taille et contenir du sang ancien et altéré d'aspect brun épais, raison pour laquelle il est souvent appelé "kyste chocolat". Plus rarement, des dépôts endométriosiques peuvent être trouvés dans d'autres sites tels que l'ombilic, les cicatrices abdominales et la cavité pleurale (Kenny et Bickerstaff 2017).

L'endométriose est importante en gynécologie en raison de sa fréquence, de sa symptomatologie pénible, de son association avec la stérilité et de son potentiel d'invasion des systèmes organiques adjacents, tels que les tractus gastro-intestinal et urinaire (Hacker, Gambone, et Hobel 2015).

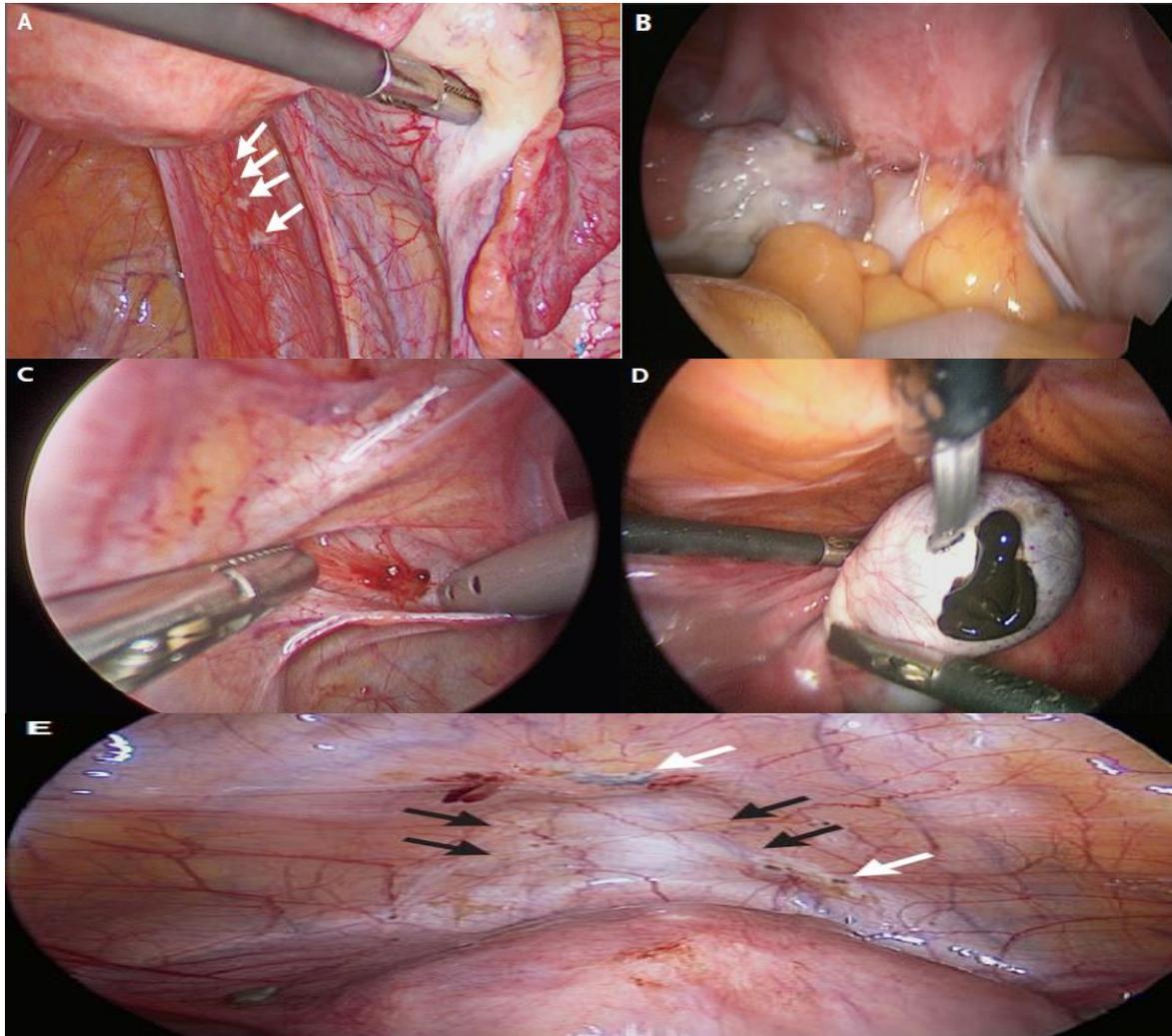


Figure 10 : Manifestations multiples de l'endométriose (Zondervan, Becker, et Missmer 2020).

A. endométriose minimale avec quatre lésions endométriosiques péritonéales (flèches blanches) sur la paroi pelvienne droite. **B.** endométriose étendue avec adhérences intestinales à l'utérus et oblitération du cul-de-sac postérieur cul-de-sac. **C.** une lésion endométriosique péritonéale rouge superficielle et une hyperémie. **D.** endométriose ("kyste en chocolat") dans l'ovaire gauche **E.** nodule vésical profond (flèches noires) et des lésions endométriosiques péritonéales rouges, brunes et noires (flèches blanches).

3. Epidémiologie

La prévalence de l'endométriiose dans la population générale est difficile à estimer. Une incidence annuelle d'environ 0,1 % a été rapportée chez les femmes âgées de 15 à 49 ans (Collinet *et al.* 2018).

La prévalence réelle de l'endométriiose est toutefois incertaine, car le diagnostic définitif nécessite une visualisation chirurgicale. Les estimations varient considérablement d'une population à une autre, et d'une approche diagnostique à l'autre. La prévalence varie de 2 à 11 % chez les femmes asymptomatiques, de 5 à 50 % chez les femmes infertiles et de 5 à 21 % chez les femmes hospitalisées pour des douleurs pelviennes (Zondervan, Becker, et Missmer 2020).

4. Classification de l'endométriiose

4.1. Score AFS ou rAFS

En 1979 la société Américaine de fertilité (AFS) a présenté le score AFS qui a été révisé en 1985 pour générer le (rAFS score), (Haas, Shebl, *et al.* 2013). Le stade de l'endométriiose a été déterminé à partir d'un score cumulatif (Voir Annexe 01).

4.2. La classification d'Enzian

La classification d'Enzian est parue en 2005, en raison du manque de description des structures rétropéritonéales dans les cas d'endométriiose profondément infiltrante (Haas, Oppelt, *et al.* 2013). La classification ENZIAN révisée a été simplifiée en divisant les structures rétropéritonéales en trois compartiments. La partie postérieure de l'utérus a été divisée en compartiment A comprenant la cloison recto-vaginale et le vagin, compartiment B comprenant le ligament utéro-sacré et les parois pelviennes, et compartiment C comprenant le côlon sigmoïde et le rectum. La gravité de la lésion est fixée à une invasion <1 cm pour le grade 1, une invasion de 1 à 3 cm pour le grade 2 et une invasion >3 cm pour le grade 3. Le préfixe "E" indique la présence d'une tumeur de l'endométriiose. Le chiffre qui suit le préfixe indique la taille de la lésion, et après le chiffre, la lettre anglaise minuscule indique le compartiment affecté. Deux lettres minuscules anglaises signifient une atteinte bilatérale. L'invasion de l'endométriiose vers d'autres organes de la cavité pelvienne et vers des organes distants est exprimée comme suit : "FA" correspond à l'adénomyose, "FB" à l'atteinte de la vessie, "FU" à l'atteinte de l'uretère intrinsèque, "FO" à l'atteinte d'autres localisations et "FI" à l'atteinte intestinale (Voir Annexe 02) (S.-Y. Lee, Koo, et Lee 2020).

5. Physiopathologie de l'endométriose

Tableau I : Principales théories physiopathologiques de l'endométriose (Darai *et al.* 2017)

Théorie	Physiopathologie
Transplantation	Menstruation rétrograde
Immunologique	Échec de destruction des cellules endométriales dans la cavité péritonéale
Toxique	Stimulation pro-inflammatoire des cytokines
Métaplasie	Cellules souches dormantes dans l'épithélium péritonéal
Cellules embryonnaires dormantes	Dislocation des cellules endométriales en dehors de la cavité utérine
Dénervation-réinnervation	Anomalies de la contractilité utérine
Hormonale	Dérégulation de la balance des hormones sexuelles
Infectieuse	Inflammation de l'épithélium péritonéal
Génétique	Mutations de gènes candidats et altération des voies de signalisation
Épigénétique	Altération des gènes de régulation

5.1. Théorie du reflux

L'hypothèse pathogénique la plus largement acceptée est basée sur la menstruation rétrograde proposée par Sampson en 1927, le tissu endométrial viable pénètre dans la cavité pelvienne par les trompes de Fallope au moment des règles et adhère au tissu endométrial, prolifère et finit par envahir la cavité pelvienne (Bonavina et Taylor 2022).

5.2. Théorie métaplasique de Mayer (théorie du développement de résidus müllériens)

La théorie de la métaplasie müllérienne de Meyer propose que l'endométriose résulte de la transformation métaplasique du mésothélium péritonéal en endomètre sous l'influence de certains stimuli généralement non identifiés (Hacker, Gambone, et Hobel 2015).

5.3. Théorie immunitaire

L'endométriose est aujourd'hui considérée comme une maladie chronique inflammatoire et progressive, mais, la notion de maladie inflammatoire peut être remise en cause, car on ne sait pas si l'inflammation ou les anomalies immunologiques constatées sont la cause ou les conséquences de la maladie (Symons *et al.* 2018).

Il existe de nombreuses preuves démontrant que l'endométriose s'accompagne d'une réaction inflammatoire dans le péritoine, entraînant des niveaux anormaux de cytokines et de chimiokines dans le liquide péritonéal. Des observations ont été faites de macrophages activés et de cytokines dans le liquide péritonéal de femmes atteintes d'endométriose que chez les femmes ne souffrant pas de cette maladie. En outre, certaines données suggèrent que l'activité anormale des macrophages joue un rôle dans l'endométriose, ce qui est appuyé par de

nombreuses études montrant une altération des niveaux et de l'activité des cytokines des niveaux et de l'activité des cytokines dépendant des macrophages, qui peuvent affecter la survie et la croissance de l'endométriose ectopique. En plus de l'inflammation, un dysfonctionnement immunitaire relatif chez les femmes atteintes d'endométriose a été observé.

Il a été suggéré que l'endométriose fait partie d'un trouble auto-immun, sur la base d'observations que les femmes atteintes d'endométriose présentent une activité généralisée accrue des cellules B et un lien avec la maladie auto-immune. Ces conclusions ont été basées sur l'activité accrue des cellules B généralisées et une association avec des auto-anticorps anormaux, tels que des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides et l'endomètre (Burney et Giudice 2012).

5.4. Théorie génétique

Une prédisposition génétique au développement de l'endométriose est bien établie, bien que les gènes spécifiques impliqués restent toujours mal connus (Burney et Giudice 2012) (Voir chapitre 3).

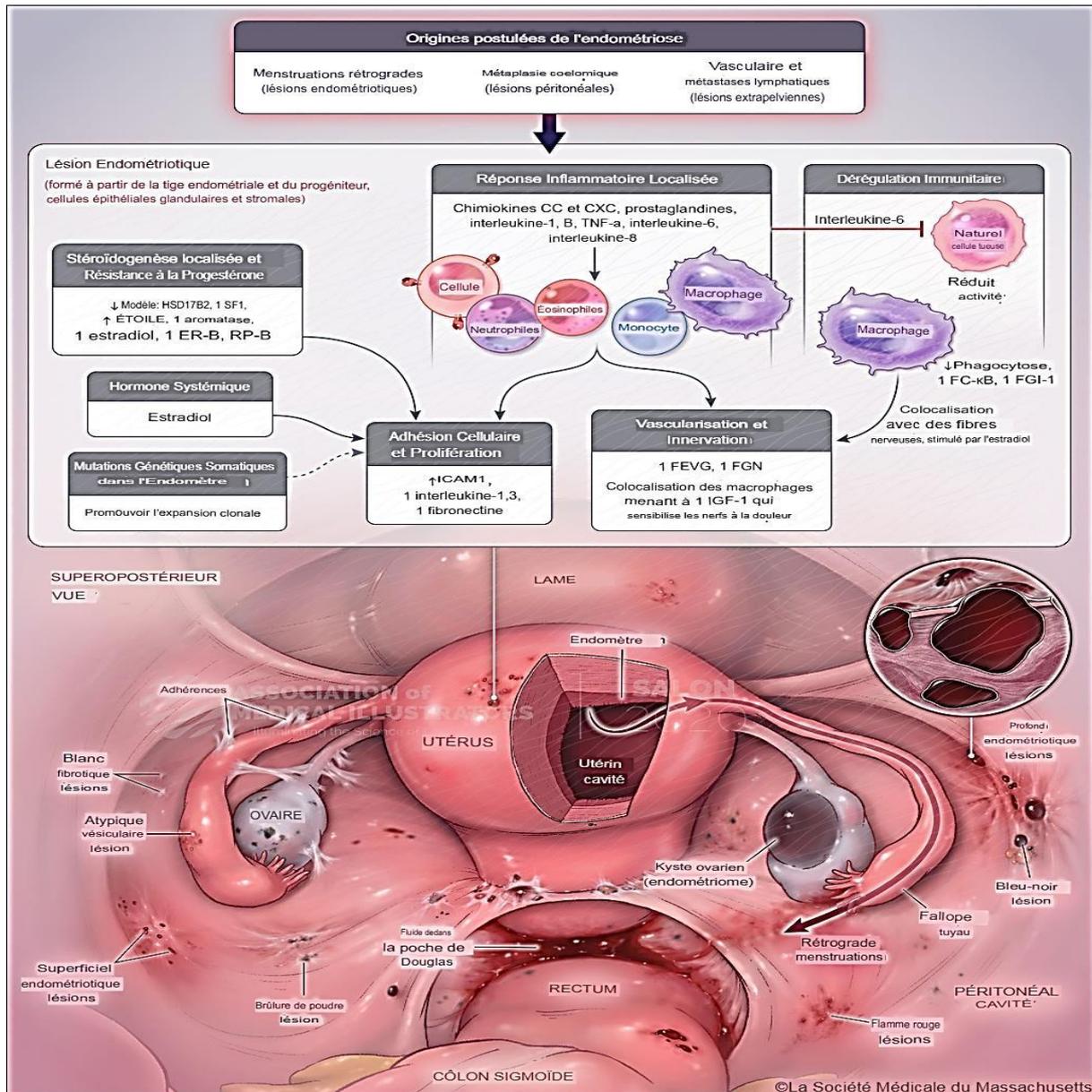


Figure 11: Voies potentielles pour la pathogénèse et les caractéristiques physiopathologiques de l'endométriose (Zondervan, Becker, et Missmer 2020)

6. Signes cliniques de l'endométriose

6.1. Douleurs

6.1.1. Disménorrhées, dyspareunie, dyschésie, dysurie

Les deux symptômes douloureux les plus fréquents causés par l'endométriose sont la dysménorrhée (80 %) et la dyspareunie profonde (30 %). La dyschésie, la dysurie et les douleurs pelviennes inter menstruelles sont moins fréquentes et sont généralement associées, respectivement, à des lésions rectales et vésicales ou à l'ovulation. Une corrélation a été démontrée entre le site de la lésion et le type de douleur (Vercellini *et al.* 2014).

6.1.2. Douleurs pelviennes chroniques

La douleur pelvienne chronique chez les femmes est définie comme une douleur persistante, non cyclique, perçue comme se situant dans les structures liées au bassin et qui dure plus de six mois (Speer, Mushkbar, et Erbele 2016). Les douleurs pelviennes menstruelles sévères ressenties initialement pendant l'adolescence évoluent progressivement en qualité et en sévérité au fur et à mesure que les stimuli inflammatoires de la maladie pelvienne persistent et que le système nerveux périphérique et central est continuellement reconditionné, ce qui conduit au phénomène de sensibilisation centrale (Bulun 2019).

6.2. L'infertilité

L'infertilité associée à l'endométriose peut être expliquée par plusieurs mécanismes complémentaires et associés ; pelviens, liés à l'inflammation et perturbant la fécondation ; mécanismes ovariens, liés à la qualité et/ou à la quantité ovocytaire (de Ziegler, Borghese, et Chapron 2010).

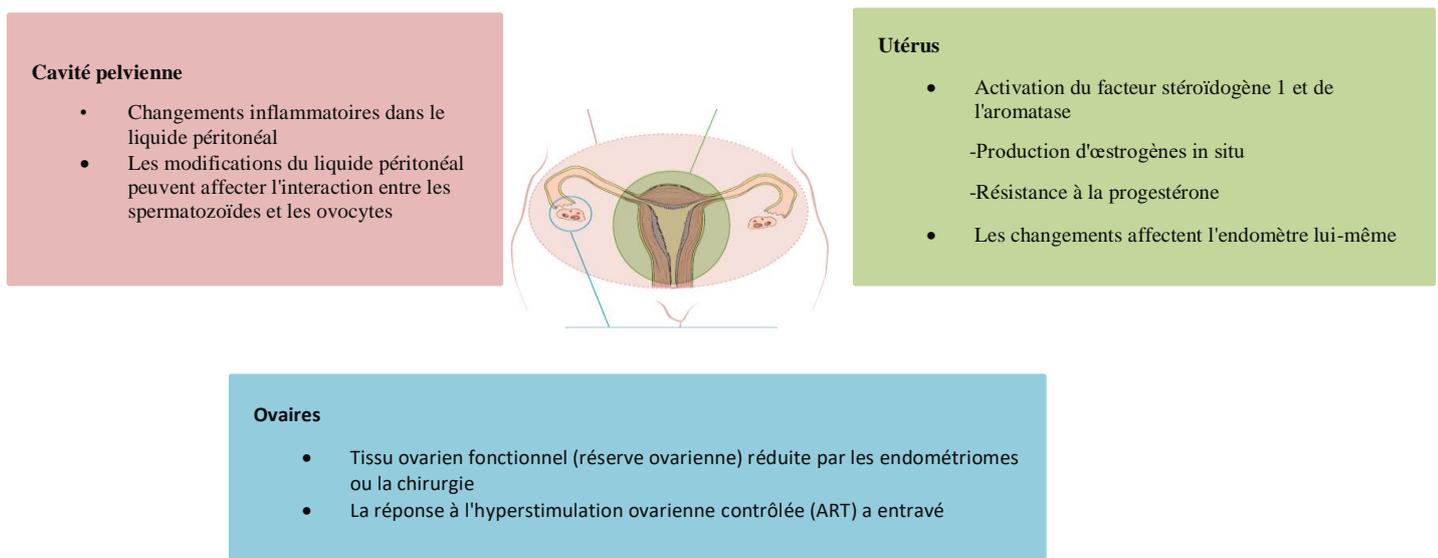


Figure 12 : Effets de l'endométriose sur la reproduction humaine (de Ziegler, Borghese, et Chapron 2010).

6.3. Symptômes gastro-intestinaux

Les femmes atteintes d'endométriose présentent souvent des symptômes gastro-intestinaux. Les analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) sont utilisés pour traiter l'endométriose. ; cependant, certaines patientes développent une dysmotilité gastro-intestinale après ce traitement (Ek *et al.* 2015).

7. Diagnostic d'endométriose

7.1. L'interrogatoire de la patiente

Le diagnostic de l'endométriose commence toujours par un interrogatoire qui définit l'état de la patiente : questions sur le type de douleur, son intensité, sa fréquence, sa durée et ce qui la soulage, ainsi que des questions sur les troubles associés : douleurs pendant les rapports sexuels, troubles digestifs et urinaires, saignements, douleurs . (7)

7.2. L'examen clinique

Un examen clinique (examen gynécologique) est souvent nécessaire pour aider au diagnostic et orienter la prescription d'une échographie ou d'une IRM. Il peut inclure un toucher vaginal et/ou un toucher rectal, qui peuvent se révéler utiles avant une prise en charge chirurgicale pour préciser la nature ou l'anatomie des lésions et leurs retentissements. Ces examens seront pratiqués après avoir obtenu le consentement de la personne . (7)

7.3. L'examen de première intention

7.3.1. Les examens radiologiques

Il s'agit de l'échographie pelvienne et/ou échographie endo-vaginale. L'examen de première intention est un examen radiologique, utilisant les ultrasons, qui permet de visualiser les organes internes. Pour plus de précisions et pour visualiser le col de l'utérus, on pratique une échographie endo-vaginale ou endo-pelvienne par l'introduction d'une sonde dans le vagin. Cet examen, habituellement indolore, est surtout utile pour déceler la présence de kystes ovariens. Les autres lésions peuvent malheureusement passer inaperçues .(7)

7.4. L'examen de deuxième intention

7.4.1. L'imagerie par résonance magnétique

Cet examen utilise une technique d'imagerie par résonance magnétique permettant d'obtenir des vues en 2D ou 3D. Cet examen offre une observation précise des tissus « mous », tels que les organes internes. Dans le cas d'une endométriose, l'IRM permet de détecter des kystes, des nodules ou des lésions d'endométriose profonde. Elle est utilisée en complément d'une échographie endovaginale pour révéler d'autres atteintes. Notamment lorsqu'un kyste d'endométriose (endométriome) est vu à l'échographie, car dans 50 à 80 % des cas, une lésion d'endométriose profonde est associée au kyste A noter : l'IRM ne détecte pas l'endométriose superficielle ou péritonéale (« ameli-sante.fr, 11/2016 » s. d.)

7.4.2. Hystérosalpingographie

Cela consiste à injecter un produit de contraste dans la cavité utérine. Les clichés réalisés permettent ainsi d'apprécier sa morphologie et celle des trompes (Cody, 2000). Cet examen sera prescrit le plus souvent dans le cadre d'un bilan d'infertilité et devant l'existence de saignements utérins anormaux. Il permettra de déceler un obstacle sur le trajet des trompes ou des diverticules dans l'épaisseur de la paroi utérine orientant ainsi vers le diagnostic d'adénomyose (Bazot *et al.*, 2009).

7.4.3. Cœlioscopie

C'est le seul examen complémentaire capable d'affirmer le diagnostic de l'endométriose avec certitude (figure 13). La cœlioscopie gynécologique est une technique chirurgicale qui permet d'opérer à l'intérieur de la cavité abdominale à travers des petites incisions. Elle peut être diagnostique ou opératoire, pratiquée sous anesthésie générale, l'abdomen est gonflé avec du gaz carbonique à l'aide d'une aiguille ou d'un trocart mis en place sous l'ombilic. Cette insufflation est nécessaire pour visualiser l'intérieur de la cavité abdominale et repousser les intestins Elle permet d'examiner, l'intérieur de l'abdomen et en particulier les organes génitaux féminin (l'utérus, les ovaires, les trompes) à l'aide d'une caméra de 10 millimètres de diamètre introduite le plus souvent au niveau de l'ombilic. Les images sont transmises sur un écran visible par le chirurgien « vidéo-assistée » (skhiradmin 2019).

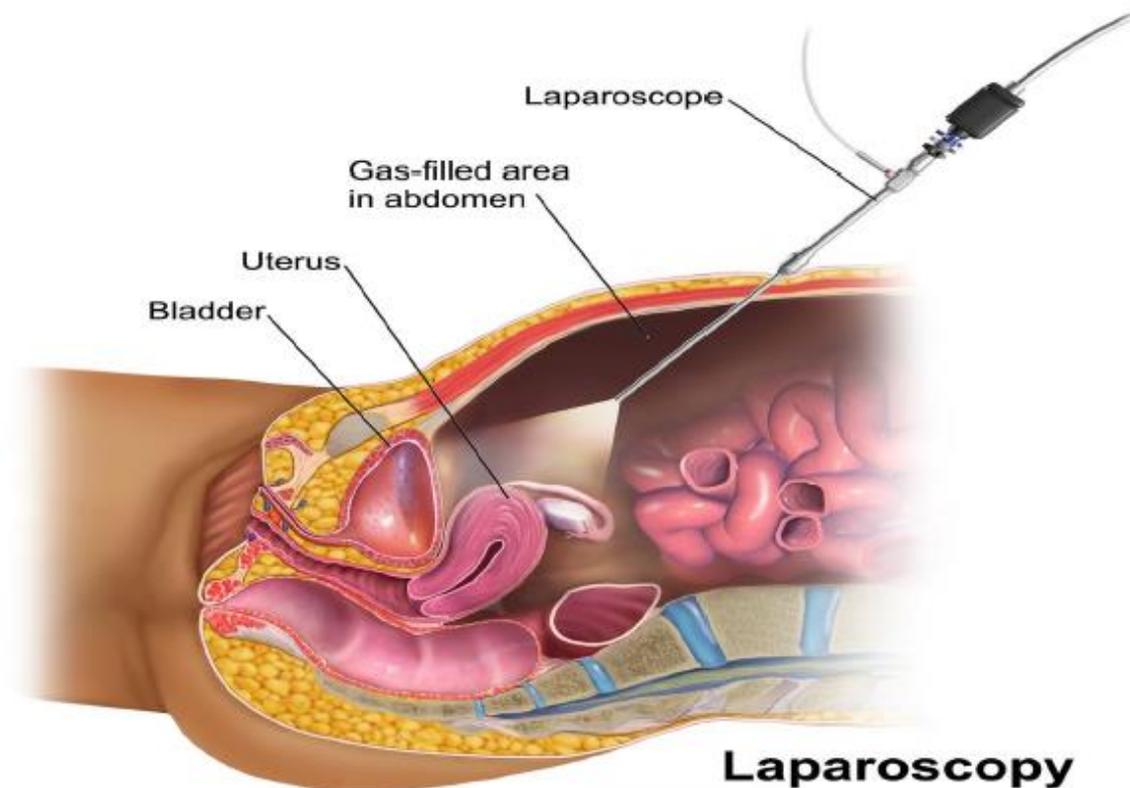


Figure 13 : Schéma de la coelioscopie (skhiradmin 2019).

8. Les principaux traitements de l'endométriose

Il a pour but de réduire les symptômes plus que de supprimer la maladie et de diminuer la survenue de récurrence ou de ralentir l'évolution de la maladie. Le traitement peut se faire par des médicaments qui arrêtent la stimulation hormonale de l'endomètre ; par la chirurgie (en particulier lors de la coelioscopie qui a pour but de détruire et de retirer l'endométriose dans toutes ses localisations) en cas d'infertilité ; et souvent par l'association de deux traitements, surtout en cas de douleurs. Le choix du traitement dépend du désir de grossesse, de l'âge et de la gravité et de l'étendue des lésions. D'autres traitements médicamenteux peuvent être utilisés (les progestatifs, le danazol...). Dans le traitement de l'endométriose, la survenue de grossesse permet d'atténuer, de façon importante, les lésions endométriosiques en raison de l'aménorrhée qui accompagne la grossesse, et aussi grâce au profil hormonal dominant durant la grossesse qui stoppe la prolifération de l'endomètre et les lésions endométriosiques. La ménopause, caractérisée par l'absence des règles, atténue et stoppe l'évolution de l'endométriose. En cas de stérilité, il peut être nécessaire de proposer rapidement une fécondation in vitro dans les stades évolués de la maladie (Stade 4) (DrAbbara2020).

Chapitre III

Génétique et épigénétique de l'endométriose

1. Incidence familiale de l'endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique courante qui provoque des douleurs pelviennes et la stérilité chez les femmes, avec des options de traitement limitées et une héritabilité de 50 %.

La constatation d'un excès de cas d'une maladie donnée, dans une même famille, fait suspecter une possible prédisposition génétique. En d'autres termes, si les apparentés d'un sujet atteint ont plus de risque de développer la maladie, ce que l'on appelle l'agrégation familiale, il faut rechercher un facteur génétique pouvant influencer la survenue de cette maladie (Borghese *et al.* 2010).

Dans le domaine de la recherche sur les bases génétiques de l'endométriose, Simpson est considéré comme un pionnier. En 1980, il a vérifié sur un échantillon de 123 femmes ayant reçu un diagnostic histologique d'endométriose que 6,9 % des parentes au premier degré (mère et sœurs) étaient atteintes, alors que la prévalence de la maladie chez les témoins (femmes au premier degré) était de 1,5 %. Chez les témoins (parentes au premier degré des "maris" correspondants) était inférieure à 1 % (Malinak *et al.* 1980).

En 1999, les travaux de Treloar sur une population Australienne ont démontré un rapport de concordance de 2:1 entre jumeaux monozygotes et dizygotes et un risque génétique correspondant de 2,34 d'affecter une sœur. Les résultats de l'étude montrent que 51% de l'influence génétique est responsable du développement de l'endométriose (Treloar *et al.* 1999).

Il y a donc suffisamment de preuves que l'endométriose est clairement héréditaire, même si la manière dont elle l'est n'est pas encore claire. L'augmentation du risque génétique chez les parents du premier degré (5-8 %) suggère une transmission polygénique et multifactorielle plutôt que monogénique. Cependant, ce risque de récurrence est plus élevé que le risque attendu pour une pathologie polygénique (2-5%). L'autre hypothèse, plus probable, est que l'hétérogénéité phénotypique reflète l'hétérogénéité génétique et que, par conséquent, toutes les formes d'endométriose ne sont pas la même maladie. (Melis *et al.* 2014)

En fait, certaines formes d'endométriose, en raison de leurs caractéristiques, se comportent presque comme des pathologies mendéliennes (Angioni *et al.* 2020). Les résultats des études sur l'héritabilité ont servi comme plate-forme d'identification de loci de

susceptibilité et aussi pour identifier les gènes candidats potentiels en utilisant une GWAS (Genome Wide Association) (Albertsen *et al.* 2013).

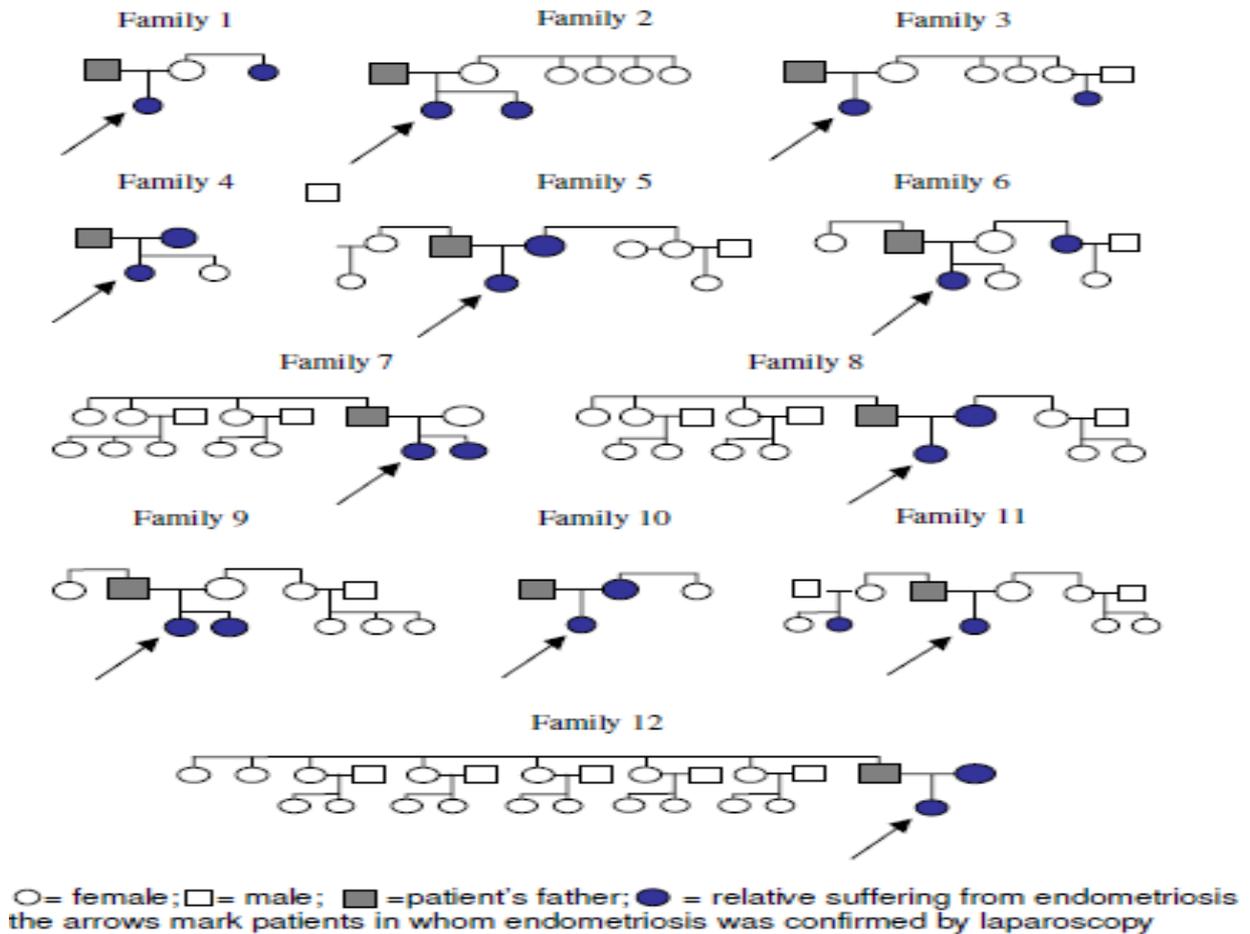


Figure 14 : Arbre généalogique des patientes présentant une incidence familiale d'endométriose (Nouri *et al.* 2010).

2. Gènes candidats

2.1. Gène VEGFA

Le gène VEGFA, qui code pour le facteur de croissance endothélial vasculaire A (Vascular Endothelial Growth Factor A), est localisé sur le chromosome 6 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 6p21.1 du chromosome.

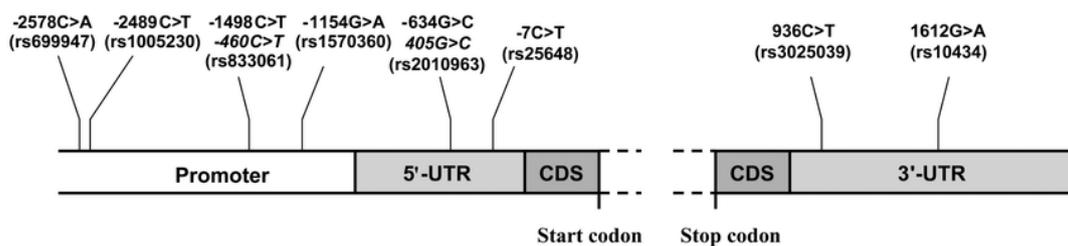


Figure 15: Structure du gène VEGF et position des SNP (Jain *et al.* 2009).

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est l'un des facteurs angiogéniques les plus puissants et plusieurs auteurs ont postulé qu'il serait impliqué dans l'évolution des lésions ectopiques dans l'endométriose (Taylor *et al.* 2009).

Certaines études signalent une augmentation des niveaux de VEGF dans le tissu péritonéal, le plasma sanguin et le liquide péritonéal chez les femmes atteintes d'endométriose (Szubert *et al.* 2014). Les polymorphismes génétiques du VEGF jouent un rôle important dans la régulation de l'expression du gène du VEGF, ce qui entraîne une modification des niveaux de VEGF (Fang *et al.* 2015).

Une association positive a été trouvée entre le stade III-IV de l'endométriose et l'allèle VEGF +936T (P=0,018) dans une population Japonaise (Ikunashi *et al.* 2007).

L'étude de Perini et al en 2014 sur des femmes Brésiliennes a indiqué une association de risque avec le polymorphisme -1154G> A du gène VEGF (Perini *et al.* 2014)

Le SNP VEGF -2578 A/C a été signalé comme un facteur potentiel de susceptibilité à la maladie dans une population de femmes Estoniennes composée de 150 sujets (Lamp *et al.* 2010).

Une association indépendante a été trouvée entre les SNP VEGF C/T, +405 G/C et +936 C/T et l'infertilité liée à l'endométriose (SZCZEPAŃSKA et al. 2015) (Liste des études cas témoins visant à évaluer la relation entre les polymorphismes du VEGF et le risque d'endométriose voir annexe 3).

2.2. Gène VEZT

Le gène VEZT, qui code pour la protéine vezatin, est localisé sur le bras court (p) du chromosome 12 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 12p12.1 du chromosome.

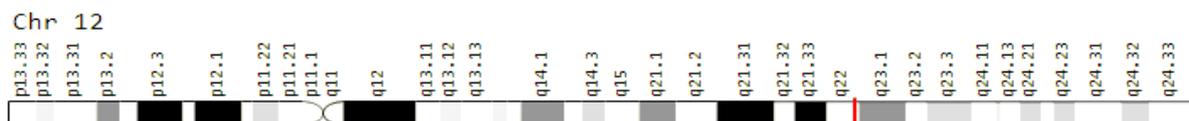


Figure 16: Localisation de gène VEZT . (16)

Le gène vezatin (VEZT), code pour la protéine vezatine, largement exprimée dans l'endomètre et le myomètre humains en tant que partie du complexe cadhérine-caténine, son expression augmente pendant la phase sécrétoire du cycle menstruel (Giacomini et al. 2021). Fung et ses collègues ont montré que les niveaux d'expression transcriptionnel du VEZT

étaient accrus dans les échantillons de tissus endométriaux, ce qui favorise le développement de l'endométriose (Fung *et al.* 2018). Selon l'équipe de Matalliotakis l'allèle C du variant rs10859871 situé 17 kb en amont de VEZT, a été associé à une augmentation de l'expression de la VEZT et cette expression aberrante pourrait être impliquée dans la pathogenèse de l'endométriose (Albertsen *et al.* 2013), (Matalliotakis *et al.* 2017).

2.3. Gène WNT4

Le gène WNT4, qui code pour la protéine Wnt-4, est localisé sur le chromosome 1 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 1p36.23 du chromosome



Figure 17 : Localisation de gène WNT4 (Powell *et al.* 2016)

Les ligands Wnt sont des molécules de signalisation paracrine classiques qui régulent la prolifération et l'auto-renouvellement des cellules. La signalisation Wnt peut également conférer une polarité aux cellules, donnant ainsi une forme aux différents tissus et jouant un rôle majeur dans l'organogenèse. Chez l'homme, la famille des ligands Wnt comprend 19 gènes qui codent pour ces glycoprotéines sécrétées (Pitzer *et al.* 2021).

Le gène WNT4 joue un rôle unique dans l'organogénèse et le développement des tissus reproducteurs féminins, notamment l'utérus, les ovaires et les glandes mammaires (Kossack *et al.* 2019). Le variant SNP rs16826658 près du gène WNT4 était significativement associé à l'endométriose dans une étude faite sur une population Coréenne (Lee *et al.* 2014). Une autre association positive a été montrée pour le variant le rs7521902 et l'endométriose de stade III/IV (Matalliotakis *et al.* 2017).

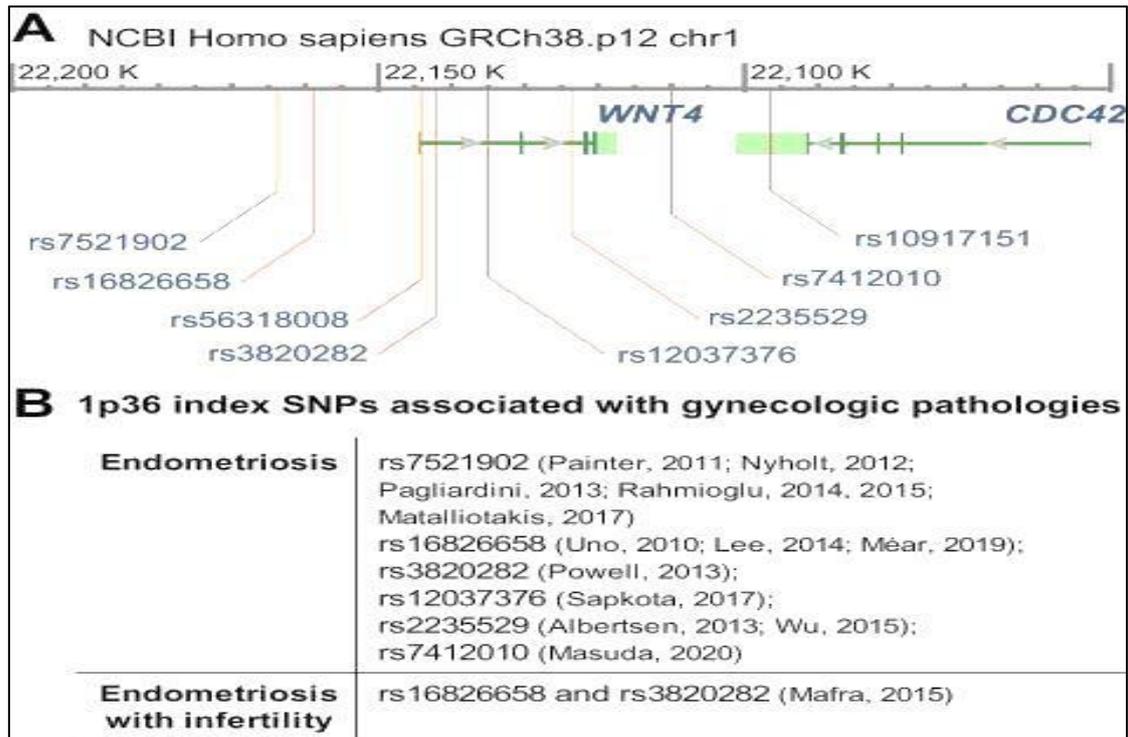


Figure 18 : Polymorphismes mononucléotidiques (SNP) au locus WNT4 (Pitzer *et al.* 2021)

2.4. Gène CDKN2B-AS1

Le gène CDKN2B-AS1, également connu sous le nom d'ARN non codant antisens CDKN2B (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B Antisense RNA 1), est localisé sur le chromosome 9 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 9p21.3 du chromosome.

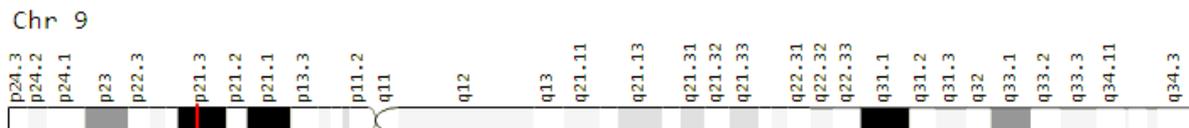


Figure 19: Localisation de gène CDKN2B-AS1 . (3)

CDKN2A est l'un des inhibiteurs de kinases dépendant du cycle cellulaire et agit en tant que régulateur négatif du cycle cellulaire. L'inactivation de CDKN2A par délétion homozygote, mutation ou hyperméthylation a été signalée dans un sous-ensemble de carcinomes endométriaux. L'hyperméthylation du promoteur de ce gène serait à l'origine de l'inactivation de CDKN2A dans 50 % des carcinomes endométriaux et dans 44 % des hyperplasies endométriales. Une perte d'hétérozygotie a aussi été observée pour le gène CDKN2A, ce qui suggère que CDKN2A pourrait jouer un rôle dans la régulation de la croissance cellulaire dans le tissu endométrial. La première étude d'association pangénomique sur l'endométriose a été réalisée sur une population Japonaise en 2010, sur un échantillon de 1432 cas et 1318 témoins. L'étude a identifié une association significative ($p = 5,6 \times 10^{-12}$;

OR 1,44 (1,30-1,59)) avec le SNP rs10965235 situé sur le gène CDKN2B-AS1 (Uno *et al.* 2010).

2.5. Gène NPSR1

Le gène NPSR1, qui code pour le récepteur 1 du neuropeptide S (Neuropeptide S Receptor 1 en anglais), est localisé sur le chromosome 7 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 7p14.3 du chromosome.

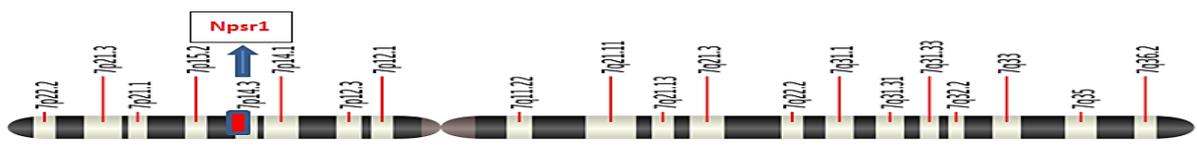


Figure 20 : Chromosome 7 locus NPSR1 (Mysid 2007)

Une équipe de recherche a mené une étude sur une espèce de Macaques *Rhésus* atteintes d'endométriose, cette espèce de primate pouvant aussi développer la maladie. Des variants du gène NPSR1, sur le chromosome 7 p 13-15 augmenteraient le risque de développer une endométriose pour cette espèce de primates. Dans les travaux menés à ce sujet, la plupart des femmes porteuses de ces variantes rares avaient une endométriose de stade 3 à 4, c'est-à-dire une forme sévère avec de nombreuses atteintes. Les chercheurs ont séquencé l'ADN de macaques rhésus, et trouvé des résultats similaires (Hélène, Boure 2021).

Le gène NPSR1, pourrait être à l'origine de formes graves d'endométriose. Ce gène, responsable de la fabrication de neuropeptide S, joue un rôle important dans la transmission nerveuse et dans l'inflammation. Chez les patientes gravement atteintes, il y aurait plus de variations de ce gène que chez les autres. Des prélèvements effectués sur 11 000 patientes et sujets sains ont permis d'isoler ce gène. Et ont montré la même variation génétique présente chez les macaques (Ballester *et al.* 2012).

2.6. Gène GREB1

Le gène GREB1, qui code pour la protéine Gremlin-1, est localisé sur le chromosome 2 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 2p25.1 du chromosome.

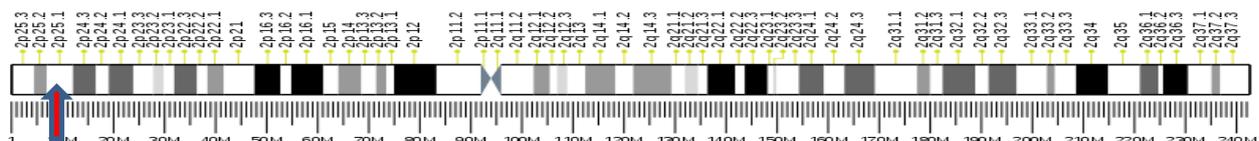


Figure 21: Gène GREB1 (2p25.1) . (8)

Le gène GREB1 est exprimé sous trois isoformes distinctes : GREB1a, GREB1b et GREB1c ; GREB1a est l'isoforme de pleine longueur, tandis que les variantes d'épissage et l'introduction de codons de terminaison précoce donnent GREB1b et GREB1c, qui se terminent après les exons 10 et 9, respectivement (Cheng, Michalski, et Kommagani 2018)

De nouveaux polymorphismes de nucléotides simples (SNP) ayant une forte association avec l'endométriose au locus GREB1 ont été identifiés. Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié la région GREB1 sur le chromosome 2p25.1 comme augmentant le risque d'endométriose. L'expression différentielle de GREB1 a également été rapportée par d'autres chercheurs en association avec l'endométriose (Fung *et al.* 2015).

Parmi les 11 variants codants communs du gène GREB1 génotypés, trois variants codants non-synonymes étaient significativement associés au risque d'endométriose. Il s'agit du SNP rs2304402 qui a montré l'association la plus forte avec le risque d'endométriose au sein du gène GREB1, le SNP rs142882892 est un variant codant non synonyme qui change C par T dans l'exon 4 aboutissant à une conversion d'alanine par une valine en position 115, le SNP rs10929757 est un variant codant non synonyme qui remplace A par C dans l'exon 3. Aboutissant à une conversion de l'acide aminé asparagine par une thréonine en position 77 (Fung *et al.* 2015).

3. Épigénétique

Outre les altérations de la séquence nucléotidique de l'ADN, des modifications épigénétiques sont observées dans l'endométriose. Celles-ci se caractérisent par une modification de l'organisation de la chromatine sans modification de la séquence des gènes, perturbant ainsi l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de régulation génique (répresseurs, activateurs, facteurs généraux de transcription, activateurs des micro-ARN [miARN]) (Guo 2009)

Les modifications épigénétiques peuvent être secondaires à une méthylation de l'ADN, à une modification post transcriptionnelle des histones, à un ARN non codant. Les modifications épigénétiques ont comme particularité d'être transmises d'une génération cellulaire à l'autre au cours des mitoses (Scheen et Junien 2012).

3.1. Gènes hyperméthylés dans l'endométriose (HOXA10)

Le gène HOXA10 est localisé sur le chromosome 7 humain. Plus précisément, il se trouve sur la région 7p15.2 du chromosome.



Figure 22 : Locus HOXA10 . (11)

Le premier élément de preuve soutenant cette théorie concerne le promoteur du gène HOXA10 qui est hyperméthylé dans l'endomètre de patientes souffrant d'endométriose par rapport à l'endomètre de femmes saines. HOXA10 est un membre d'une famille de gènes homéotiques servant de facteurs de transcription lors du développement et ayant montré son importance dans la fonction utérine. Il est exprimé dans l'endomètre humain et son expression est considérablement augmentée au cours du milieu de la phase sécrétoire, correspondant au moment de l'augmentation de la progestérone circulante et de l'implantation. Ces données suggèrent que HOXA10 pourrait avoir une fonction importante dans la régulation du développement de l'endomètre au cours du cycle menstruel en établissant les conditions nécessaires à l'implantation. Cependant, l'expression de HOXA10 est considérablement réduite dans l'endomètre de patientes souffrant d'endométriose, induisant une altération de la réceptivité utérine et pouvant entraîner une baisse de la fertilité. Comme l'hyperméthylation du promoteur est généralement associée à une mise en silence du gène, l'hyperméthylation du promoteur de HOXA10 permet d'expliquer la réduction de l'expression du gène HOXA10 dans l'endomètre des patientes (Ballester *et al.* 2012).

3.2. Gènes hypométhylés dans l'endométriose

À l'inverse, certains gènes peuvent être hypométhylés, ce qui entraîne une augmentation de l'expression du gène. Les principaux gènes pour lesquels une hypométhylation a été observée dans les endométrioses sont : le récepteur β aux oestrogènes, le facteur stéroïdogénique (SF-1) et l'aromatase (**figure 23**). SF 1 agirait en augmentant la sécrétion d'oestrogènes (Daraï *et al.* 2017).

Xiaomeng *et al.* dans leurs travaux ont observé une hypométhylation globale des marqueurs actifs de la chromatine, H3K4 et H3K9, dans les lésions endométriosiques et l'endomètre eutopique chez les patientes atteintes d'endométriose (Xiaomeng *et al.* 2013).

3.3. Modifications des histones dans l'endométriose

Les résultats du profil global d'acétylation des histones ont montré que certaines histones sont hypoacétylées dans les cellules stromales endométriosiques par rapport à l'endomètre sain. Cela suggère leur rôle dans l'étiologie de cette pathologie (Kawano *et al.* 2011).

Le stade d'acétylation des histones augmente lors de l'intensification de l'activité transcriptionnelle dans l'endomètre. Cela indique la régulation hormonale du processus d'acétylation et de désacétylation des histones dans le tissu eutopique (Munro *et al.* 2010).

Monteiro *et al.*, ont montré une hypoacétylation de l'histone H3 dans l'endomètre de femmes atteintes d'endométriose (Monteiro *et al.* 2014).

3.4. Interférence des miARN dans l'endométriose

Plus de 700 miARN sont codés dans le génome humain, et environ un tiers de tous les gènes humains seraient sous le contrôle régulateur d'un miARN (Lewis, Burge, et Bartel 2005). Les miRNA participent à la pathogénèse de l'endométriose en modérant l'inflammation, la prolifération, l'angiogenèse et le remodelage tissulaire. La comparaison des profils d'ARNm et de miARN obtenus à partir d'endomètres eutopiques de femmes atteintes d'endométriose légère et sévère a confirmé la régulation positive du miR-21 dans l'endométriose sévère et son rôle en tant que biomarqueur potentiel de la progression de la maladie (Panir *et al.* 2018).

Parmi les miARN différentiellement exprimés, miR-29c, miR-100 et miR-143 semblent être constamment régulés à la hausse dans les tissus endométriaux ectopiques (Zheng *et al.* 2014). Une étude réalisée en 2014 a montré que l'augmentation des niveaux de TNF-a, TNF- b et IL-1b, associés à l'endométriose, entraînent une augmentation de la régulation du miR- 302a (Lin *et al.* 2014).

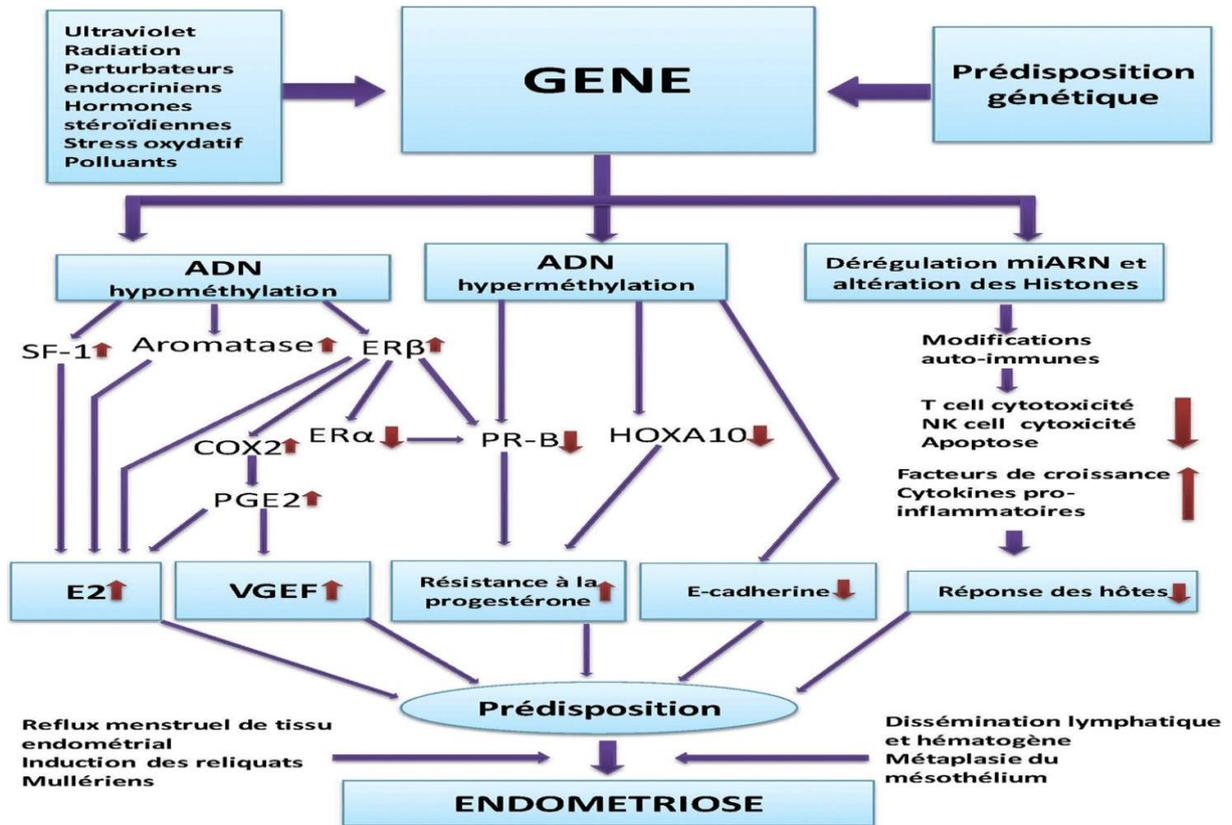


Figure 23 : Régulation épigénétique de l'endométriose (Kokcu 2016)

Partie
pratique

***Patients et
méthodes***

1. La population étudiée

Type d'étude

Etude observationnelle descriptive à l'aide de d'interrogatoires directs et de questionnaires en ligne auprès des patientes atteintes d'endométriose.

Population d'étude

Notre étude a porté sur 104 patientes atteintes d'endométriose recensées sur deux mois (du 1 avril au 3 juin 2023) au niveau de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère et Enfant Sidi Mabrouk et plusieurs cabinets de gynécologie privés et aussi à l'aide de questionnaires en ligne (annexe 04).

Critères d'inclusion

Patientes Algériennes atteintes d'endométriose désirant participer à notre étude. L'inclusion des patientes a été faite après explication des objectifs de l'étude et signature du consentement éclairé (voir annexe 04).

Critères d'exclusion

Patientes non désireuses de participer à l'étude, patientes sans diagnostic confirmé d'endométriose.

Analyse des données

La rédaction des résultats et les représentations graphiques ont été réalisées et traitées à l'aide du Logiciel Excel.

Résultats et discussions

1. Situation familiale des patientes

Selon les données recueillies sur les 104 patientes interrogées 75 % des femmes diagnostiquées sont mariées et 25% pourcent sont des filles célibataires (**figure24**).

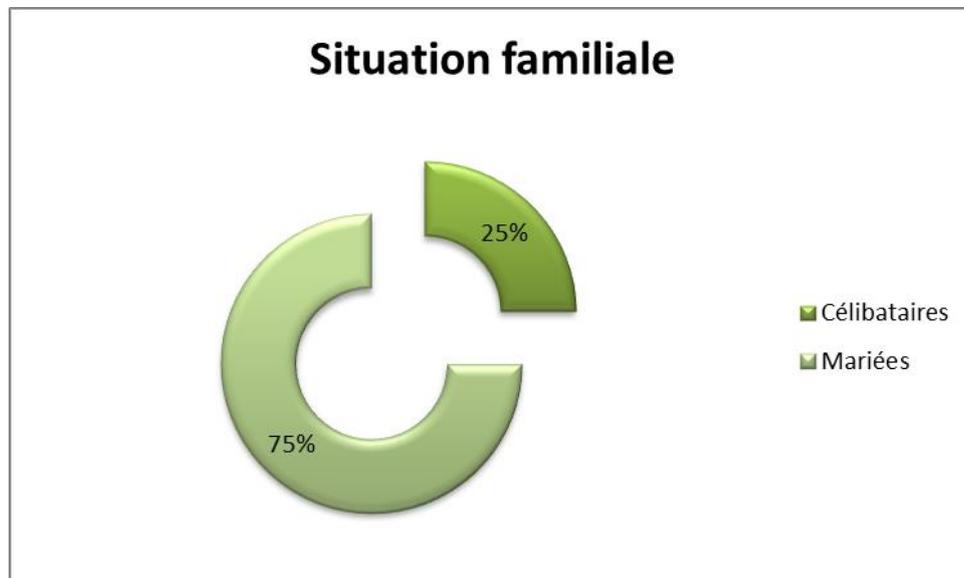


Figure 24 : Situation familiale des patientes ayant participé à l'étude.

Selon (Mboudou *et al.* 2007), dans une étude réalisée au service de gynécologie de l'hôpital de Yaounde, les femmes mariées atteintes d'endométriose représentaient la majorité des cas avec 64,98 % par rapport aux femmes célibataires atteintes d'endométriose. La prévalence de cette atteinte était de 12,3 % chez les adolescentes selon (Ragab *et al.* 2015).

2. Age

L'âge moyen des patientes endométriosiques sur les 104 cas étudiés est de 30 ans avec une limite inférieure de 15 ans pour la plus jeune et de 49 ans pour la plus âgée. La tranche d'âge la plus touchée dans notre population d'étude est [25-35] ans (**Figure 25**) avec 63 cas et une représentativité de 61 % suivie par la tranche d'âge [15-25] ans avec 28 cas, correspondant à 27 %. Par ailleurs, les effectifs les plus faibles ont été enregistrés la tranche d'âge [35-45] 12%.

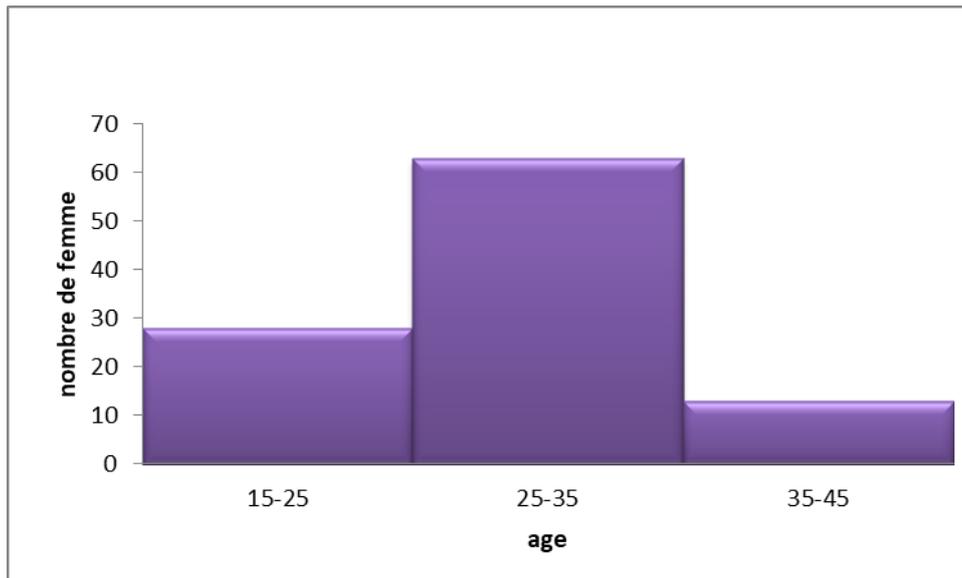


Figure 25: Répartition des patientes selon l'âge du diagnostic.

En se basant sur les données recueillies à partir de notre population d'étude, l'âge du diagnostic des femmes atteintes d'endométriose se situe entre 25 et 35 ans, ce qui a été confirmé par plusieurs études à travers le monde. Selon (Benaibouche 2022) dans une étude menée au Centre de Recherche et d'Application en Chirurgie Endoscopique et Reproduction Humaine de Yaoundé (CRACERH), sur 40 patientes Camerounaises la moyenne d'âge était de 35/25 ans.

L'endométriose, selon les spécialistes, est une maladie chronique qui touche la femme en âge de procréer, dont les symptômes peuvent perdurer même après la ménopause, avec un pic de fréquence entre 25 et 35 ans. Toutefois, certaines patientes peuvent souffrir d'endométriose dès la puberté, le diagnostic de l'affection étant alors très retardé, car les douleurs pelviennes menstruelles de l'adolescente sont souvent prises en charge par la prescription d'une pilule contraceptive, ce qui reporte le diagnostic à l'arrêt de cette hormonothérapie (le plus souvent après 25 ans lors d'un désir de grossesse), lors de la réapparition des symptômes. Le diagnostic d'endométriose peut être posé, dans de rares cas, après la ménopause (Palazzo et Roseau 2014).

3. La parité

La parité en démographie désigne le nombre de fois qu'une femme a accouché, plusieurs études ont montré que la parité peut avoir un impact significatif sur l'endométriose. En effet, les femmes qui ont eu des enfants ont tendance à avoir moins de risque de développer cette maladie que celles qui n'ont jamais été enceintes. Cela peut s'expliquer par le

fait que la grossesse peut induire des modifications hormonales qui réduisent la croissance des tissus endométriaux anormaux. D'après (Mao et Anastasi 2010), l'endométriose initiale se développerait après environ 9 ans d'activité génitale sans grossesse ou avec une grossesse tardive. La probabilité de développer une endométriose diminue avec l'augmentation du nombre de grossesses. Malgré le fait que la grossesse semble avoir un effet suspensif sur les symptômes de la maladie, aucun lien de causalité entre la parité et la maladie n'a été démontré. Il est possible que, par les phénomènes de stérilité induits par l'endométriose, ce facteur de risque soit une conséquence de la maladie.

Dans notre étude, les femmes nullipares représentaient la proportion la plus élevée (59 %), suivies des femmes multipares (23 %) et enfin des primipares (18 %).

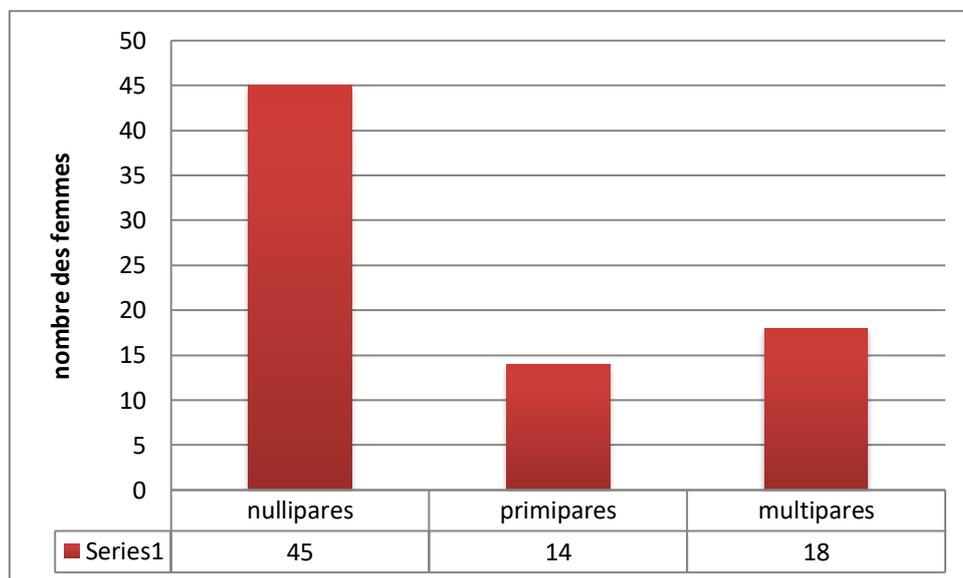


Figure 26: Répartition des patientes selon la parité.

Selon les résultats de l'étude de (Soriano *et al.* 2016) le pourcentage des patientes endométriosiques nullipares était de 71.8 % , selon (Macer et Taylor 2012), 30 à 50 % des femmes atteintes d'endométriose peuvent avoir des difficultés à concevoir. Un taux avoisinant le nôtre a été enregistré par (Vitonis *et al.* 2010) avec 41% des femmes nullipares.

4. Motif de consultation

Les symptômes de l'endométriose sont multiples et dépendent davantage de la localisation des lésions que de leur gravité. On dit que la symptomatologie de l'endométriose est polymorphe (Sinaii *et al.* 2008).

Sur les 104 patients, 57 soit 55 % se sont présentées pour des douleurs pelviennes, suivi de 34 cas (33 %) pour des problèmes d'infertilité ; sept femmes (7 %) ont consulté pour des saignements, environ (2 %) pour des troubles menstruels, (2 %) pour des kystes, et enfin 1 % des patientes ont consulté pour des infections vaginales.

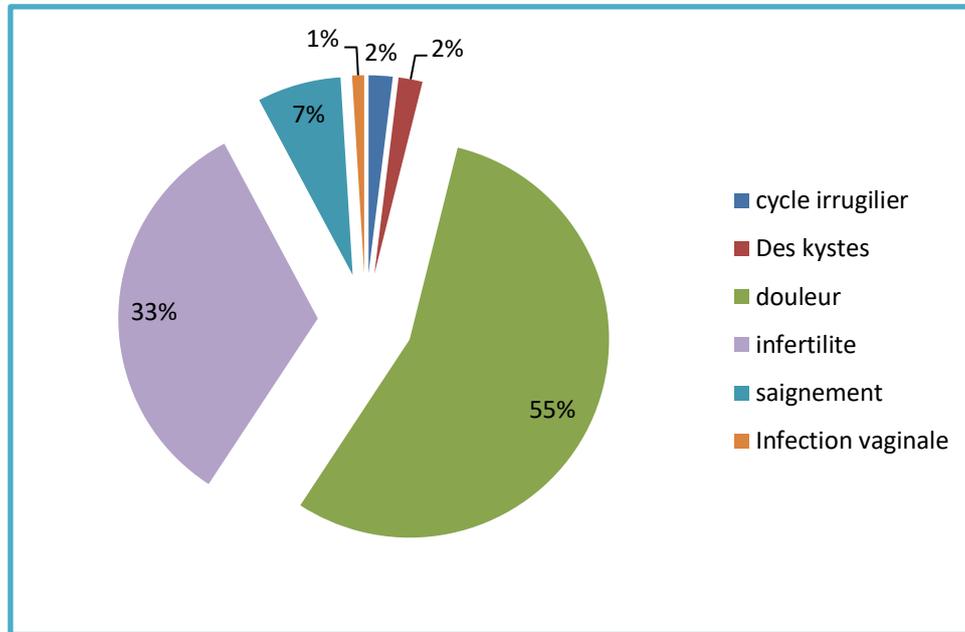


Figure 27 : Répartition des patientes selon le motif de consultation.

Les principaux motifs de consultation pour nos patientes étaient la douleur et l'infertilité. Nos résultats concordent avec une étude observationnelle multicentrique portant sur 931 patientes et qui enregistré une prévalence de 60 % de douleur chez leurs patientes d'étude (De Graaff *et al.* 2013). Selon (Charlotte 2018) 30 à 50 % des femmes atteintes d'endométriose sont infertiles et nécessitent l'utilisation de technique médicale pour ce reproduire.

Les saignements sont un symptôme courant de l'endométriose, les femmes atteintes d'endométriose peuvent présenter des saignements anormaux, notamment des règles abondantes ou prolongées, des saignements irréguliers entre les règles ou des saignements après les rapports sexuels. La présence de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus peut entraîner une inflammation, une irritation et la formation d'adhérences, ce qui peut contribuer aux saignements.

5. Progression de la douleur

L'analyse de la progression de douleur chez les 104 cas étudiés durant les période de leurs cycle menstruel, a montré que la majorité des femmes atteintes souffrent de douleurs

insupportables durant la période des menstruation, les dysménorrhées étaient présentes à 47 % en deuxième position la douleur est maximale durant tout le cycle, 19 % femmes la douleur atteint son apogée pendant l'ovulation, 14 % tandis que 12 % des patientes sont asymptomatiques et ne présentent ni douleurs ni problèmes d'infertilité, leur endométriose a été découverte de manière fortuite, lors d'exams gynécologiques.

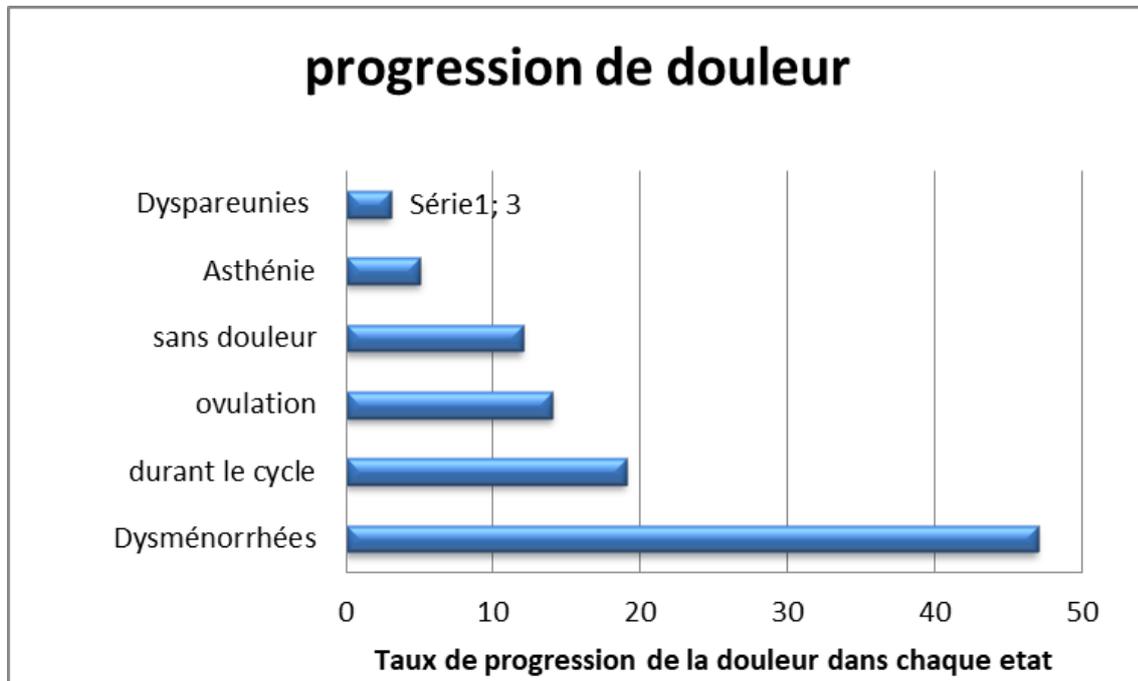


Figure 28 : Répartition des patientes selon la progression de la douleur.

Il a été rapporté que 15 à 20 % des femmes sont asymptomatiques, la progression de la douleur du reste des patientes varie entre l'état psychique Asthénie 5 % et des douleurs durant les rapports sexuels (Dyspareunies) 3 %.

Selon une enquête publiée par EndoFrance les règles douloureuses sont le principal symptôme de l'endométriose. Toutefois, une femme peut avoir mal au ventre sans être atteinte le phénomène d'inflammation menstruel peut aussi être lié à un déséquilibre hormonal, surtout lors de l'installation des premiers cycles . (14)

En moyenne, les femmes souffrant d'une endométriose déclarent souffrir d'environ 4,6 symptômes courants de la maladie (Candau 2020).

6. Régularité du cycle

Les résultats de notre ont montré que la plupart des femmes atteintes d'endométriose ont un cycle menstruel régulier sans problèmes (69 %) et 1/3 représente les cas qui ont des cycles perturbés (31 %).

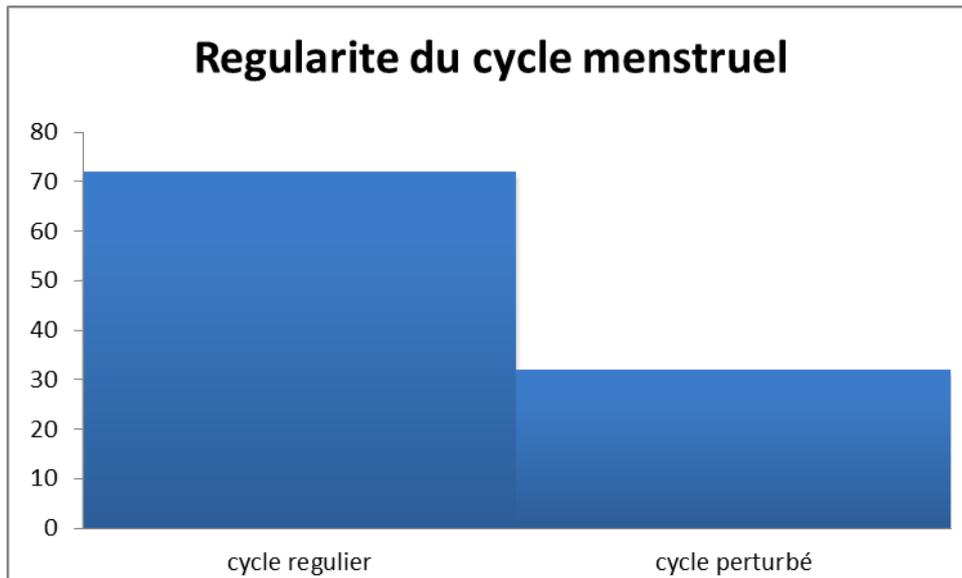


Figure 29 : Représentation graphique selon la régularité du cycle.

L'endométriose peut causer des hémorragies anormales qui se manifestent par des règles plus abondantes ou plus longues, que l'on appelle médicalement des ménorragies. On parle de règles abondantes quand la période de saignements dure plus de 7 jours, l'endométriose peut aussi entraîner des saignements entre les règles (spotting) s'ils sont légers et occasionnels ou métrorragies s'il sont abondants et quasi permanents) (Thiébaux 2023).

7. Corpulence

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon la formule $IMC = \text{poids en kilogrammes (kg)} / \text{taille au carré (m}^2\text{)}$. Cet indice est exprimé en kg/m^2 . Selon l'OMS, la valeur normale de l'IMC est comprise entre 18,5 et 25. Un IMC inférieur à 18,5 est un signe de dénutrition. Un IMC entre 25 et 30 définit le surpoids, l'obésité est définie par un IMC supérieur à 30. Dans notre échantillon, les résultats sont comme suit :

Tableau II : Classification des patientes par indice de masse corporelle (IMC).

Classification	Valeurs de l'IMC	Nombre de cas	Pourcentage
Dénutrition	< 18,5	6	6%
Normale	18.5-25	56	54%
Surpoids	25-30	28	27%

Obésité	> 30	14	13%
----------------	----------------	-----------	------------

54 % des patientes ont un indice de masse corporel (IMC) normal, contre 13 % avec un indice corporel supérieur à 30.

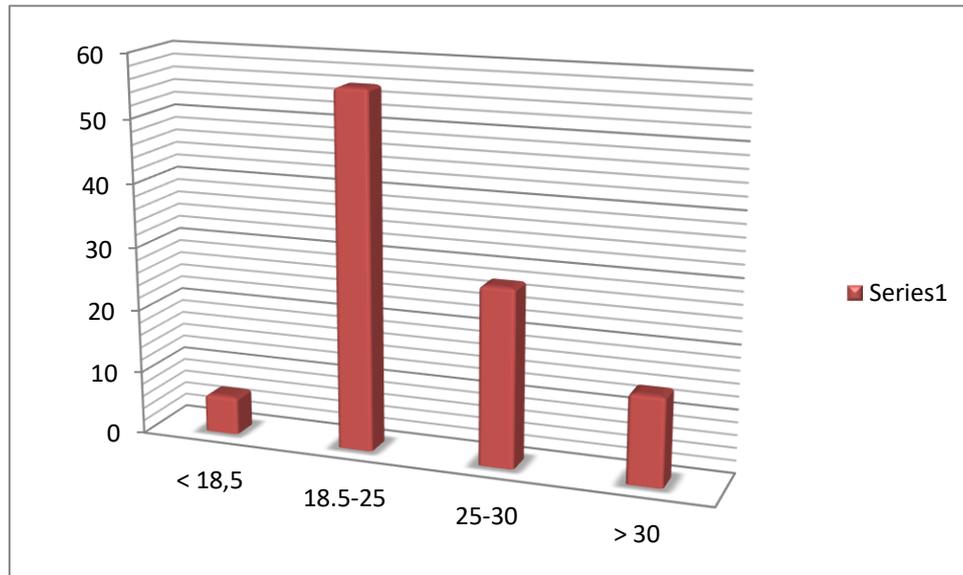


Figure 30 : Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC).

Des résultats semblables ont été observés dans l'étude de (Shahbazi et Shahrabi-Farahani 2016), où un IMC supérieur à 30 a été observé chez 26 % des témoins sains contre 13 % des patientes atteintes d'endométriose. D'autre part, un IMC inférieur à 18,5 a été détecté chez uniquement trois personnes, l'étude de (Byun *et al.* 2020) sur 495 sujets montre une corrélation inverse entre la gravité/le type d'endométriose et les indicateurs anthropométriques/de composition corporelle.

8. Nombre de fausses couches

Dans notre population d'étude 78 % des femmes n'ont jamais subi des fausses couches seulement un pourcentage de 22 % pourcent avaient des avortements spontanés. Parmi ces 22 % pourcent 9 ont subi plus de 3 fausses couches.

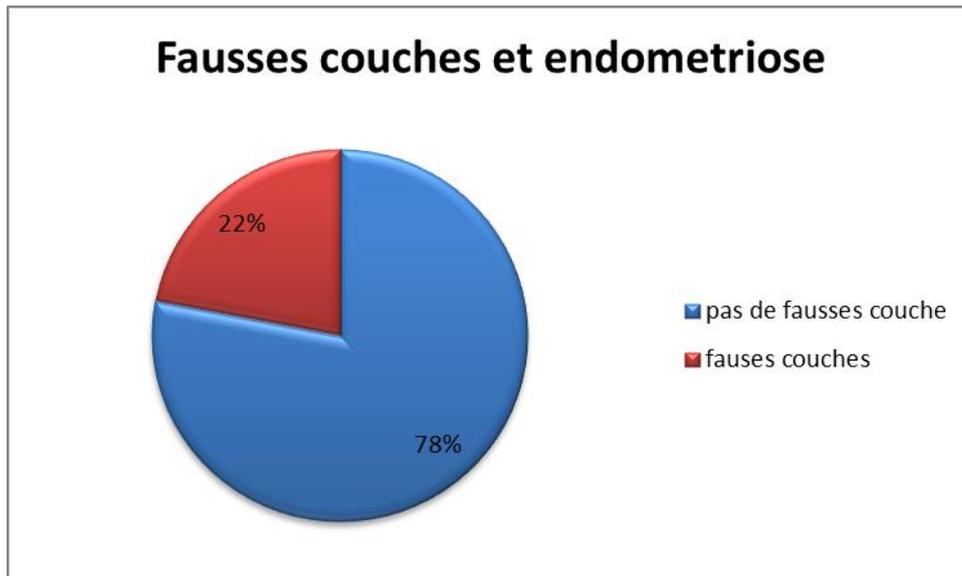


Figure 31 : Répartition selon le pourcentage de fausses couches.

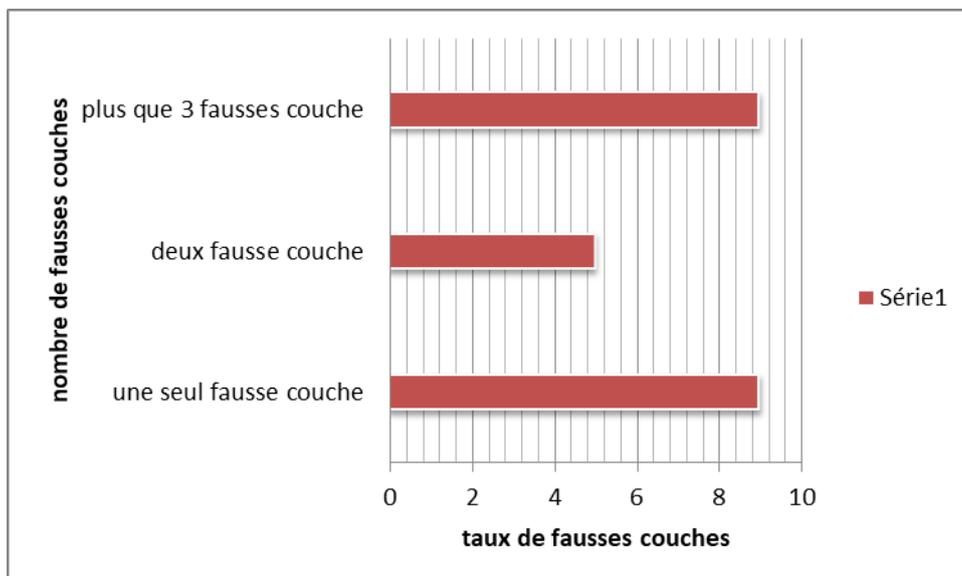


Figure 32 : Répartition selon le nombre de fausses couches.

A partir de ces résultats on peut conclure que l'endométriose pourrait être un facteur de risque de fausses couches. Selon (Santulli et coll. 2016) il y avait débat sur le possible lien entre endométriose et risque de fausses couches. Selon (Minebois et al. 2017) le taux de fausses couches était plus élevé chez les femmes endométriosiques par rapport aux femmes témoins saines (Minebois *et al.* 2017). L'endométriose semble donc être un facteur de risque de fausses couches (risque accru de près de 80 %). D'autres études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats afin d'établir l'impact exact de l'endométriose sur l'évolution des grossesses (Minebois *et al.* 2017).

9. L'infertilité

La relation entre l'endométriose et l'infertilité est complexe. L'infertilité définie comme une tentative de grossesse sans succès pendant plus d'un an. Nos résultats indiquent que sur 78 femmes mariées 71 % des femmes patientes étaient infertiles contre 29% des femmes fertiles.

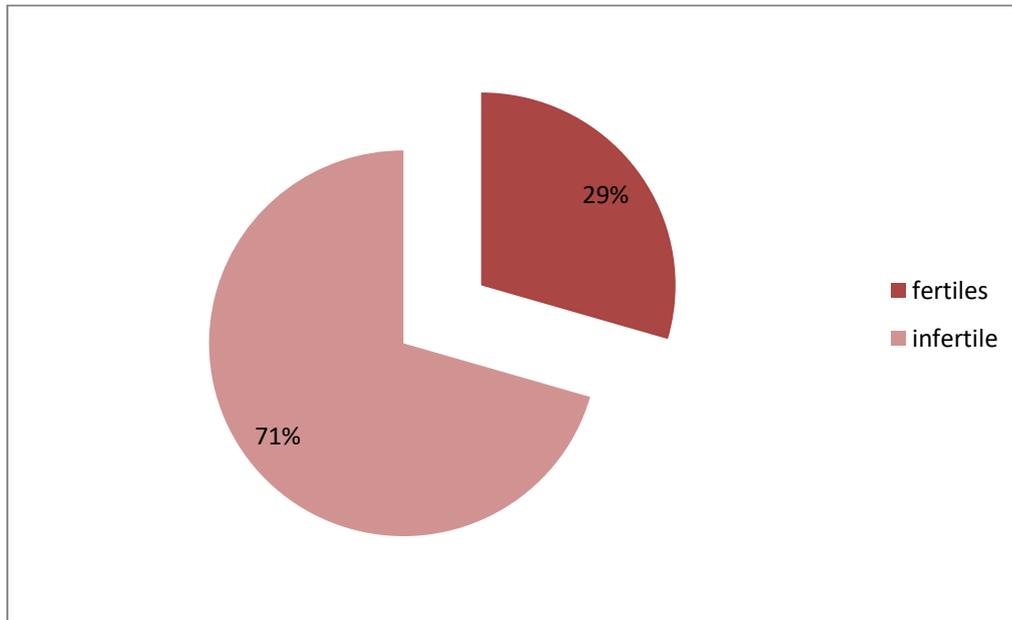


Figure 33: Répartition des patientes selon l'infertilité.

Dans une étude menée par (Bourdel *et al.* 2012) et ayant inclus 118 patientes ayant une coelioscopie pour infertilité. Le premier groupe était constitué de 86 patientes avec un diagnostic coelioscopique des lésions d'endométriose ; Le second groupe était constitué de 32 patientes chez qui il n'était pas suspecté d'endométriose. Dans le premier groupe 80 / 86 patientes avaient une histologie positive pour l'endométriose (93 %).

Dans l'étude de (Mishra *et al.* 2017) , 85,14 % des femmes endométriosiques incluses dans l'étude présentaient une infertilité. De même, (Mboudou *et al.* 2007) dans une autre étude montre que 72,94 % des patientes présentaient une infertilité.

10. Antécédents familiaux

Dans notre étude, nous avons observé des agrégations familiales d'endométriose chez 24 % (33/104).

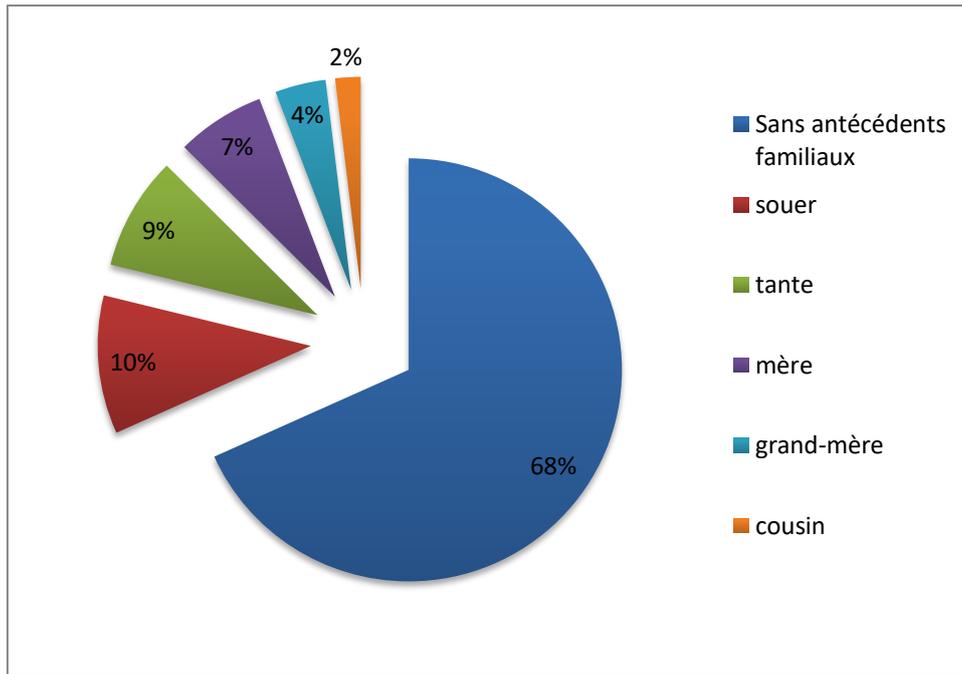


Figure 34: Agrégations familiales chez les patientes d'étude.

L'hérédité de premier degré désigne généralement la transmission de traits entre les parents et leurs enfants ou entre frères et sœurs. Alors que l'hérédité du deuxième degré englobe les traits génétiques qui peuvent être partagés entre les individus qui ne sont pas aussi étroitement liés. Dans notre étude nous avons enregistré un pourcentage d'hérédité de premier degré (mères et sœurs) de 17 %, et 16 % d'hérédité du deuxième degré (grand mères, cousines et tantes).

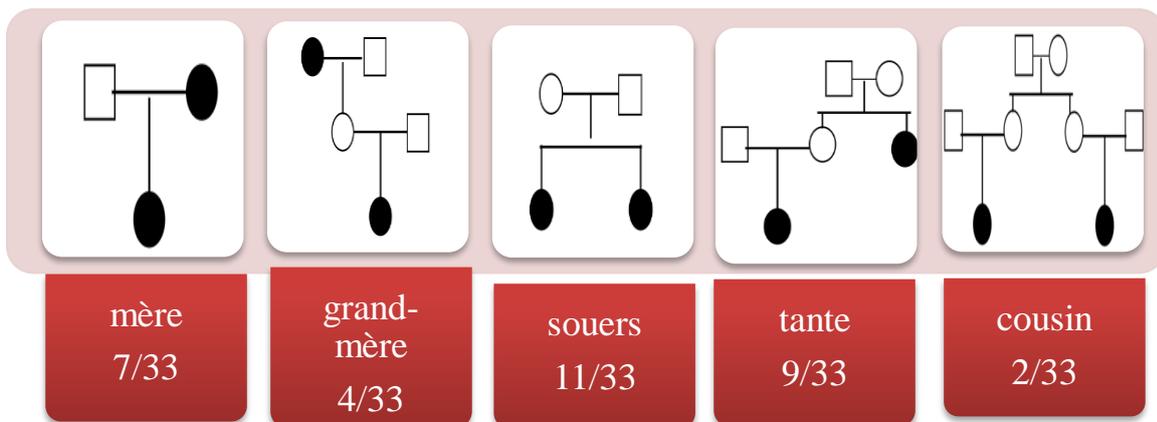


Figure 35: Taux d'agrégations familiales chez les patientes de l'étude.

La première publication sur ce sujet a fait état d'un risque sept fois plus élevé de développement de l'endométriose chez les parents au premier degré de patientes atteintes d'endométriose, par rapport à un groupe témoin, le risque absolu d'endométriose chez les mères et les sœurs des patientes était respectivement de 8,1 % et de 5,8 % (Malinak *et al.* 1980).

Une étude portant uniquement sur les parents de patientes atteintes d'endométriose a fait état d'un taux encore plus élevé : les auteurs ont constaté que 22 % des sœurs des patientes en âge de procréer et 16 % des mères avaient fait l'objet d'un diagnostic chirurgical d'endométriose (Hull *et al.* 2002).

Conclusion
et
perspectives

Conclusion et perspectives

Les résultats de notre étude rétrospective, réalisée sur 104 patientes atteintes d'endométriose ont démontré que :

- Les femmes mariées ont une prévalence plus élevée d'endométriose que les femmes célibataires.
- L'endométriose est une maladie peu connue avec des symptômes ambigus que l'on peut découvrir seulement à travers d'autres raisons comme l'infertilité la douleur insupportable, les infections, les kystes ainsi que les saignements anormaux.
- La dérégulation de cycle menstruel n'est pas forcément l'un des symptômes de l'endométriose mais elle peut influencer sur l'apparition de cette maladie.
- Le principal symptôme de l'endométriose était la dysménorrhée dans laquelle la progression de la douleur est maximale, et qu'il y a à côté de cela d'autres symptômes qui pourraient confirmer la présence d'une endométriose comme la dyspareunie, l'asthénie, sans négliger le pourcentage important des femmes asymptomatiques.
- L'incidence la plus élevée a été enregistrée chez les patientes entre 25 et 35 ans car c'est la tranche d'âge dans laquelle la femme est en pleine activité génitale.
- L'endométriose pourrait être un facteur de risque provoquant des fausses couches.
- L'endométriose est positivement associée à l'infertilité
- Les femmes qui ont un membre de famille atteinte d'endométriose premier ou deuxième degré courent un risque accru de développer elles-mêmes l'endométriose. Bien que les facteurs génétiques exacts impliqués dans la prévalence de l'endométriose soient encore à l'étude, certains gènes et leurs interactions sont censés contribuer au développement de la maladie.

Comme perspectives de notre travail, il serait intéressant de poursuivre la recherche sur ce thème :

- explorer d'autres paramètres ainsi que d'autres gènes susceptibles d'être impliqués dans la survenue de l'endométriose.
- Élargir la taille de notre échantillon en menant des enquêtes épidémiologiques à très grande échelle afin de bien comprendre les facteurs de risque associés au développement du cancer de l'ovaire et de mieux évaluer l'association des polymorphismes étudiés avec le développement de l'endométriose.

- Il doit y avoir une forte prise de conscience de la responsabilité médicale, éducative et sociale à tous les niveaux, et les structures capables de coordonner les soins multidisciplinaires doivent avoir pour objectif de faciliter et d'améliorer le diagnostic de cette maladie dans le temps, notamment en informant les femmes des préoccupations antérieures et des risques liés à la maladie afin qu'un traitement approprié et des mesures de protection de la maternité puissent être fournis rapidement, si nécessaire

Références bibliographiques

- Albertsen, Hans M., Rakesh Chettier, Pamela Farrington, et Kenneth Ward. 2013. « Genome-Wide Association Study Link Novel Loci to Endometriosis ». *PloS One* 8 (3): e58257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058257>.
- « ameli-sante.fr, 11/2016 ». s. d. VIDAL. Consulté le 5 juin 2023. <https://www.vidal.fr/sante/examens-tests-analyses-medicales/irm-imagerie-resonance-magnetique/sources-references.html>.
- Anaïs Thiébaux. 2023. « 10 symptômes qui peuvent évoquer une endométriose ». 20 avril 2023. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2702395-premiers-symptomes-endometriose/>.
- Angioni, Stefano, Maurizio D'Alterio, Alessandra Coiana, Franco Anni, Stefano Gessa, et Danilo Deiana. 2020. « Genetic Characterization of Endometriosis Patients: Review of the Literature and a Prospective Cohort Study on a Mediterranean Population ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (mars): 1765. <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>.
- Ballester, M, P Dehan, Aude Béliard, Géraldine Brichant, et Michelle Nisolle. 2012. « [Role of genetic and environmental factors in the development of endometriosis] ». *Revue médicale de Liège* 67 (août): 374-80.
- Benagiano, Giuseppe, Ivo Brosens, et Donatella Lippi. 2014. « The History of Endometriosis ». *Gynecologic and Obstetric Investigation* 78 (1): 1-9. <https://doi.org/10.1159/000358919>.
- Bonavina, Giulia, et Hugh S. Taylor. 2022. « Endometriosis-Associated Infertility: From Pathophysiology to Tailored Treatment ». *Frontiers in Endocrinology* 13: 1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
- Borghese, B., D. Vaiman, D. de Ziegler, et C. Chapron. 2010. « [Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes?] ». *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction* 39 (3): 196-207. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.03.006>.
- Bourdel, N., L. Dejoux-Bouillet, H. Roman, P. Jaffeux, B. Aublet-Cuvelier, G. Mage, J.-L. Pouly, et M. Canis. 2012. « [Endometriosis and postoperative infertility. A prospective study (Auvergne cohort of endometriosis)] ». *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 40 (6): 337-43. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.07.037>.
- Bulun, Serdar E. 2019. « Chapter 25 - Endometriosis ». In *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)*, édité par Jerome F. Strauss et Robert L. Barbieri, 609-642.e7. Philadelphia: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00025-1>.
- Burney, Richard O., et Linda C. Giudice. 2012. « Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis ». *Fertility and Sterility* 98 (3): 511-19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.

- Byun, Jiyoung, C. Matthew Peterson, Uba Backonja, Robert N. Taylor, Joseph B. Stanford, Kristina L. Allen-Brady, Ken R. Smith, Germaine M. Buck Louis, et Karen C. Schliep. 2020. « Adiposity and Endometriosis Severity and Typology ». *Journal of minimally invasive gynecology* 27 (7): 1516-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.01.002>.
- Casanova, Robert, Alice Chuang, Alice R. Goepfert, Nancy A. Hueppchen, et Patrice M. Weiss. 2018. *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology*. Wolters Kluwer.
- Charlotte, Heuzard. 2018. « pronostic obstétrical et néonatal des grossesses spontanées ». *Diplôme d'Etat de sage-femme. Université Angers*.
- Cheng, Meng, Stephanie Michalski, et Ramakrishna Kommagani. 2018. « Role for Growth Regulation by Estrogen in Breast Cancer 1 (GREB1) in Hormone-Dependent Cancers ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (9): 2543. <https://doi.org/10.3390/ijms19092543>.
- Collinet, P., X. Fritel, C. Revel-Delhom, M. Ballester, P. A. Bolze, B. Borghese, N. Bornsztein, et al. 2018. « Management of Endometriosis: CNGOF/HAS Clinical Practice Guidelines - Short Version ». *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 47 (7): 265-74. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.003>.
- Collinet, Pierre, Édouard Poncelet, et Denis Vinatier. 2008. « Cancer de l'endomètre ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Formation médicale continue*, 37 (juillet): F57-63. [https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(08\)75574-1](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(08)75574-1).
- « Comment fonctionne l'appareil reproducteur féminin ? | Lelivrescolaire.fr ». s. d. Consulté le 2 mai 2023. <https://www.lelivrescolaire.fr/page/16121151>.
- Daraï, Emile, Stéphane Ploteau, Marcos Ballester, et Sofiane Bendifallah. 2017. « Endométriose : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique ». *La Presse Médicale* 46 (12, Part 1): 1156-65. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.003>.
- De Graaff, A. A., T. M. D'Hooghe, G. a. J. Dunselman, C. D. Dirksen, L. Hummelshoj, WERF EndoCost Consortium, et S. Simoens. 2013. « The Significant Effect of Endometriosis on Physical, Mental and Social Wellbeing: Results from an International Cross-Sectional Survey ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 28 (10): 2677-85. <https://doi.org/10.1093/humrep/det284>.
- Deligeoroglou, Efthimios, et George Creatsas. 2012. « Menstrual Disorders ». In *Endocrine Development*, édité par C. Sultan, 22:160-70. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000331697>.
- « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ». s. d. Consulté le 10 mai 2023. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=%3Cem%3Eamerican%20Fertility%20Society%3C%2Fem%3E%20%28classification%20de%20%27%29>.

- Dr Benaibouche. 2022. « Gynécologie-obstétrique: un spécialiste invite à reconnaître l'endométriose comme maladie chronique ». 2022. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/144887-gynecologie-obstetrique-un-specialiste-invite-a-reconnaitre-l-endometriose-comme-maladie-chronique>.
- Ek, Malin, Bodil Roth, Per Ekström, Lil Valentin, Mariette Bengtsson, et Bodil Ohlsson. 2015. « Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients—A case-cohort study ». *BMC Women's Health* 15 (août): 59. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0213-2>.
- « EndoFrance, association de lutte contre l'endométriose ». s. d. Association EndoFrance. Consulté le 5 mai 2023. ameli.
- Fang, Fang, Lili Gong, Xiaojuan Wang, et Ling Zhang. 2015. « The association between vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C genetic polymorphism and endometriosis ». *Experimental Biology and Medicine* 240 (9): 1177-82. <https://doi.org/10.1177/1535370214564752>.
- Fung, Jenny N., Sarah J. Holdsworth-Carson, Yadav Sapkota, Zhen Zhen Zhao, Lincoln Jones, Jane E. Girling, Premila Paiva, et al. 2015. « Functional Evaluation of Genetic Variants Associated with Endometriosis near GREB1 ». *Human Reproduction* 30 (5): 1263-75. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev051>.
- Fung, Jenny N., Sally Mortlock, Jane E. Girling, Sarah J. Holdsworth-Carson, Wan Tinn Teh, Zhihong Zhu, Samuel W. Lukowski, et al. 2018. « Genetic Regulation of Disease Risk and Endometrial Gene Expression Highlights Potential Target Genes for Endometriosis and Polycystic Ovarian Syndrome ». *Scientific Reports* 8 (1): 11424. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29462-y>.
- Giacomini, Elisa, Sabrina Minetto, Letizia Li Piani, Luca Pagliardini, Edgardo Somigliana, et Paola Viganò. 2021. « Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (16): 9033. <https://doi.org/10.3390/ijms22169033>.
- Guo, Sun-Wei. 2009. « Epigenetics of Endometriosis ». *Molecular Human Reproduction* 15 (10): 587-607. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap064>.
- Gyn&co. 2016. « Les troubles du cycle menstruel ». Gyn&co. 2016. <https://www.gynandco.fr/troubles-du-cycle-menstruel/>.
- Haas, Dietmar, Peter Oppelt, Omar Shebl, Andreas Shamiyeh, Wolfgang Schimetta, et Richard Mayer. 2013. « Enzian Classification: Does It Correlate with Clinical Symptoms and the RASRM Score? ». *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 92 (5): 562-66. <https://doi.org/10.1111/aogs.12118>.

- Haas, Dietmar, Omar Shebl, Andreas Shamiyeh, et Peter Oppelt. 2013. « The RASRM Score and the Enzian Classification for Endometriosis: Their Strengths and Weaknesses ». *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 92 (1): 3-7. <https://doi.org/10.1111/aogs.12026>.
- Hacker, Neville F., Joseph C. Gambone, et Calvin J. Hobel. 2015. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Health Sciences.
- Hull, D. B., C. Gibson, A. Hart, S. Dowsett, M. Meade, et K. Ward. 2002. « The Heritability of Endometriosis in Large Utah Families ». *Fertility and Sterility* 77 (février): S21. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03076-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03076-X).
- Ikuhashi, Yoshiyuki, Shigeki Yoshida, Stephen Kennedy, Krina Zondervan, Naoya Takemura, Masashi Deguchi, Noriyuki Ohara, et Takeshi Maruo. 2007. « Vascular Endothelial Growth Factor +936 C/T Polymorphism Is Associated with an Increased Risk of Endometriosis in a Japanese Population ». *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 86 (11): 1352-58. <https://doi.org/10.1080/00016340701644991>.
- Jain, Lokesh, Craig A. Vargo, Romano Danesi, Tristan M. Sissung, Douglas K. Price, David Venzon, Jürgen Venitz, et William D. Figg. 2009. « The Role of Vascular Endothelial Growth Factor SNPs as Predictive and Prognostic Markers for Major Solid Tumors ». *Molecular Cancer Therapeutics* 8 (9): 2496-2508. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0302>.
- Kawano, Yukie, Kaei Nasu, Haili Li, Akitoshi Tsuno, Wakana Abe, Noriyuki Takai, et Hisashi Narahara. 2011. « Application of the Histone Deacetylase Inhibitors for the Treatment of Endometriosis: Histone Modifications as Pathogenesis and Novel Therapeutic Target ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 26 (9): 2486-98. <https://doi.org/10.1093/humrep/der203>.
- Kenny, Louise Clare, et Helen Bickerstaff. 2017. *Gynaecology by Ten Teachers*. CRC Press/Taylor & Francis Group.
- Kierszenbaum, Abraham L. 2002. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Mosby.
- Kokcu, A. 2016. « A Current View of the Role of Epigenetic Changes in the Aetiopathogenesis of Endometriosis ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 36 (2): 153-59. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1036403>.
- Kossack, Michelle E., Samantha K. High, Rachel E. Hopton, Yi-lin Yan, John H. Postlethwait, et Bruce W. Draper. 2019. « Female Sex Development and Reproductive Duct Formation Depend on Wnt4a in Zebrafish ». *Genetics* 211 (1): 219-33. <https://doi.org/10.1534/genetics.118.301620>.
- Lamp, Merit, Merli Saare, Triin Laisk, Helle Karro, Ulle Kadastik, Andres Metspalu, Maire Peters, et Andres Salumets. 2010. « Genetic Variations in Vascular Endothelial Growth Factor but Not in

- Angiotensin I-Converting Enzyme Genes Are Associated with Endometriosis in Estonian Women ». *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 153 (1): 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.07.021>.
- « Le cycle menstruel ». s. d. Consulté le 30 mars 2023. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>.
- Lee, Gyoung Hoon, Young Min Choi, Min A. Hong, Sang Ho Yoon, Jin Ju Kim, Kyuri Hwang, et Soo Jin Chae. 2014. « Association of CDKN2B-AS and WNT4 Genetic Polymorphisms in Korean Patients with Endometriosis ». *Fertility and Sterility* 102 (5): 1393-97. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1237>.
- Lee, Soo-Young, Yu-Jin Koo, et Dae-Hyung Lee. 2020. « Classification of endometriosis ». *Yeungnam University Journal of Medicine* 38 (1): 10-18. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444>.
- « L'endométriose ». 2022. 2022. <https://www.lecrips-idf.net/endometriose>.
- Lewis, Benjamin P., Christopher B. Burge, et David P. Bartel. 2005. « Conserved Seed Pairing, Often Flanked by Adenosines, Indicates That Thousands of Human Genes Are MicroRNA Targets ». *Cell* 120 (1): 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035>.
- Lin, Shih-Chieh, Yo-Hua Li, Meng-Hsing Wu, Yu-Fan Chang, Dong-Kee Lee, Sophia Y. Tsai, Ming-Jer Tsai, et Shaw-Jenq Tsai. 2014. « Suppression of COUP-TFII by Proinflammatory Cytokines Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (3): E427-437. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3717>.
- Lüllmann-Rauch, Renate. 2008. *Histologie*. De Boeck Supérieur.
- Macer, Matthew Latham, et Hugh S. Taylor. 2012. « Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-Associated Infertility ». *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 39 (4): 535-49. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>.
- Malinak, L.R., V.C. Buttram, S. Elias, et Joe Simpson. 1980. « Heritable aspects of endometriosis. 1. Clinical characteristics of familial endometriosis. 2. Genetic studies ». *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 137 (janvier).
- Mao, Alexandra J., et Joyce K. Anastasi. 2010. « Diagnosis and Management of Endometriosis: The Role of the Advanced Practice Nurse in Primary Care ». *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 22 (2): 109-16. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2009.00475.x>.
- Matalliotakis, Michail, Maria I. Zervou, Charoula Matalliotaki, Nilufer Rahmioglu, George Koumantakis, Ioannis Kalogiannidis, Ioannis Prapas, et al. 2017. « The Role of Gene Polymorphisms in Endometriosis ». *Molecular Medicine Reports* 16 (5): 5881-86. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398>.

- Mboudou, E. T., E. Belley Priso, F. E. Mayer, J. Ze Minkande, P. Foumane, et A. S. Doh. 2007.
« Prevalence de L' Endometriose En Laparoscopie Chez Les Femmes Infertiles a Yaounde, Cameroun. » *Clinics in Mother and Child Health* 4 (2).
<https://www.ajol.info/index.php/cmch/article/view/35869>.
- Melis, Irene, Mirian Agus, Nicola Pluchino, Attilio Di Spiezio Sardo, Pietro Litta, Gian Melis, et Stefano Angioni. 2014. « Alexithymia in Women with Deep Endometriosis? A Pilot Study ». *Journal of Endometriosis* 6 (mars): 26-33. <https://doi.org/10.5301/je.5000172>.
- « Menstruation_FFHA2019.pdf ». s. d. Consulté le 1 mai 2023.
https://femalehealthawareness.org/site/wp-content/uploads/2019/02/Menstruation_FFHA2019.pdf.
- Minebois, H., A. Souza, C. Malartic, Mikaël Agopiantz, F. May, Olivier Morel, et R. Callec. 2017.
« Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature ». *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 45 (juillet).
<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.06.003>.
- Mishra, Vineet V., Pradeep Bandwal, Ritu Agarwal, et Rohina Aggarwal. 2017. « Prevalence, Clinical and Laparoscopic Features of Endometriosis Among Infertile Women ». *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India* 67 (3): 208-12. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0931-x>.
- Monteiro, Janice B., Maricarmen Colón-Díaz, Miosotis García, Sylvia Gutierrez, Mariano Colón, Edward Seto, Joaquín Laboy, et Idhaliz Flores. 2014. « Endometriosis Is Characterized by a Distinct Pattern of Histone 3 and Histone 4 Lysine Modifications ». *Reproductive Sciences* 21 (3): 305-18. <https://doi.org/10.1177/1933719113497267>.
- Munro, S. K., C. M. Farquhar, M. D. Mitchell, et A. P. Ponnampalam. 2010. « Epigenetic Regulation of Endometrium during the Menstrual Cycle ». *Molecular Human Reproduction* 16 (5): 297-310.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gaq010>.
- Mysid. 2007. « Fichier:Chromosome 7.svg — Wikipédia ». 3 janvier 2007.
- Nouri, Kazem, Johannes Ott, Birgitt Krupitz, Huber Johannes, et Rene Wenzl. 2010. « Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: Case-control study ». *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 8 (juillet): 85. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-85>.
- Palazzo, L., et G. Roseau. 2014. « Comment faire le diagnostic d'une endométriose rectosigmoïdienne ? » *Acta Endoscopica* 44 (1-2): 11-20. <https://doi.org/10.1007/s10190-013-0339-8>.
- Panir, Kavita, John E. Schjenken, Sarah A. Robertson, et M. Louise Hull. 2018. « Non-Coding RNAs in Endometriosis: A Narrative Review ». *Human Reproduction Update* 24 (4): 497-515.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmy014>.

- Perini, Jamila Alessandra, Jessica Vilarinho Cardoso, Plínio Tostes Berardo, Rosane Vianna-Jorge, Luiz Eurico Nasciutti, Marta Bellodi-Privato, Daniel Escorsim Machado, et Mauricio Simões Abrão. 2014. « Role of vascular endothelial growth factor polymorphisms (-2578C > A, -460 T > C, -1154G > A, +405G > C and +936C > T) in endometriosis: a case–control study with Brazilians ». *BMC Women's Health* 14 (septembre): 117. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-117>.
- Pitzer, Lauren M, Marisa R Moroney, Natalie J Nokoff, et Matthew J Sikora. 2021. « WNT4 Balances Development vs Disease in Gynecologic Tissues and Women's Health ». *Endocrinology* 162 (7): bqab093. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab093>.
- Powell, Joseph E., Jenny N. Fung, Konstantin Shakhbazov, Yadav Sapkota, Nicole Cloonan, Gibran Hemani, Kristine M. Hillman, et al. 2016. « Endometriosis Risk Alleles at 1p36.12 Act through Inverse Regulation of CDC42 and LINC00339 ». *Human Molecular Genetics* 25 (22): 5046-58. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw320>.
- Ragab, Ahmed, Maher Shams, Ahmed Badawy, et Mohamed Alkhatim Alsammani. 2015. « Prevalence of Endometriosis among Adolescent School Girls with Severe Dysmenorrhea: A Cross Sectional Prospective Study ». *International Journal of Health Sciences* 9 (3): 273-81.
- Ramé, Alain, et Sylvie Théron. 2012. *Anatomie et physiologie: Aide-soignant et auxiliaire de puériculture*. Elsevier Masson.
- Scheen, A. J., et C. Junien. 2012. « [Epigenetics, interface between environment and genes: role in complex diseases] ». *Revue Medicale De Liege* 67 (5-6): 250-57.
- Shahbazi, Shirin, et Maryam Shahrabi-Farahani. 2016. « Evaluation of the Correlation between Body Mass Index and Endometriosis among Iranian Fertile Women ». *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 32 (2): 157-60. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101439>.
- Sinaii, Ninet, Katherine Plumb, Louise Cotton, Ann Lambert, Stephen Kennedy, Krina Zondervan, et Pamela Stratton. 2008. « Differences in Characteristics among 1,000 Women with Endometriosis Based on Extent of Disease ». *Fertility and Sterility* 89 (3): 538-45. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.069>.
- Soriano, David, Iris Adler, Jerome Bouaziz, Matti Zolti, Vered H. Eisenberg, Mordechai Goldenberg, Daniel S. Seidman, et Shai E. Elizur. 2016. « Fertility Outcome of Laparoscopic Treatment in Patients with Severe Endometriosis and Repeated in Vitro Fertilization Failures ». *Fertility and Sterility* 106 (5): 1264-69. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.003>.
- Speer, Linda M., Saudia Mushkbar, et Tara Erbele. 2016. « Chronic Pelvic Pain in Women ». *American Family Physician* 93 (5): 380-87.

- Symons, Lindsey K., Jessica E. Miller, Vanessa R. Kay, Ryan M. Marks, Kiera Liblik, Madhuri Koti, et Chandrakant Tayade. 2018. « The Immunopathophysiology of Endometriosis ». *Trends in Molecular Medicine* 24 (9): 748-62. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>.
- SZCZEPAŃSKA, MALGORZATA, ADRIANNA MOSTOWSKA, PRZEMYSŁAW WIRSTLEIN, JANA SKRZYPCZAK, et PAWEŁ P. JAGODZIŁSKI. 2015. « Involvement of vascular endothelial growth factor -460 C/T, +405 G/C and +936 C/T polymorphisms in the development of endometriosis ». *Biomedical Reports* 3 (2): 220-24. <https://doi.org/10.3892/br.2014.409>.
- Szubert, M., J. Suzin, M. Duechler, A. Szuławska, M. Czyż, et K. Kowalczyk-Amico. 2014. « Evaluation of Selected Angiogenic and Inflammatory Markers in Endometriosis before and after Danazol Treatment ». *Reproduction, Fertility, and Development* 26 (3): 414-20. <https://doi.org/10.1071/RD12258>.
- Tachdjian, Gérard, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, et Lucie Tosca. 2016. *Embryologie et histologie humaines*. Elsevier Health Sciences France.
- Taylor, Robert N., Jie Yu, Paulo B. Torres, Aimee C. Schickedanz, John K. Park, Michael D. Mueller, et Neil Sidell. 2009. « Mechanistic and Therapeutic Implications of Angiogenesis in Endometriosis ». *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 16 (2): 140-46. <https://doi.org/10.1177/1933719108324893>.
- Tortora, Gerard J., et Bryan Derrickson. 2007. *Principes D'anatomie et de Physiologie*. Editions du Renouveau Pédagogique, Incorporated.
- Treloar, Susan, Daniel O'Connor, Vivienne O'Connor, et Nicholas Martin. 1999. « Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. sueT@qimr.edu.au ». *Fertility and sterility* 71 (mai): 701-10. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00540-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00540-8).
- Uno, Satoko, Hitoshi Zembutsu, Akira Hirasawa, Atsushi Takahashi, Michiaki Kubo, Tomoko Akahane, Daisuke Aoki, Naoyuki Kamatani, Koichi Hirata, et Yusuke Nakamura. 2010. « A Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Variants in the CDKN2BAS Locus Associated with Endometriosis in Japanese ». *Nature Genetics* 42 (8): 707-10. <https://doi.org/10.1038/ng.612>.
- Vercellini, Paolo, Paola Viganò, Edgardo Somigliana, et Luigi Fedele. 2014. « Endometriosis: Pathogenesis and Treatment ». *Nature Reviews. Endocrinology* 10 (5): 261-75. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>.
- Vitonis, Allison F., Heather J. Baer, Susan E. Hankinson, Marc R. Laufer, et Stacey A. Missmer. 2010. « A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 25 (5): 1325-34. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq039>.

- Xiaomeng, Xia, Zhao Ming, Ma Jiezh, et Fang Xiaoling. 2013. « Aberrant Histone Acetylation and Methylation Levels in Woman with Endometriosis ». *Archives of Gynecology and Obstetrics* 287 (3): 487-94. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2591-0>.
- yasmine candau. 2020. « Résultats d'une grande enquête sur la vie des femmes souffrant d'endométriose • Association EndoFrance ». Association EndoFrance. 2020. https://www.endofrance.org/communique_de_presse/resultats-dune-grande-enquete-sur-la-vie-des-femmes-souffrant-dendometriose/.
- Young, Barbara, Géraldine O'Dowd, et Phillip Woodford. 2015. *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater*. De Boeck Supérieur.
- Young, J, Alain Gougeon, et G Schaison. 2012. « Le cycle ovarien : Endocrinologie de la reproduction ». *médecine/sciences* 15 (août): 183. <https://doi.org/10.4267/10608/1309>.
- Zheng, Bingbing, Xiangyang Xue, Yiping Zhao, Jing Chen, Chao-Yi Xu, et Ping Duan. 2014. « The differential expression of microRNA-143,145 in endometriosis ». *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 12 (8): 555-60.
- Ziegler, Dominique de, Bruno Borghese, et Charles Chapron. 2010. « Endometriosis and Infertility: Pathophysiology and Management ». *Lancet (London, England)* 376 (9742): 730-38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60490-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60490-4).
- Zondervan, Krina T., Christian M. Becker, et Stacey A. Missmer. 2020. « Endometriosis ». *New England Journal of Medicine* 382 (13): 1244-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.

Webographie

1. « ameli-sante.fr, 11/2016 ». s. d. VIDAL. Consulté le 5 juin 2023.
2. Anaïs Thiébaux. 2023. « 10 symptômes qui peuvent évoquer une endométriose ». 20 avril 2023.
3. « CDKN2B-AS1 Gene - GeneCards | CDKN2B-AS1 RNA Gene ». s. d. Consulté le 20 mai 2023.
4. « Comment fonctionne l'appareil reproducteur féminin ? | Lelivrescolaire.fr ». s. d. Consulté le 2 mai 2023..
5. « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ». s. d. Consulté le 10 mai 2023.
6. Dr Benaibouche. 2022. « Gynécologie-obstétrique: un spécialiste invite à reconnaître l'endométriose comme maladie chronique ». 2022.
7. « EndoFrance, association de lutte contre l'endométriose, 2014 ». s. d. Association EndoFrance. Consulté le 5 mai 2023.
8. « GREB1 growth regulating estrogen receptor binding 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI ». s. d. Consulté le 24 mai 2023.
9. Gyn&co. 2016a. « Tout savoir sur le cycle menstruel ». Gyn&co. 11 janvier 2016
10. « Les troubles du cycle menstruel ». Gyn&co. 8 février 2016.
11. « Human hg38 chr7:27170605-27180261 UCSC Genome Browser v447 ». s. d. Consulté le 16 mai 2023
12. « Le cycle menstruel ». s. d. Consulté le 30 mars 2023.

13. Léna Ménard. 2021. « Gérer l'endométriose et règles irrégulières ? » 29 juin 2021.
14. « L'endométriose ». 2022.
15. « Menstruation_FFHA2019.pdf ». s. d. Consulté le 1 mai 2023.
16. « VEZT Gene - GeneCards | VEZA Protein | VEZA Antibody ». s. d. Consulté le 20 mai 2023.
17. yasmine candau. 2020. « Résultats d'une grande enquête sur la vie des femmes
- 18.** souffrant d'endométriose • Association EndoFrance ». Association EndoFrance.2020.

Annexes

Annexe 1 : Score de l'American Fertility Society AFS, révisé en 1985 (« Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine » s. d.)

1 - Lésions péritonéales

Ne coter que la lésion la plus sévère (superficielle ou profonde)

Péritoine	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

2 - Lésions ovariennes

Ne coter que la lésion la plus sévère et ajouter les scores des ovaire droit et gauche

Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

3 - Adhérences annexielles selon la circonférence

ajouter les scores des ovaire droit et gauche et des trompes droite et gauche

Ovaire droit	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Superficielles (ou transparentes)	Profondes (ou opaques)
< 1/3	1	4*

1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhèrent sur toute la circonférence), compter 16		

4 - Oblitération du Douglas

Partielle	4
Totale	40

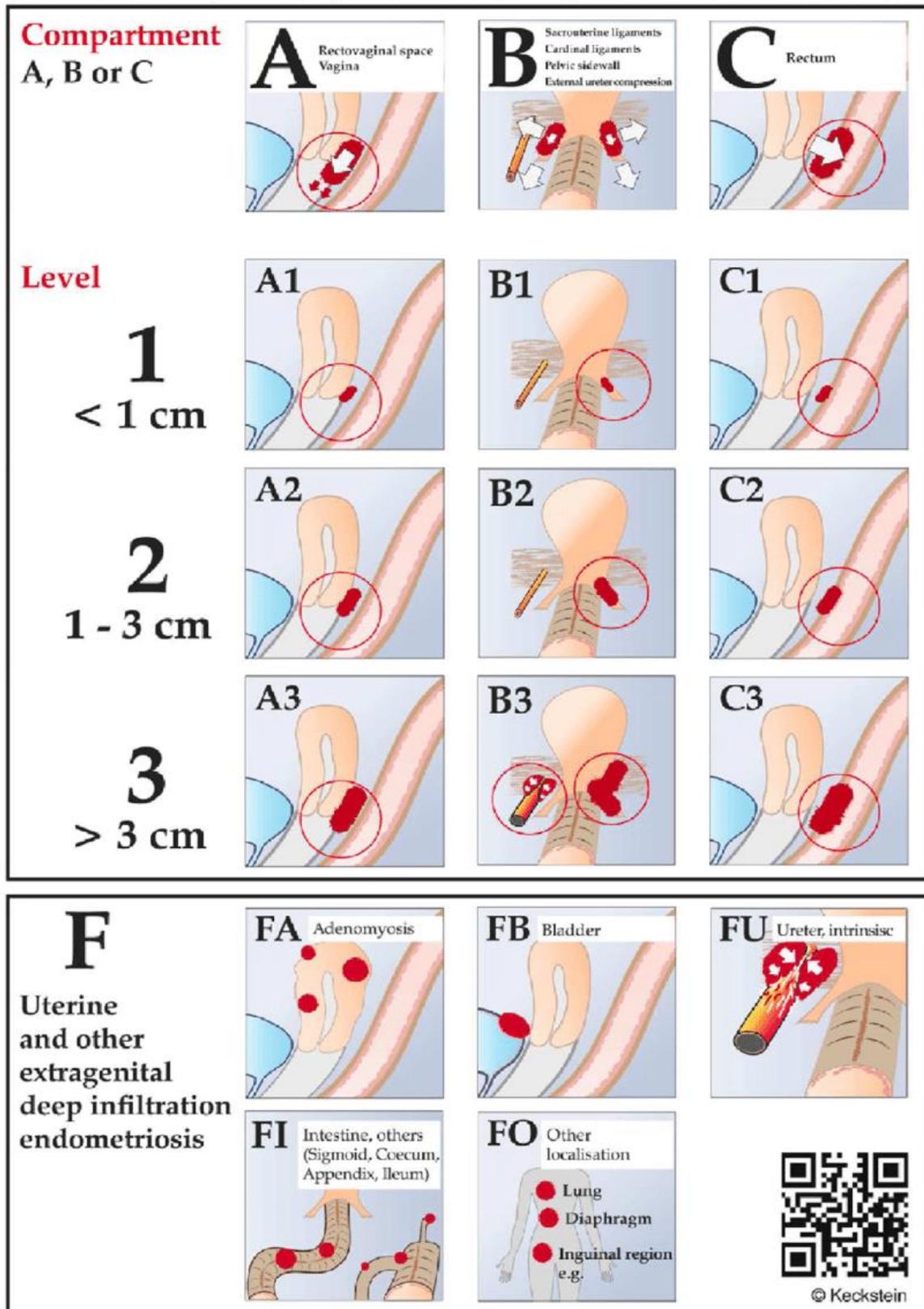
Calculer le score AFSR

1 - Lésions péritonéales	=	
2 - Lésions ovariennes	=	
3 - Lésions annexielles	=	
4 - Oblitération du Douglas	=	
Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minime	1 - 5
Stade II	endométriose modérée	6 - 15
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 40

Annexe 2 : La classification d'Enzian (S.-Y. Lee, Koo, et Lee 2020)

ENZIAN 2012

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)



Annexe 3 : Liste des études cas témoins visant à évaluer la relation entre les polymorphismes du VEGF et le risque d'endométriose

Référence	Pays	Ethnicité	Cas	contrôle	Source de contrôle	Échantillons	Détection	SNP
Hsieh et al., 2004	la Chine	Asiatique	122	131	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C)
Bhanoori et al., 2005	Inde	Asiatique	215	210	Basé sur la population	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs2010963 (G>C)
Kim et al., 2005	Corée	Asiatique	215	219	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs2010963 (G>C)
Ikubashi et al., 2007	Japon	Asiatique	147	181	Basé sur la population	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs2010963 (G>C) rs3025039 (C>T)
Gentilini et al., 2008	Italie	Caucasien	203	140	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs2010963 (G>C)
Kim et al., 2008	Corée	Asiatique	105	101	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs3025039 (C>T)
Zhao et al., 2008	Australie	Caucasien	958	959	Basé sur la population	sang	MassArray	rs699947 (A>C) rs833061 (T>C) rs2010963 (G>C) rs3025039 (C>T)
Cosín et al., 2009	Espagne	Caucasien	186	180	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs2010963 (G>C) rs3025039 (C>T)
Kang et al., 2009	la Chine	Asiatique	174	199	Basé sur la population	sang	PCR-RFLP	rs699947 (C>A) rs1570360 (G>A) rs833061 (T>C) rs3025039 (C>T)
Liu et al., 2009a	la Chine	Asiatique	344	360	Basé sur la population	sang	PCR-RFLP	rs699947 (C>A) rs3025039 (C>T)
Liu et al., 2009b	la Chine	Asiatique	344	360	Basé sur la population	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs1570360 (G>A)
Attar et al., 2010	Turquie	Caucasien	52	60	Basé sur la population	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs2010963 (C>G)
Lamp et al., 2010	Estonie	Caucasien	150	199	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs699947 (A>C) rs1570360 (G>A) rs2010963 (G>C) rs3025039 (C>T)
Altinkaya et al., 2011	Turquie	Caucasien	98	94	En milieu hospitalier	sang	PCR-RFLP	rs833061 (T>C) rs2010963 (G>C)

Annexe 4 : Fiche de consentement et questionnaire patiente

Consentement

Je soussigné(e), j'accepte librement et volontairement de participer à l'étude génétique de l'endométriiose réalisée par les étudiants : DRIDI Aya et DAHDOUH Hanine.....Et encadrée par Dr.BOUODOKHANE.I.M dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude.

J'accepte qu'une fois l'étude terminée :

- Les produits dérivés de ce(s) prélèvement(s) soient conservés et utilisés par le laboratoire pour la recherche médicale dans le cadre de ma pathologie.
- Les données médicales (photographies, radiographies...) et génétiques me concernant puissent être communiquées à la communauté médicale et scientifique après avoir été anonymisées. Ces données resteront strictement confidentielles et seront réunies sur un fichier informatique, permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches.

Généralités

Nom et prénom : الاسم و اللقب :

Téléphone : رقم الهاتف :

Médecin traitant : الطبيب المعالج :

Date de naissance : تاريخ الميلاد :

Situation familiale : الوضعية الاسرية .

Nombre d'enfants : عدد الاطفال :

Age du diagnostic : سن التشخيص :

Quel est le principal problème pour lequel vous avez consulté ?

ما هي المشكلة الرئيسية التي استشرت بشأنها ؟

- La douleur
- L'infertilité
- Les saignements
- Autre

- الألم
- العقم
- نزيف
- مشكلة أخرى

Décrivez votre douleur principale..... صف ألمك الرئيسي

.....

.....
.....
.....

Depuis quand souffrez-vous de votre douleur ? منذ متى وأنت تعانين من ألمك؟

.....

Vos douleurs sont-elles aggravées dans quelques situations lesquelles ?

ما هي الحالات التي تتفاقم فيها الألمك؟

.....
.....
.....
.....

Caractères anthropométriques et reproductifs de la patiente

Taille : المقاس :

Poids : الوزن

IMC : مؤشر كتلة الجسم

Durée du cycle : مدة الدورة

Régularité du cycle : انتظام الدورة

Age du mariage : عمر الزواج

Problèmes associés aux menstruations : المشاكل المصاحبة للدورة الشهرية

.....

Problème d'infertilité : مشكلة العقم

Nombre de fausses couches : عدد حالات الإجهاض

A quel moment de votre cycle menstruel les douleurs sont maximales ?

في أي مرحلة من دورتك الشهرية يكون الألم في ذروته؟

- Les jours précédant immédiatement les règles - أيام قبل الحيض مباشرة
- Au moment des règles - في وقت الحيض
- Juste après les règles - بعد الحيض مباشرة
- Au milieu du cycle - في منتصف الدورة
- Aucun en particulier - لا شيء على وجه الخصوص

Antécédents personnels et familiaux

Antécédents personnels (Avez-vous déjà eu cette maladie ?)

التاريخ الشخصي (هل اصبت من قبل بهذا المرض؟)

.....
.....

Antécédents familiaux (Un membre de la famille a-t-il déjà contracté cette maladie? préciser le lien de parenté)

تاريخ العائلة (هل أصيب أحد أفراد الأسرة بهذا المرض؟ حدد رابط القرابة)

.....
.....
.....
.....

Date التاريخ

Signature الامضاء

Abstract

Endometriosis is a chronic, multifactorial, periodic, progressive and recurrent gynecological disease. To date, there is no effective treatment for a 100 % cure, affecting around 10 % of women of childbearing age. It is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus, causing pain and/or infertility, often diagnosed late because its symptoms are ambiguous between normal cyclical pain, endometriosis pain, and asymptomatic.

Several theories have been proposed to explain the appearance of this mysterious anomaly. From the results obtained by our theoretical research, we have found that certain genes have a relationship with endometriosis, such as VEGFA, VEZT, WNT4, CDKN2B-AS1, NPSR1, GREB1. Also an Epigenetics effect was mentioned in literary we have: hypermethylated genes (HOXA10), and hypomethylated genes (estrogen receptor beta, SF-1) and histone modifications and miRNA interference.

This disease affects a large percentage of women of childbearing age in the 25 to 35 age bracket, the majority of whom are married and according to the main reason for consultation, pain represents the highest percentage, as the progression of pain is greatest in the menstrual period known as Dysmenorrhoea, and many suffer from irregular cycles.

Miscarriage is not necessarily one of the main symptoms of endometriosis, but it can occur in up to $\frac{1}{4}$ of the population studied, and women who have suffered miscarriages associated with endometriosis often have more than 3 miscarriages, and the high rate of infertility explains the high percentage of nulliparity,

We found that the lower the BMI, the greater the risk of endometriosis, women with a normal body mass index (BMI) of 18-25 are the most affected by this disease.

Cases studied with a first-degree family history that they already have sisters and mothers with the disease are more likely to develop endometriosis than second-degree relatives, who are also more likely to develop the disease than those without a family history.

ملخص

مرض بطانة الرحم المهاجرة هو مرض نسائي مزمن، متعدد العوامل، دوري، تدريجي ومتكرر، حتى الآن لم يوجد علاج فعال لعلاج نسبة 100%، يؤثر على حوالي 10% من النساء في سن الإنجاب. يتميز بوجود أنسجة بطانة الرحم خارج الرحم، مما يسبب الألم و العقم وغالبًا ما يتم تشخيصه متأخرًا لأن أعراضه المبهمة التي تترجح بين ألم الدورة الطبيعي وآلام بطانة الرحم و الحالات التي لا تظهر عليها أعراض تم اقتراح العديد من النظريات لشرح اسباب ظهور و تطور هاذ المرض ، من النتائج المتحصل عليها من خلال بحثنا النظري وجدنا علاقة بين بعض الجينات و مرض بطانة الرحم المهاجرة *WNT4* و *CDKN2B-AS1* و *NPSR1*, *GREB1* و *VEZT* و *VEGFA*.

أيضًا تأثير علم التخلق لدينا: الجينات المفرطة الميثيل *HOXA10* و الجينات المنخفضة الميثيل (مستقبل هرمون الاستروجين بيتا، *SF-1* وتعديل الهيستونات و تداخل *miARN*

يصيب هذا المرض نسبة كبيرة النساء في سن الإنجاب في الفئة العمرية من 25 إلى 35 عامًا أغلبهن متزوجات وفقًا للسبب الرئيسي للاستشارة، فيعتبر الألم هو السبب الرئيسي للإستشارة. يتطور الألم لأقصى حد في فترة الحيض التي تسمى عسر الطمث، وقد يعاني بعض منهم من عدم إنتظام الدورة الشهرية.

إن حالات الإجهاض ليست بالضرورة أحد الأعراض الرئيسية لمرض بطانة الرحم المهاجرة ، ولكنها تمثل ¼ من عينة الدراسة، وغالبًا ما تعاني النساء اللواتي تعرضن للإجهاض المرتبط بهاذ المرض من أكثر من 3 حالات إجهاض، كما يفسر ارتفاع معدل العقم ارتفاع عدد النساء بدون أطفال.

كما وجد أنه كلما انخفض مؤشر كتلة الجسم زاد خطر الإصابة ببطانة الرحم المهاجرة حيث كانت النساء ذوات مؤشر الجسم الطبيعي و المنخفض ما بين 18 و 25 أكثر تأثرًا بهذا المرض

دراسة الحالات التي لها اقارب من العائلة من درجة أولى الذين يمتلكون أخوات وأمهات مصابات بالمرض هن أكثر عرضة للإصابة بمرض بطانة الرحم المهاجرة من الاقارب من درجة ثانية الأجداد و الاعمام و الذين بدورهم معرضون للإصابة بالمرض اكثر من أولئك الذين لا يمتلكون أقارب مصابين

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : DRIDI Aya
DAHDOUH Hanine

Etude observationnelle descriptive de l'endométriose chez des femmes Algériennes.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique, multifactorielle, périodique, progressive et récurrente, jusqu'à ce jour-là il n'existe pas un traitement efficace pour une guérison à 100%, Elle touche environ 10 % des femmes en âge de procréer. Elle se caractérise par la présence de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus, provoquant des douleurs et/ou l'infertilité, souvent diagnostiquée tardivement car ses symptômes sont ambigus entre une douleur cyclique normale, une douleur d'endométriose, et des cas asymptomatiques.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'apparition de cette mystérieuse anomalie, A partir des résultat obtenue par notre recherche théorique on a trouvé que certain gènes ont une relation liée avec l'endométriose comme le ; VEGFA , VEZT , WNT4 , CDKN2B-AS1 , NPSR1 , GREB1, Aussi un effet Epigénétique on a : les gènes hyperméthylés (HOXA10) , et les gènes hypométhylés (récepteurs d'œstrogène beta , SF-1) et des modification d'histones et l'interférence des miARN.

Cette maladie affecte un grand pourcentage des femmes en âge de procréer dans la tranche 25 a 35 ans et la majorité sont mariée.et selon le motif principale du consultation, la douleur représente le pourcentage le plus élevé , car la progression de la douleur est maximale dans la période de menstruation que ont appelle la Dysménorrhées , et peut d'entre eux souffrent d'un cycle irrégulier.

Les fausses couches n'ont pas forcément l'une des principal symptômes d'endométriose mais elle peut s'apparaitre dans un car $\frac{1}{4}$ des population étudier et souvent les femmes qui ont subi des fausses couches associé avec l'endométriose ont plus que 3 fausses couches ,et le taux élevé d'infertilité explique le grand pourcentage de nulliparité.

Nous avons constaté que plus l'IMC diminue plus le risque d'endométriose augmente, les femmes ayant un indice corporel (IMC) normale 18-25 sont les plus touchées par cette maladie.

Les cas étudiés avec des antécédents familiaux de premier degré qu'ils ont déjà des sœurs et des mères avec la maladie sont plus susceptibles de développer l'endométriose que les parents d'un deuxième degré qui sont également plus susceptibles de développer la maladie que ceux sans antécédents familiaux.

Mots-clefs : Endométriose, utérus, polymorphisme, gene, douleurs, infertilité.

Président du jury :	BECHKRI Sakina	(MCA - UFMC 1).
Encadrant :	BOUDOKHANE Ibtissem Mouna	(MCB - UFMC 1).
Examineur :	ZIADA Hadia	(MCA - UFMC 1).

