



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

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 Moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Aspects épidémiologique et perspectives génétiques de l'infertilité féminine : A propos d'une étude transversale

Présenté par : IKHELEF Meissoune Nour El Yakine

Le : 26/06/2025

MAHMOUD Manar

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr SEMMAME Ouarda (MCA-UFM Constantine 1).

Encadrant : Dr SEDRATI Khadidja (MCA-UFM Constantine 1)

Examineur : Dr BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MCB-UFM Constantine 1).

Année universitaire
2024 – 2025

Remerciement

*Avant tout, nous remercions notre DIEU qui nous a éclairé notre chemin et
qui nous a donné la force pour réaliser ce travail.*

À notre encadreur Madame SEDRATI Khadidja

*Qui a accepté de suivre et d'évaluer ce travail. Nous tenons à lui assurer
l'expression de notre profond respect et le remercier d'avoir participé à ce
moment particulièrement important pour nous.*

Aux membres du jury qui ont accepté de valider ce travail.

Dr SEMMAME Ouarda

*Qui nous a fait l'honneur de faire partie du jury de notre projet de fin
d'études. Sa présence, son savoir et sa grande expérience apportent
incontestablement une valeur scientifique précieuse à ce travail. Veuillez
trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.*

Dr BOUDOKHANE Ibtissem Mouna

*Qui nous a fait l'honneur de siéger au sein du jury de ce projet.
Ses conseils éclairés et son expertise ont enrichi considérablement notre
réflexion et la qualité de ce mémoire.
Nous lui exprimons toute notre gratitude.*

MEISSOUN & MANAR

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mon père, pour sa force discrète et son soutien constant.

À ma mère, pour son amour infini et ses prières silencieuses.

À mes frères et sœurs, pour leur présence et leurs encouragements.

À ma nièce et à mon neveu, pour leur tendresse et leur lumière.

À mes amies Meissoun et Maouada, pour leur bienveillance, leur écoute et leur amitié fidèle.

Et à toute ma famille, pour leur patience, leur amour et leur confiance.

Manar

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

*À ma mère, pour son amour inconditionnel, sa douceur et son soutien constant
dans les moments les plus décisifs.*

*À mon père, pour sa force silencieuse, ses encouragements et ses sacrifices
quotidiens.*

*À ma sœur, pour sa tendresse, sa complicité et sa présence précieuse à mes
côtés.*

Enfin à tous ceux qui me sont chers et qui m'ont aidé de près ou de loin.

Meissoune

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction 1

Revue Bibliographique

I-Rappels anatomo-physiologique de l'appareil reproducteur féminin

| | |
|--|----|
| 1- Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur féminin..... | 3 |
| 1-1-Ovaires..... | 4 |
| 1-2-Trompes de Fallope..... | 6 |
| 1-3-Utérus..... | 7 |
| 1-4-Vagin..... | 9 |
| 2- Fonctionnement du cycle menstruel et ovulation..... | 11 |
| 2-1-Phases du cycle..... | 11 |
| 2-1-1- Phase folliculaire (Jours 1 à 14)..... | 12 |
| 2-1-2- Ovulation (Vers le jour 14)..... | 12 |
| 2-1-3-Phase lutéale (Jours 15 à 28)..... | 12 |
| 2-2- Hormones du cycle menstruel et leurs effets..... | 12 |

II-Infertilité féminine

| | |
|---|----|
| 1-Définition..... | 14 |
| 1-1-Fertilité..... | 14 |
| 1-2-Stérilité..... | 14 |
| 1-3Infertilité..... | 14 |
| 2-Epidémiologie..... | 15 |
| 3- Étiologie de l'infertilité féminine..... | 16 |
| 3-1-Dysfonctionnement d'origine centrale..... | 16 |
| 3-1-1- Hypogonadisme hypogonadotrophe congénital..... | 17 |
| 3-1-2- Hypogonadisme hypogonadotrophe acquis..... | 17 |
| 3-2-Dysovulation d'origine périphérique..... | 18 |

| | |
|--|----|
| 3-2-1- Dystrophie ovarienne polykystique (DOPK)..... | 18 |
| 3-2-2- Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)..... | 18 |
| 3-2-3- Syndrome du follicule lutéinisé non rompu(LUFS)..... | 18 |
| 3-3-Infertilité d'origine cervicale..... | 18 |
| 3-3-1- Insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire cervicale..... | 19 |
| 3-3-2- Glaire infectée..... | 19 |
| 3-3-3- Glaire acide..... | 20 |
| 3-3-4- Glaire hostile..... | 20 |
| 3-4-Infertilité par trouble tubaire..... | 20 |
| 3-4-1- Infertilité d'origine infectieuse..... | 20 |
| 3-4-2- Infertilité liée à l'endométriose..... | 21 |
| 3-4-3- Grossesse extra-utérine (GEU) | 21 |
| 3-5-Infertilité liée aux atteintes de la structure génitale féminine..... | 22 |
| 3-5-1- Malformations cervico-vaginales et utérines..... | 22 |
| 3-5-2- Fibromes utérins et l'adénomyose..... | 22 |
| 3-5-3- Synéchies..... | 23 |
| 3-6-Anomalies chromosomiques | 23 |
| 3-7- Infertilité par causes générales | 24 |
| 4-Diagnostic | 25 |
| 4-1-Interrogatoire | 25 |
| 4-2-Examen clinique | 25 |
| 4-3-Examen biologique | 26 |
| 4-3-1- Recherche d'infection | 26 |
| 4-3-2- Testes dynamiques hormonaux | 27 |
| 4-4-Biopsie de l'endomètre | 27 |
| 4-5-Exploration de l'utérus, des trompes et du péritoine | 28 |
| 4-6- Caryotype | 28 |
| 5-Procréation Médicalement Assistée (PMA) | 28 |
| 5-1-Définition..... | 28 |
| 5-2-Induction ovarienne | 29 |
| 5-3-Insémination intra-utérine (IIU) | 30 |
| 5-4-La fécondation in-vitro | 30 |
| 5-5-Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde | 30 |

III-Méthylène-tétrahydrofolate réductase

| | |
|---|----|
| 1- Gène MTHFR..... | 32 |
| 2-Transcription du gène MTHFR..... | 32 |
| 3-Protéine MTHFR | 32 |
| 4-Fonction de la protéine MTHFR | 33 |
| 5-Polymorphismes du gène MTHFR | 33 |
| 5-1-Polymorphisme C677T | 35 |
| 5-2- Polymorphisme A1298C | 35 |
| 6-Association entre le polymorphisme A1298C et l'infertilité féminine | 35 |

Méthodologie

I-Patients et méthodes

| | |
|---|----|
| 1-Type de l'étude | 36 |
| 2-Patients et témoins | 36 |
| 2-1- Critères d'inclusion | 36 |
| 2-2- Critères d'exclusion | 36 |
| 3- Méthodes utilisées | 36 |
| 3-1-Recueil des données | 36 |
| 3-2-Prélèvement sanguin | 37 |
| 3-2-1-Conservation des prélèvements | 37 |
| 3-4 Etude moléculaire | 37 |
| 3-4-1- Extraction d'ADN génomique | 37 |
| 3-4-2- Génotypage du polymorphisme A1298C du gène MTHFR | 37 |
| 3-4-2-1-Préparation du milieu réactionnel | 38 |
| 3-4-2-2-Contrôle des produits PCR | 39 |
| 3-4-2-3-Digestion des produits de PCR | 40 |
| 3-4-2-4-Contrôle de la digestion | 40 |
| 3-5- Etude statistique analytique | 41 |

Résultats et discussion

| | |
|---|----|
| 1-Caractéristiques épidémiologiques | 42 |
| 1-1-Répartition des patientes selon l'âge | 42 |

| | |
|---|-----------|
| 1-2-Répartition des patientes selon le cycle menstruel | 43 |
| 1-3-Répartition des patientes selon les mariages consanguins | 44 |
| 1-4-Répartition des patientes selon IMC | 45 |
| 1-5-Répartition des patientes selon les antécédents familiaux | 47 |
| 2-Etude moléculaire..... | 48 |
| Conclusion et perspectives..... | 50 |
| Références bibliographique | 51 |
| Annexes | |
| Résumés | |

Liste des abréviations

| | |
|-------|---|
| AM | Adénomyose |
| AMH | <i>Anti-Müllerian Hormone</i> |
| BBP | Bleu de Bromo-phénol |
| BET | <i>Bromodomain and Extra Terminal domain</i> |
| dNTP | Désoxyribonuclésides triphosphates |
| DOPK | Dysovulation d'origine polykystique |
| EDTA | <i>Ethylène Diamine Tétra-acétique Acid</i> |
| FIV | Fécondation in-vitro |
| FSH | <i>Follicle Stimulating Hormone</i> |
| GEU | Grossesse extra-utérine |
| GnRH | <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> |
| HHC | Hypogonadisme hypogonadotrophe congénital |
| HMG | Hormone ménopausique gonadotrope |
| HSG | Hystérosalpingographie |
| ICSI | Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde |
| IF | Infertilité Féminine |
| IUI | Insémination intra-utérine |
| IOP | Insuffisance ovarienne prématurée |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique. |
| IST | Infections sexuellement transmissibles |
| IVG | Interruption volontaire de grossesse |
| LH | Hormone lutéinisante |
| LUFS | <i>Luteinized Unruptured Follicle Syndrome</i> |
| MIP | Maladie inflammatoire pelvienne |
| MTHFR | Méthylène-tétrahydrofolate réductase |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| OR | Odds Ratio |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| Ph | Potentiel hydrogène |
| PMA | Procréation Médicalement Assistée |
| RFLP | <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> |
| SAM | S-adenosylméthionine |
| SDS | <i>Sodium Dodecyl Sulfate</i> |
| SOPK | Syndrome des ovaires polykystiques |
| T4 | La thyroxine |
| TBE | Tris-Borate-EDTA |
| TSH | <i>Thyroid Stimulating Hormone</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

Liste des figures

| | | |
|--------|--|----|
| Fig 01 | Anatomie de l'appareil génital féminin | 1 |
| Fig 02 | Coupe frontale du pelvis féminin illustrant l'anatomie de l'appareil reproducteur et des structures pelviennes environnantes | 2 |
| Fig 03 | Structure des ovaires | 3 |
| Fig 04 | Structure histologique de l'ovaire | 3 |
| Fig 05 | Structure histologique des trompes utérines | 4 |
| Fig 06 | Anatomie et histologie de la paroi utérine | 6 |
| Fig 07 | Représentation anatomique du vagin | 8 |
| Fig 08 | Différentes phases du cycle menstruel sur un cycle idéalisé de 28 jours | 11 |
| Fig 09 | Carte de la prévalence de l'infertilité féminine dans le monde | 15 |
| Fig 10 | Localisation du gène de la <i>MTHFR</i> sur le chromosome 1 | 32 |
| Fig 11 | Fonctions de la protéine <i>MTHFR</i> | 33 |
| Fig 12 | Polymorphismes du <i>MTHFR</i> | 34 |
| Fig 13 | Site de restriction de l'enzyme <i>MboII</i> | 40 |
| Fig 14 | PCR-RFLP du polymorphisme A1298C de la <i>MTHFR</i> via <i>MboII</i> | 41 |
| Fig 15 | Répartition des patientes selon la tranche d'âge | 42 |
| Fig 16 | Répartition des patientes selon le cycle menstruel | 43 |
| Fig 17 | Répartition des patientes selon le mariage consanguin | 44 |
| Fig 18 | Répartition des patientes selon l'IMC | 46 |
| Fig 19 | Répartition des patientes selon les antécédents familiaux | 47 |

Liste des tableaux

| | | |
|--------|--|----|
| Tab 01 | Fréquence de l'infertilité dans la littérature | 16 |
| Tab 02 | Composants du milieu réactionnel de la PCR pour un échantillon | 38 |
| Tab 03 | Conditions de PCR pour le gène ECA | 39 |

Introduction

Introduction

L'infertilité constitue aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique mondiale, tant par sa fréquence croissante que par son retentissement psychosocial. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle touche environ un couple sur six dans le monde, avec des disparités significatives entre pays développés et en développement. En Afrique du Nord et notamment en Algérie, le tabou social qui entoure cette problématique en aggrave souvent les conséquences, particulièrement pour les femmes. (Vander Borgh et *al.*, 2018 ; Gaye et *al.*, 2023)

L'infertilité féminine (IF), en particulier, résulte d'un ensemble de causes variées et complexes, affectant différents aspects du système reproducteur. À ces causes classiques s'ajoutent des facteurs environnementaux, métaboliques et génétiques qui peuvent interférer avec la fertilité. L'âge maternel avancé, les déséquilibres hormonaux, les pathologies utérines, l'obésité et les antécédents familiaux sont autant de paramètres qui doivent être intégrés dans une démarche diagnostique rigoureuse. (Al Abdali et *al.*, 2021)

Parmi les pistes de recherche émergentes figure l'étude de la contribution des polymorphismes génétiques, notamment ceux impliqués dans le métabolisme des folates. Le gène *MTHFR* (méthylène tétrahydrofolate réductase) joue un rôle clé dans la reméthylation de l'homocystéine et la synthèse des bases de l'ADN. Des variantes comme A1298C ont été associées à un risque accru de troubles de la reproduction, notamment à travers une altération de la méthylation de l'ADN embryonnaire ou de la vascularisation endométriale. (Shahrokhi et *al.*, 2021)

Le manuscrit est présenté en deux volets. Le premier, consacré au dossier bibliographique, comprend trois chapitres développant en l'occurrence : les rappels anatomo-histo-fonctionnels de l'appareil reproducteur chez la femme, les principales étiologies de l'IF, et enfin un aperçu bibliographique sur le variant génique qu'on a choisi d'étudier et polymorphisme choisie pour cette étude qui est le variant A1289C du gène de l'*MTHFR*.

Dans ce contexte, notre travail vise à :

- Explorer les aspects épidémiologiques de l'IF dans une population de l'Est algérien à savoir d'identifier les causes de l'infertilité, de déterminer l'âge biologique de la femme et de vérifier le bon fonctionnement de son système reproducteur
- Examiner les antécédents médicaux, gynécologiques et chirurgicaux de la femme, ainsi que les antécédents familiaux d'infertilité, pour identifier des facteurs de risque potentiels
- Examiner les liens possibles avec les variations génétiques du gène *MTHFR*, notamment le polymorphisme A1298C.

- En combinant une approche clinique descriptive à une analyse moléculaire, cette étude cherche à mieux comprendre les déterminants de l'IF et à dégager des perspectives de diagnostic et de prise en charge plus personnalisées.

Revue

Bibliographique

1. Anatomie et physiologie de l'appareil reproducteur féminin

L'appareil génital féminin est constitué d'un ensemble d'organes localisés dans la cavité pelvienne. Il comprend deux parties : les organes génitaux internes et les organes génitaux externes, situés dans les deux tiers supérieurs comprennent les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin. Le tiers inférieur du vagin est associé aux organes génitaux externes, regroupés sous le terme de vulve, comprenant le vestibule, les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris (Barilier, 2007). On retrouve en outre des caractères sexuels extra-génitaux, dits secondaires se sont les seins (Goerk, 2004).

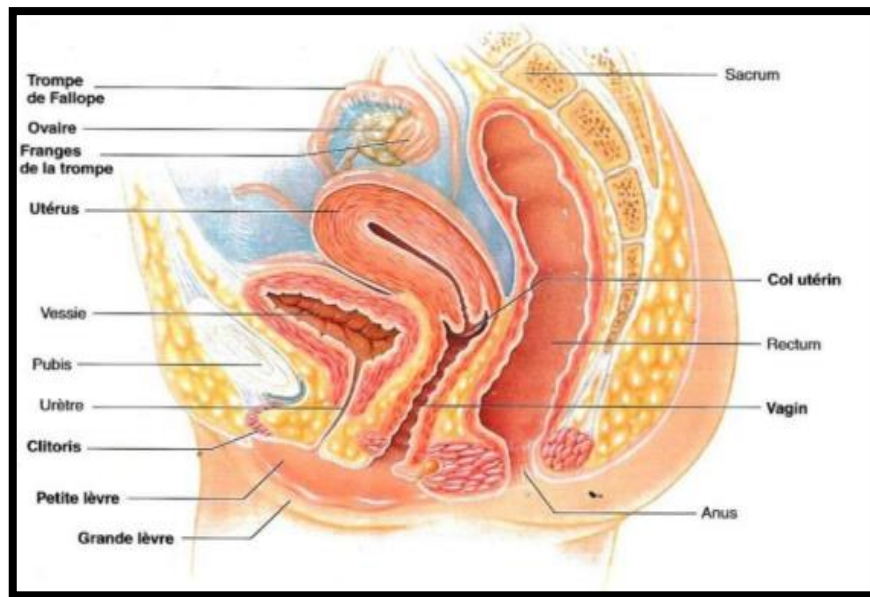


Fig 01 : Anatomie de l'appareil génital féminin (Sherwood, 2000).

L'appareil génital féminin, soumis à des variations cycliques régulées par les fluctuations hormonales de l'axe hypothalamo-hypophysaire, joue un rôle central dans le processus de reproduction. Il permet la production des gamètes féminins (ovules), l'accueil et le transport des gamètes masculins (spermatozoïdes), la fécondation de l'ovule, ainsi que le transit et l'implantation de l'œuf fécondé. Il assure également le développement embryonnaire et fœtal durant la grossesse, jusqu'à l'expulsion du fœtus au moment de l'accouchement (Barilier, 2007).

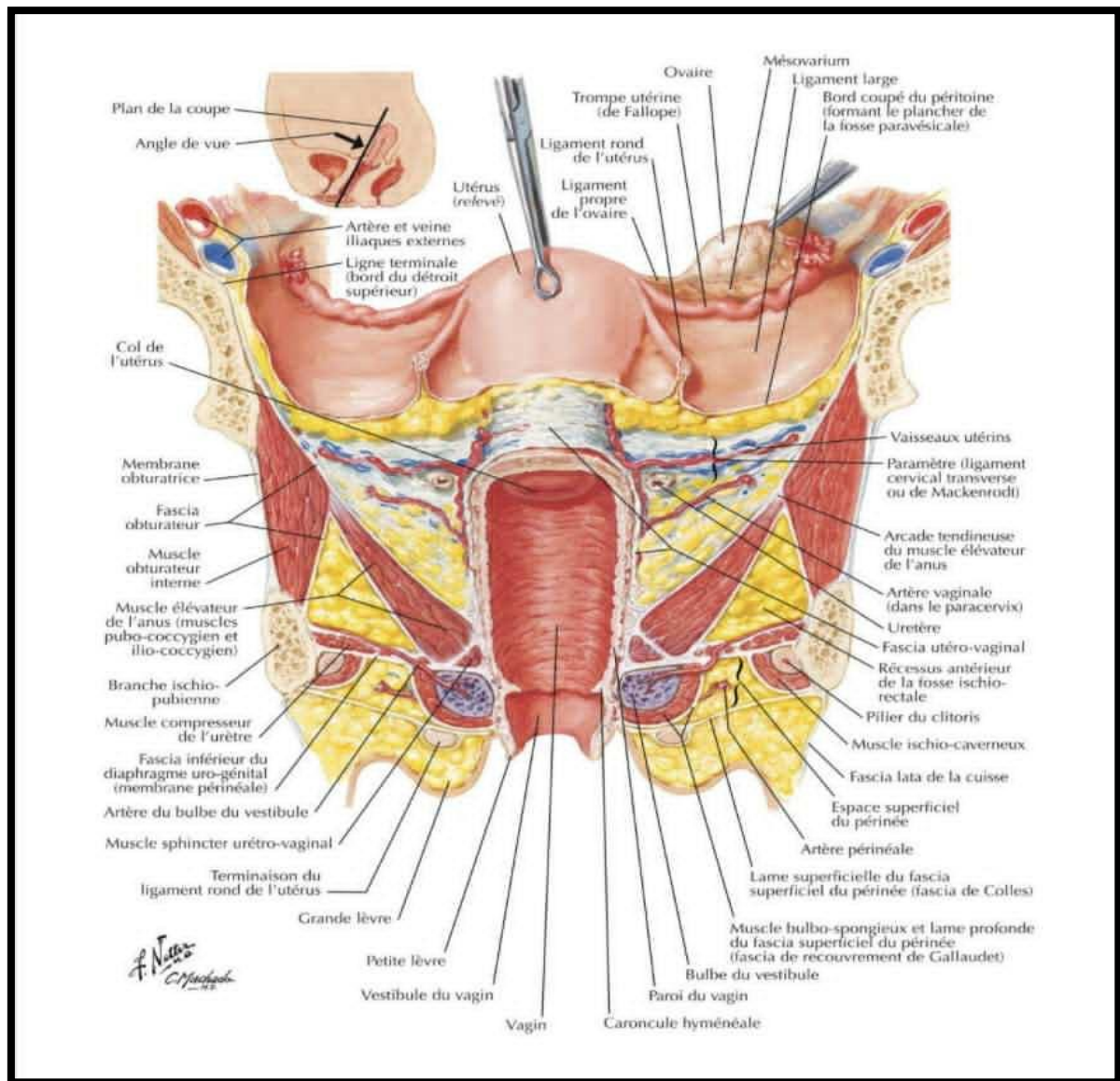


Fig 02 : Coupe frontale du pelvis féminin illustrant l'anatomie de l'appareil reproducteur et des structures pelviennes environnantes (Netter., 2019)

1.1.Ovaires

Les ovaires sont des organes reproducteurs féminins pairs, situés dans la cavité pelvienne, et appartenant à la fois au système génital et au système endocrinien. Ils assurent deux fonctions essentielles chez la femme sexuellement mature : la production des gamètes féminins (ovocytes) et la sécrétion des hormones sexuelles, principalement les œstrogènes et la progestérone, jouant un rôle clé dans la régulation du cycle menstruel et de la fertilité. (Nicol et *al.*, 2022)

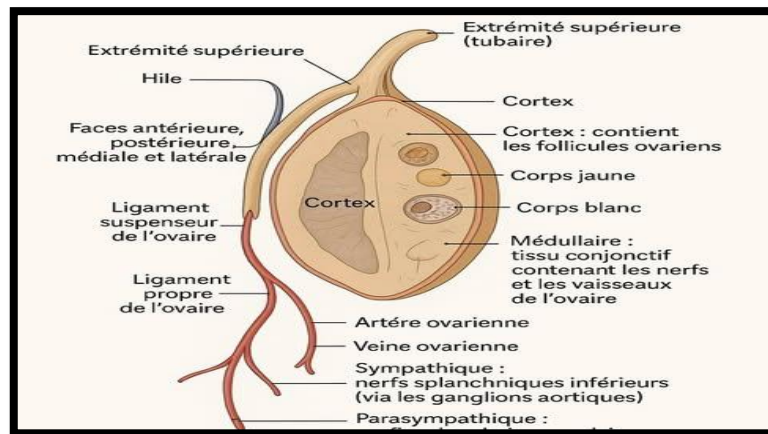


Fig 03 : Structure des ovaires

Anatomiquement, chaque ovaire présente deux extrémités : une extrémité supérieure, dite tubaire, en relation avec la trompe de Fallope, et une extrémité inférieure, dite utérine, reliée à l'utérus. Le hile ovarien, situé sur la face antérieure, constitue la zone de pénétration des vaisseaux et nerfs. L'ovaire est maintenu en position par trois principaux ligaments : le ligament suspenseur de l'ovaire (reliant l'ovaire à la paroi pelvienne), le ligament propre de l'ovaire (le liant à l'utérus), et le mésovarium, qui contient les vaisseaux au niveau du hile. (Fig 02) (Tortora & Derrickson, 2017)

Sur le plan histologique, l'ovaire est composé de deux régions : la zone corticale, où se trouvent les follicules ovariens en différents stades de développement, le corps jaune et le corps blanc ; et la zone médullaire, constituée de tissu conjonctif, richement vascularisé et innervé. (Tortora & Derrickson, 2017)

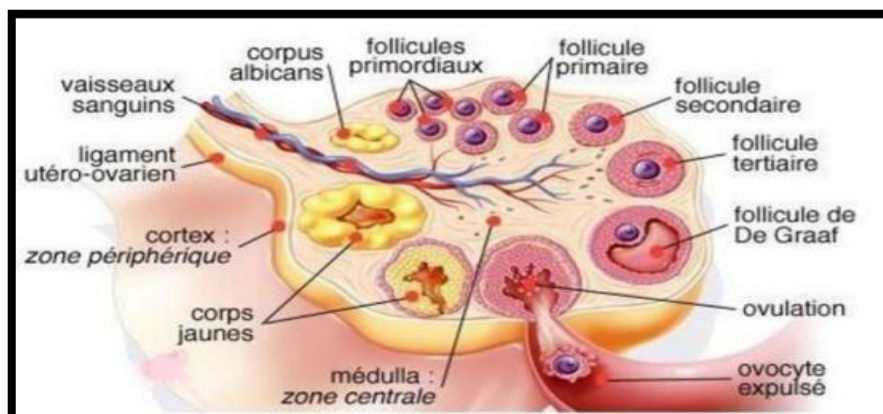


Fig 04 : Structure histologique de l'ovaire (Tortora & Derrickson, 2017)

1.2.Trompes de Fallope

Egalement appelées trompes utérines ou tubes utérins. Ces structures paires, fines et allongées, assurent un rôle central dans le processus de la reproduction humaine. Elles relient les ovaires à l'utérus et permettent le transport de l'ovocyte tout en favorisant la rencontre avec les spermatozoïdes, la fécondation ayant généralement lieu dans l'ampoule tubaire.

D'un point de vue anatomique, chaque trompe mesure entre 10 et 14 centimètres et se compose de quatre segments principaux :

- La partie utérine, d'environ 1 cm, traverse la paroi utérine (myomètre) ;
- L'isthme tubaire, section étroite de 3 cm reliant l'utérus à la partie moyenne de la trompe ;
- L'ampoule tubaire, zone la plus large et longue (environ 7cm), où se déroule la fécondation ;
- Le pavillon, extrémité terminale en forme d'entonnoir, pourvu de franges (fimbriae) qui capturent l'ovocyte au moment de l'ovulation

Les trompes de Fallope présentent une organisation histologique en trois tuniques concentriques, allant de la lumière vers l'extérieur : la muqueuse, la musculuse et la séreuse (ou adventice)(Eddy & Pauerstein 1980).

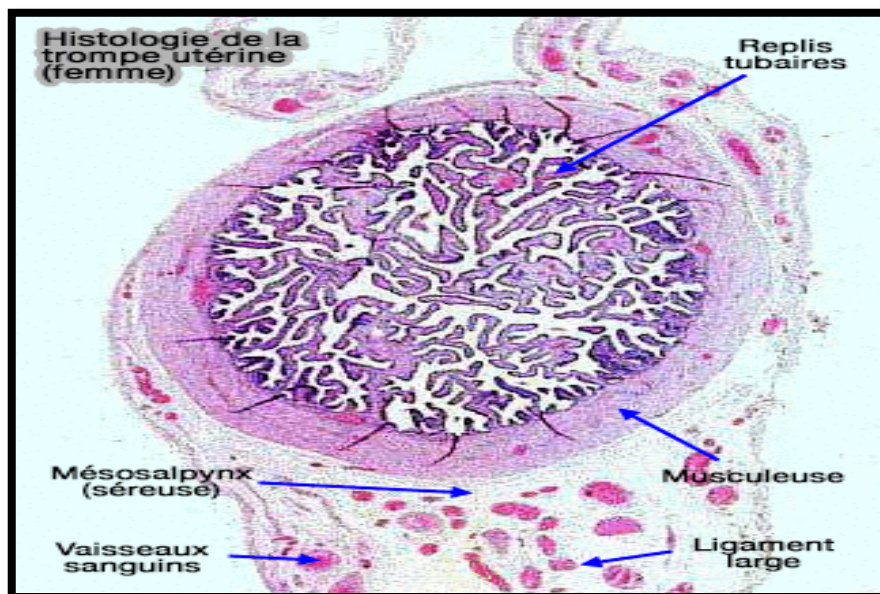


Fig 05 : Structure histologique des trompes utérines (Bennacer& Slimani, 2018)

La muqueuse de la trompe est formée d'un épithélium prismatique simple avec des cellules à cils vibratiles favorisent le transport de l'ovocyte et des sécrétions tubaires. et des cellules sécrétrices qui produisent un liquide nutritif facilitant la fécondation et le déplacement de l'ovocyte., et d'un chorion contenant des cellules musculaires lisses, des capillaires sanguins et des terminaisons nerveuses. (Marriott., *et al* 2024)

La musculuse est Composée de deux couches de muscles lisses : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, cette tunique joue un rôle essentiel dans le transport de l'ovocyte grâce à des contractions péristaltiques. Elle est particulièrement épaisse et bien vascularisée au niveau de l'isthme.

La séreuse (ou adventice) Il s'agit de la tunique la plus externe, constituée de tissu conjonctif vascularisé, recouvert de mésothélium. Elle assure la protection et l'ancrage des trompes dans le pelvis.

Les trompes de Fallope assurent ainsi la capture de l'ovocyte, son acheminement vers la cavité utérine, et la migration des spermatozoïdes vers le lieu de la fécondation. Toutefois, ces structures peuvent être affectées par des infections, notamment les maladies sexuellement transmissibles ou les salpingites, qui peuvent entraîner des obstructions tubaires et ainsi compromettre la fertilité féminine. (Xing *et al.*, 2021)

1.3.Utérus

L'utérus, principal organe de la reproduction féminine, est divisé en trois segments anatomiques : le col utérin (ou cervix), l'isthme et le corps utérin.

Le col est le point de communication entre l'utérus et le vagin. L'isthme représente une zone de transition étroite d'environ un centimètre de long reliant le col au corps de l'utérus. Quant au corps utérin, il est situé en position intrapéritonéale et présente une cavité de forme triangulaire, délimitée par l'isthme et les orifices tubaires (trompes utérines). Sa partie supérieure est désignée sous le nom de fond utérin. (Fig 06)

L'utérus est maintenu en place dans la cavité pelvienne par le tissu conjonctif périmétrial (paramètre) et est partiellement recouvert par le péritoine, à l'exception de la portion antérieure du col. (Coelho Neto., *et al* 2021)

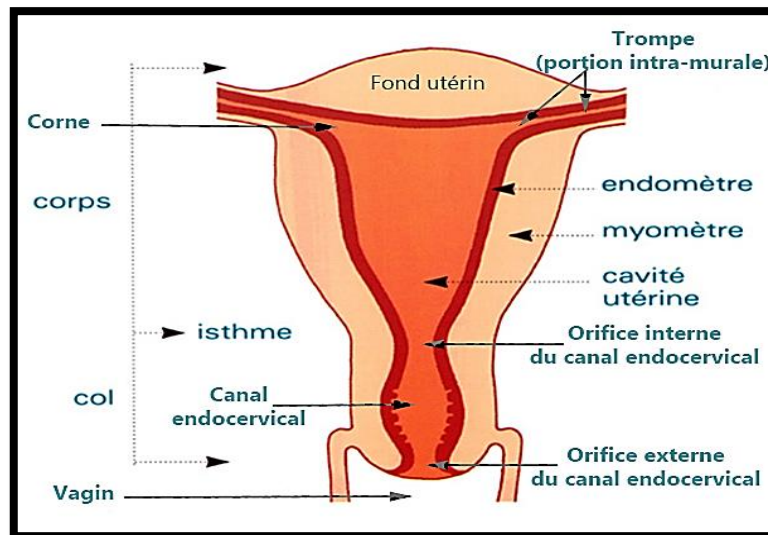


Fig 06 : Anatomie et histologie de la paroi utérine (Agostini & Antoine, 2012)

Histologiquement, l'utérus est constitué de trois couches principales, chacune joue un rôle spécifique dans le cycle menstruel et la gestation

- **L'endomètre** : c'est la muqueuse interne de l'utérus. Elle est constituée d'un épithélium cylindrique simple reposant sur une lame basale, et d'un chorion sous-jacent richement vascularisé.
- **Le myomètre** : il constitue la couche musculaire la plus épaisse de la paroi utérine. Il est composé de trois couches de fibres musculaires lisses. Cette structure musculaire permet les contractions nécessaires à l'expulsion du contenu utérin pendant les règles ou à l'accouchement.
- **Le périmètre (ou séreuse)** : il s'agit de la couche externe de l'utérus, formée de tissu conjonctif recouvert de mésothélium. Elle fait partie du péritoine viscéral et protège l'utérus tout en le maintenant dans sa position grâce aux replis péritonéaux.

Ces structures varient au cours du cycle menstruel et en réponse aux changements hormonaux, ce qui confère à l'utérus sa capacité unique à accueillir une grossesse et à se renouveler périodiquement.

L'utérus joue un rôle fondamental dans le cycle reproducteur féminin et dans le déroulement de la grossesse. Il est le site de l'implantation de l'embryon, de son développement et de l'expulsion du fœtus à la naissance. Sa physiologie est étroitement régulée par les hormones ovariennes (principalement les œstrogènes et la progestérone) dont les taux fluctuent au cours du cycle menstruel. (Deol., 2023)

Durant la phase proliférative du cycle, sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les follicules en croissance, l'endomètre (muqueuse utérine) s'épaissit progressivement en préparation à une éventuelle implantation embryonnaire. Ensuite, au cours de la phase sécrétoire, la progestérone produite par le corps jaune stimule la différenciation de l'endomètre, favorisant un environnement propice à la nidation.

En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère, entraînant une chute brutale des taux hormonaux. Cette baisse provoque la desquamation de la couche fonctionnelle de l'endomètre : ce sont les menstruations. L'utérus se contracte alors (sous l'effet des prostaglandines) pour favoriser l'expulsion du tissu endométrial, ce qui peut générer des douleurs pelviennes (dysménorrhées).

En cas de grossesse, l'utérus subit des modifications considérables. Il s'étend et se vascularise davantage pour accueillir et nourrir l'embryon, puis le fœtus. Sa capacité de distension permet à sa taille de passer de 8 cm à plus de 30 cm en fin de grossesse. À terme, l'utérus répond à des signaux hormonaux (ocytocine, prostaglandines) qui déclenchent le travail de l'accouchement, caractérisé par des contractions utérines puissantes et coordonnées visant à expulser le fœtus. (Tortora *et al.*, 2017)

1.4.Vagin

Le vagin est un conduit musculo-membraneux, impair et médian, mesurant environ 7 à 9 cm de long. Il s'étend de l'utérus jusqu'au vestibule de la vulve. À son extrémité supérieure, il forme un cul-de-sac postérieur, lieu de dépôt des spermatozoïdes après l'éjaculation. Vers le bas, il s'ouvre dans la cavité vulvaire par un orifice partiellement fermé chez la jeune fille vierge par un repli muqueux appelé hymen. Le vagin présente une remarquable élasticité, permettant le passage du fœtus lors de l'accouchement et son expansion pendant les rapports sexuels. Il participe également à l'évacuation du sang menstruel et des débris de l'endomètre.

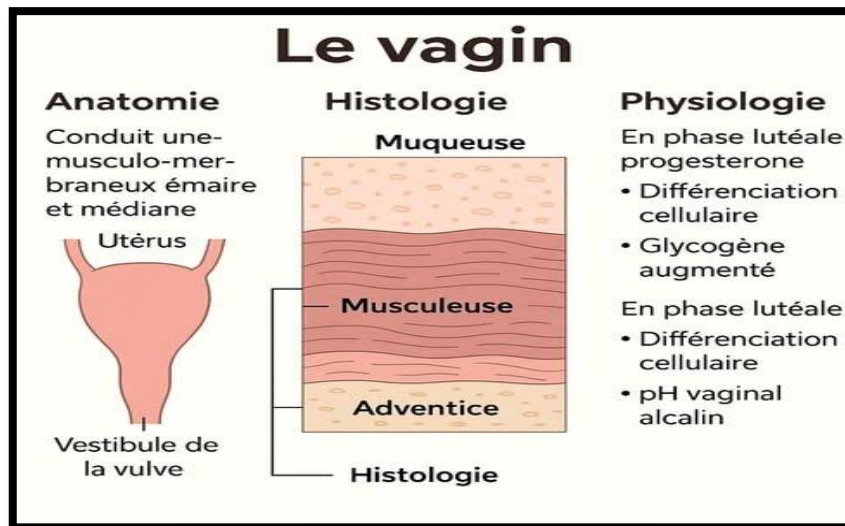


Fig 07 : Représentation anatomique du vagin (Drake et *al.*, 2009)

La paroi vaginale se compose de trois couches distinctes :

- Muqueuse : un épithélium pavimenteux stratifié sans glandes, reposant sur un chorion papillaire contenant des neutrophiles et des lymphocytes.
- Musculeuse : formée de fibres musculaires lisses disposées en couches circulaire interne et longitudinale externe.
- Adventice : tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastiques et bien vascularisé.

La lubrification du vagin est assurée par le mucus issu des glandes utérines et des glandes de Bartholin.

La muqueuse vaginale subit des modifications cycliques sous l'effet des hormones stéroïdes ovariennes. L'épithélium vaginal réagit aux fluctuations hormonales du cycle menstruel, ce qui permet d'observer des changements morphologiques caractéristiques.

- En phase folliculaire, l'œstradiol stimule la prolifération cellulaire, l'accumulation de glycogène, et réduit les leucocytes et les bactéries en raison d'un PH acide (Merviel et *al.*, 2020).
- En phase lutéale, la progestérone diminue l'activité mitotique, favorise la différenciation cellulaire et la désorganisation des cellules. Le PH devient plus alcalin, avec une augmentation du nombre de leucocytes et de bactéries (Merviel et *al.*, 2020).

2. Fonctionnement du cycle menstruel et ovulation

Le cycle menstruel est un processus physiologique cyclique, caractérisé notamment par l'élimination périodique de la muqueuse utérine (endomètre), accompagnée d'un saignement appelé menstruation. Ces saignements surviennent généralement chaque mois, à l'exception de certaines périodes comme la grossesse et la ménopause. Le cycle débute à la puberté, lors de la ménarche, et s'interrompt définitivement à la ménopause, laquelle est définie comme l'absence de règles pendant douze mois consécutifs. (Silberstein & Merriam, 2000)

Par convention, le premier jour des menstruations est considéré comme le jour 1 du cycle menstruel. Ce cycle se poursuit jusqu'à la veille des règles suivantes. Sa durée varie entre 24 et 38 jours, bien que le cycle de 28 jours soit souvent considéré comme la norme ; en réalité, seuls 10 à 15 % des femmes présentent un cycle qui dure exactement 28 jours. De plus, près de 20 % des femmes présentent des cycles irréguliers, surtout dans les années suivant la ménarche ou à l'approche de la ménopause. (Hawkins & Matzuk, 2008)

La menstruation dure généralement entre 4 et 8 jours, avec une perte de sang évaluée entre 6 et 70 mL par cycle. Un tampon ou une serviette hygiénique peut absorber environ 30 mL. Contrairement au sang des plaies, le sang menstruel ne coagule pas, sauf en cas de saignement très abondant.

Le cycle menstruel est finement régulé par des hormones. L'hypophyse sécrète deux hormones majeures : la FSH (*hormone folliculo-stimulante*) et la LH (*hormone lutéinisante*), qui agissent sur les ovaires pour stimuler la production des œstrogènes et de la progestérone. Ces hormones sexuelles féminines agissent sur l'utérus et les seins pour préparer le corps à une éventuelle grossesse. (Mihm et *al.*, 2011)

2.1. Phases du cycle

Le cycle menstruel comporte trois phases principales :

2.1.1. Phase folliculaire (Jours 1 à 14)

C'est la phase de la préparation des follicules ovariens avant l'ovulation. Dès le premier jour des menstruations, l'hypophyse libère la FSH (*Follicle Stimulating Hormone* ou hormone folliculostimulante), stimulant la croissance de plusieurs follicules ovariens. Un follicule dominant se développe et produit des œstrogènes, qui entraînent une prolifération de l'endomètre en prévision d'une implantation embryonnaire.

2.1.2. Ovulation (Vers le jour 14)

C'est la phase de libération de l'ovocyte mature. L'augmentation du taux d'œstrogènes entraîne un pic de LH (*Luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante), responsable de la rupture du follicule et de la libération de l'ovule, marquant l'ovulation.

2.1.3. Phase lutéale (Jours 15 à 28)

Cette phase est marquée par la sécrétion de progestérone par le corps jaune en vue d'une éventuelle implantation embryonnaire. Après l'ovulation, le follicule rompu devient le corps jaune, qui sécrète de la progestérone. Cette hormone prépare l'endomètre à la nidation. En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, provoquant une chute des hormones, menant à la desquamation de l'endomètre : ce sont les règles. (Fehring et *al.*, 2006).

2.2. Hormones du cycle menstruel et leurs effets

Le cycle menstruel est régulé par quatre hormones principales : l'œstrogène, la progestérone, la FSH et la LH, sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Ces hormones agissent en synergie pour réguler les différentes phases du cycle. (Fischer-Holzhausen et *al.*, 2022 ; Alviggi et *al.*, 2025).

- La FSH stimule la maturation des follicules.
- La LH déclenche l'ovulation.
- Les œstrogènes favorisent la croissance de l'endomètre.
- La progestérone, produite après l'ovulation, prépare l'utérus à une éventuelle grossesse.

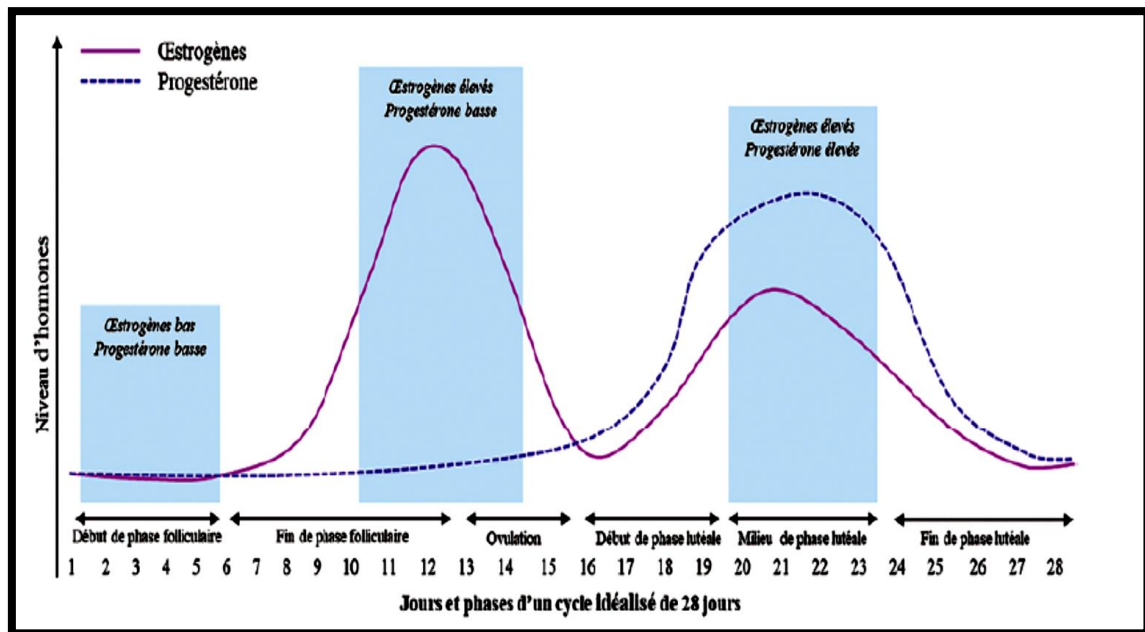


Fig 08 : Différentes phases du cycle menstruel sur un cycle idéalisé de 28 jours
(Oosthuyse et al., 2022)

Les fluctuations hormonales influencent aussi les émotions et l'état physique (fatigue, douleurs, irritabilité, confiance, etc.). (Bosch et al., 2021)

1-Définition

1-1- Fertilité

À la fin du XX^e siècle, le terme fertilité désigne la capacité des êtres vivants (humains, animaux ou plantes) à engendrer une descendance viable et nombreuse. Initialement associée aux femmes et aux femelles animales, cette notion s'étend désormais aussi aux hommes et aux mâles, à mesure que les connaissances sur la reproduction progressent. Un couple fertile est celui qui conçoit une grossesse après moins d'un an de rapports sexuels réguliers et non protégés durant la période fertile. Si la conception n'intervient pas au bout d'un an, le couple est considéré comme infertile. Le recours à une assistance médicale à la procréation caractérise la stérilité. (Vander Borcht et *al.*, 2018)

En démographie, l'indice de fécondité correspond au nombre moyen d'enfants par femme dans une population donnée (Vilquin., 1989).

1-2- Stérilité

La stérilité est caractérisée par l'incapacité d'un couple à obtenir une grossesse après une période prolongée de rapports sexuels réguliers et non protégés, généralement au-delà de deux ans, malgré les traitements médicaux. La stérilité peut être primaire, lorsqu'aucune grossesse n'a jamais été obtenue, ou secondaire, lorsqu'une grossesse a déjà eu lieu, mais que la conception devient impossible par la suite. (Royfman et *al.*, 2021).

1-3- Infertilité féminine

L'infertilité féminine IF se définit comme l'incapacité pour une femme de concevoir après au moins un an de rapports sexuels réguliers et non protégés. Ce problème complexe peut découler de multiples causes, incluant des facteurs biologiques, hormonaux, anatomiques ainsi que des influences environnementales. L'IF est responsable d'environ un tiers des cas d'infertilité, tandis que les autres cas sont attribués à des facteurs masculins ou à une combinaison des deux partenaires. (Rakhimova., 2022)

2- Épidémiologie

L'IF constitue un véritable problème de santé publique. Sa prévalence mondiale est difficile à établir avec précision, faute de données précises (Young., 2016).

Son incidence est associée à des différences géographiques, variant d'un pays à l'autre, voire d'une région à l'autre au sein d'un même pays, l'Asie et l'Afrique subsaharienne venant en tête de la prévalence mondiale. (Gaye et *al.*, 2023) (Fig 09)

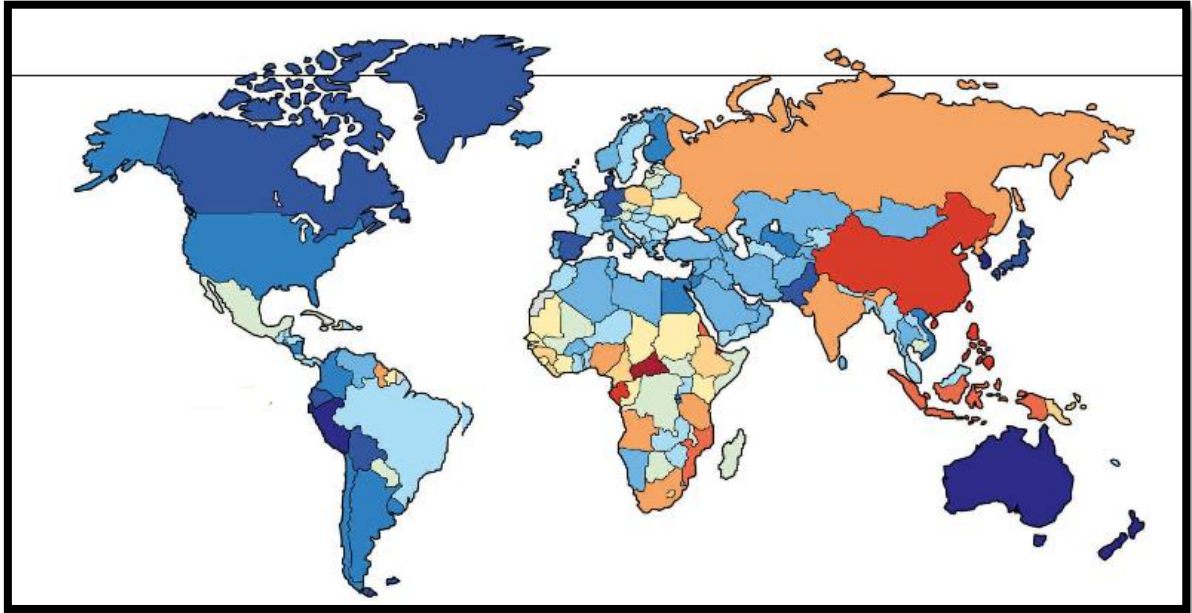


Fig 09 : Carte de la prévalence de l'infertilité féminine dans le monde (source : *Nature Reviews | Urology*)

Elle touche un couple sur sept en Occident et un sur quatre dans les pays en développement, (Zamaniyan et *al.*, 2021 ; Foumsou et *al.*, 2018).

La prévalence de l'IF se situe autour de 15 %, dans la plupart des études. (Tab 01)

Tab 01 : Fréquence de l'infertilité dans la littérature (antulli & Chapron., 2023).

| Pays | Auteur | Année | Etude | Prévalence |
|------------|--------------|-------|--|------------|
| Canada | Bushnik | 2012 | Échantillon représentatif 4400 couples | 16% |
| Chine | Zhou | 2018 | Échantillon représentatif 18571 couples | 15,5% |
| Danemark | Schmit | 1995 | Échantillon représentatif 2865 femmes | 15,7% |
| France | Thonneau | 1991 | 1686 couples, 3 départements | 14,1% |
| Angleterre | Datta | 2016 | Échantillon représentatif 8869 femmes | 12,5% |
| USA | Thoma | 2013 | Cohorte 7643 femmes | 15,5% |
| Monde | Bhattacharya | 2010 | Revue littérature, 55 études pays industrialisés | 17,0% |

Sur la base d'études menées jusqu'en 2021, l'OMS a estimé que la prévalence dans les pays développés variait de 3,5 % à 17,8 % contre 6,9 % à 16,5 % dans les pays en développement (Oskowitz et *al.*, 2023).

Dans certaines régions du monde, notamment en Asie centrale et du Sud, au Moyen-Orient, en Europe centrale et orientale et en Afrique, la prévalence de l'IF peut atteindre 30 %. Elle est particulièrement élevée en Afrique subsaharienne, touchant 20 % à 60 % des couples (Vander Borgh et Wyns., 2018 ; Koné et *al.*, 2024).

3- Étiologie de l'infertilité féminine

L'IF découle de divers facteurs pouvant intervenir à plusieurs niveaux du système reproducteur. Selon les troubles du système reproducteur, les principales causes se répartissent en différentes catégories. (Al Abdali et *al.*, 2021)

3-1- Dysfonctionnement d'origine centrale

Le dysfonctionnement ovulatoire d'origine centrale résulte d'une altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire, essentiel à la régulation du cycle ovarien. L'hypothalamus libère la GnRH (gonadolibérine) de façon pulsatile, stimulant l'hypophyse à sécréter la FSH et la LH, hormones indispensables à la maturation folliculaire et à l'ovulation. Toute

perturbation de cette régulation centrale entraîne une insuffisance ou une absence d'ovulation, traduite cliniquement par une aménorrhée ou des cycles irréguliers, et biologiquement par un hypogonadisme hypogonadotrope. (Zhang et *al.*, 2023)

Ce dysfonctionnement peut être congénital, en lien avec un déficit génétique de la GnRH, ou acquis, consécutif à une atteinte fonctionnelle ou lésionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

3-1-1- Hypogonadisme hypogonadotrope congénital

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) est une entité rare, caractérisée par un déficit isolé ou combiné de la production ou de l'action de la GnRH. Ce trouble, d'origine génétique, peut être isolé ou associé à d'autres anomalies, notamment dans le cadre du syndrome de *Kallmann*, où l'on retrouve une anosmie ou hyposmie due à un défaut de migration des neurones à GnRH et des neurones olfactifs durant l'embryogenèse. (Young et *al.*, 2019)

Cliniquement, l'HHC se manifeste par une absence de puberté spontanée, une aménorrhée primaire, une IF, et une hypoestrogénie. Biologiquement, les taux de FSH, LH et œstradiol sont bas, témoignant d'une absence de stimulation gonadique. L'IRM peut révéler des anomalies de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, et dans les formes syndromiques, une agénésie des bulbes olfactifs. (Young et *al.*, 2019)

3-1-2- Hypogonadisme hypogonadotrope acquis

L'hypogonadisme hypogonadotrope acquis survient lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est perturbée secondairement à des causes organiques ou fonctionnelles. Les étiologies organiques incluent des tumeurs de l'hypothalamus ou de l'hypophyse, les traumatismes crâniens, les interventions chirurgicales, ou les irradiations cérébrales. Ces atteintes peuvent réduire ou abolir la sécrétion de GnRH ou des gonadotrophines, conduisant à une anovulation (Fraietta et *al.*, 2013). Par ailleurs, certaines situations fonctionnelles réversibles peuvent également engendrer un hypogonadisme central, comme le stress psychologique intense, l'anorexie mentale, l'exercice physique excessif, ou encore les troubles endocriniens associés (hyperprolactinémie, dysthyroïdies). Ces conditions inhibent de façon transitoire la sécrétion de GnRH et altèrent ainsi la stimulation ovarienne. (Bertelli et *al.*, 2021)

3-2- Dysovulation d'origine périphérique

La dysovulation d'origine périphérique est due à un dysfonctionnement ovarien qui perturbe la maturation folliculaire et l'ovulation, indépendamment des mécanismes centraux de régulation hypothalamo-hypophysaire.

3-2-1- Dystrophie ovarienne polykystique (DOPK)

La dystrophie ovarienne polykystique est une pathologie fréquente caractérisée par une altération du développement folliculaire entraînant une anovulation chronique ou une oligo-ovulation. Elle se manifeste cliniquement par des troubles menstruels, des signes d'hyperandrogénie et la présence d'ovaires polykystiques à l'échographie. Des anomalies métaboliques, telles que la résistance à l'insuline, sont souvent associées. (Haddam., 2014)

3-2-2- Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

L'insuffisance ovarienne prématurée est définie par une défaillance ovarienne survenant avant l'âge de 40 ans, caractérisée par une aménorrhée prolongée et un taux élevé de gonadotrophines (FSH > 40 UI/l). Cette pathologie affecte environ 1 % des femmes en âge de procréer. Ses causes peuvent être variées : iatrogènes (radiothérapie, chimiothérapie), auto-immunes, génétiques ou idiopathiques dans la majorité des cas. (Christin-Maitre et *al.*, 2006)

3-1-3- Syndrome du follicule lutéinisé non rompu (LUFs)

Le syndrome du follicule lutéinisé non rompu (LUFs) est caractérisé par la maturation et la lutéinisation d'un follicule dominant sans rupture folliculaire, empêchant ainsi la libération de l'ovocyte malgré un pic de LH et des signes hormonaux évocateurs d'ovulation. Cette forme subtile d'anovulation constitue une cause potentielle d'IF souvent sous-diagnostiquée. Sur le plan physiopathologique, ce syndrome semble lié à un dysfonctionnement de la réponse inflammatoire nécessaire à la rupture folliculaire, notamment une insuffisance d'action des granulocytes au niveau du follicule. (Pfister et *al.*, 1986).

3-3- Infertilité d'origine cervicale

L'IF d'origine cervicale résulte généralement d'une altération de la glaire cervicale, sécrétée par les glandes du col de l'utérus. Normalement, cette glaire devient fluide et élastique juste avant l'ovulation, permettant aux spermatozoïdes de pénétrer l'utérus et d'atteindre les trompes de Fallope pour la fécondation. Cependant, certaines conditions peuvent perturber

cette fonction. Une glaire cervicale anormale peut ne pas changer comme elle le fait normalement lors de l'ovulation, ce qui rend la grossesse peu probable. Elle peut également permettre le passage de bactéries présentes dans le vagin, généralement celles qui provoquent une infection du col de l'utérus (cervicite), dans l'utérus, aboutissant parfois à la destruction des spermatozoïdes. De plus, la glaire peut contenir des anticorps dirigés contre les spermatozoïdes, ce qui les détruit avant qu'ils n'atteignent l'ovule, bien que ce problème soit rare. (Nakano et *al.*, 2015 ; Scott.,1977)

3-2-1- Insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire cervicale

L'insuffisance quantitative et/ou qualitative de la glaire cervicale constitue une cause importante d'IF d'origine cervicale. Une production insuffisante de glaire réduit la capacité des spermatozoïdes à franchir le col utérin, entravant ainsi leur progression vers la cavité utérine. Cette déficience peut être due à un déséquilibre hormonal, notamment une carence en œstrogènes, responsable d'une glaire en quantité réduite, épaisse et peu extensible. Ces caractéristiques compromettent la fluidité et la perméabilité de la glaire, essentielles pour la mobilité et la survie des spermatozoïdes. Par ailleurs, des antécédents de traumatismes cervicaux, d'interventions chirurgicales ou d'infections répétées peuvent altérer la qualité de la glaire (Scott et *al.*, 1977).

3-2-2- Glaire infectée

La glaire cervicale infectée constitue une cause fréquente d'IF cervicale en raison de l'altération de ses propriétés physiques et biologiques. Les infections cervico-utérines, souvent d'origine bactérienne, modifient la composition de la glaire en la rendant épaisse, opaque et moins perméable aux spermatozoïdes. Ces modifications perturbent la migration spermatique à travers le col utérin, réduisant ainsi les chances de fécondation. De plus, l'inflammation locale associée peut provoquer un environnement défavorable à la survie des spermatozoïdes, avec la présence accrue de cellules immunitaires et d'anticorps anti-spermatozoïdes. (Buvat et *al.*, 1984)

3-2-3- Glaire acide

La glaire cervicale acide représente un facteur défavorable à l'IF en perturbant la survie et la mobilité des spermatozoïdes. En temps normal, la glaire cervicale possède un PH légèrement alcalin, favorisant un environnement propice à la protection et à la progression des spermatozoïdes dans le canal cervical. Lorsque le PH devient acide, souvent en raison

d'infections ou de déséquilibres microbiens, cette acidité inhibe la motilité des spermatozoïdes et réduit leur capacité à survivre. Cette altération empêche leur migration efficace vers l'utérus, compromettant ainsi la fécondation. (AbdullGaffar et *al.*, 2010).

3-2-4- Glaire hostile

La glaire cervicale dite « hostile » se caractérise par des propriétés physico-chimiques et immunologiques défavorables à la survie et à la progression des spermatozoïdes. Elle peut présenter une viscosité excessive, une structure désorganisée, ou contenir des anticorps anti-spermatozoïdes qui neutralisent ou détruisent les spermatozoïdes, empêchant ainsi leur migration vers l'utérus et la fécondation. Cette condition est souvent associée à des réactions immunitaires locales anormales et peut être secondaire à des infections ou à des troubles inflammatoires du col utérin. (Pakharenko et *al.*, 2020)

3-4- Infertilité par trouble tubaire

L'IF d'origine tubaire est un ensemble de signes et symptômes fréquents, mais mal définis, résultant de la propagation de micro-organismes pathogènes du vagin et de l'endocol à l'utérus, au corps de l'endomètre et aux trompes de Fallope. Elle peut également survenir suite à une interruption volontaire de grossesse extra-utérine (GEU) ou être une infection post-accouchement ; ou caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine qui est connu sous le nom de l'endométriose. (Dalal .,2016)

3-4-1- Infertilité d'origine infectieuse

L'IF infectieuse chez la femme est une cause fréquente et souvent sous-estimée de stérilité. Elle résulte principalement de la survenue d'infections génitales hautes, telles que *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. Ces infections, parfois asymptomatiques, peuvent évoluer en maladie inflammatoire pelvienne (MIP), affectant l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires. L'inflammation entraîne alors la formation d'adhérences, l'obstruction des trompes ou la destruction de leurs structures ciliées, altérant ainsi la capacité à transporter l'ovocyte vers la cavité utérine. Une autre cause infectieuse majeure est la tuberculose génitale, qui touche principalement l'endomètre et les trompes et peut aboutir à une stérilité définitive si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à temps. Ces infections provoquent une altération de la fonction tubaire, de la qualité de la muqueuse utérine et parfois de la glaire cervicale, rendant la fécondation naturelle difficile, voire impossible. (Witkin et *al.*,1993 ; Hook 3rd et *al.*,1997 ; Tzelios et al.,2022)

3-3-2- Infertilité liée à l'endométriose

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, principalement au niveau des ovaires, du péritoine, des ligaments utérosacrés et parfois des organes digestifs ou urinaires. Elle affecte la réserve ovarienne en provoquant des dommages tissulaires dus à l'inflammation, associée à des douleurs pelviennes chroniques, des dysménorrhées sévères et des troubles de l'IF.

Sur le plan fonctionnel, la maladie s'accompagne d'un environnement inflammatoire local, caractérisé par une concentration élevée de cytokines, de prostaglandines et de cellules immunitaires dans le liquide péritonéal, ce qui peut inhiber l'ovulation, altérer la qualité des ovocytes et perturber la fécondation ou la nidation embryonnaire. (Yang et *al.*,2024).

3-3-3- Grossesse extra-utérine (GEU)

La grossesse extra-utérine (GEU), également appelée grossesse ectopique, correspond à la nidation de l'embryon en dehors de la cavité utérine, le plus souvent dans la trompe de Fallope. Elle constitue également un facteur important d'IF secondaire. Les principales causes de GEU sont les lésions tubaires préexistantes, souvent dues à des infections génitales comme *Chlamydia trachomatis*, à des antécédents de chirurgie pelvienne, ou à une endométriose tubaire, qui altèrent la motilité ciliaire et la fonction de transport de la trompe. Une grossesse extra-utérine ne pouvant évoluer normalement, elle se termine dans la majorité des cas par une interruption spontanée ou une intervention médicale. L'ablation ou la lésion d'une trompe utérine peut altérer la fertilité naturelle, en particulier si la trompe opposée est également touchée. De plus, les femmes ayant déjà présenté une GEU présentent un risque accru de récurrence (environ 10 à 20 %), ce qui complique encore davantage leur parcours de procréation. (Rana et *al.*,2013).

3-5- Infertilité liée aux atteintes de la structure génitale féminine

3-5-1- Malformations cervico-vaginales et utérines

Les malformations cervico-vaginales et utérines sont des anomalies congénitales résultant d'un développement embryologique anormal des canaux de *Müller* et du sinus urogénital. Les anomalies utérines les plus fréquentes incluent l'utérus septé (cloison intra-utérine), bicorne, unicorne, didelphe ou hypoplasique. Ces malformations peuvent entraîner une IF primaire, des fausses couches précoces ou des complications obstétricales (accouchement prématuré, présentation dystocique). L'utérus septé est la malformation la plus fréquente et

est souvent associée à des échecs d'implantation ou à des avortements spontanés précoces, en raison d'un endomètre mal vascularisé sur la cloison. Les malformations cervico-vaginales, telles que l'agénésie du col de l'utérus ou du vagin (comme dans le syndrome de *Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser*), empêchent les rapports sexuels et/ou la montée des spermatozoïdes, rendant la conception naturelle impossible. (Hosseini et al., 2021)

3-5-2- Fibromes utérins et l'adénomyose

L'adénomyose (AM) est définie par une migration anormale du tissu endométrial dans le myomètre et provoque une inflammation et une hypertrophie du myomètre. Ces modifications anormales entraînant une dysménorrhée, des douleurs pelviennes, des saignements utérins anormaux et une IF. Les fibromes utérins (ou myomes) et l'adénomyose sont deux pathologies bénignes fréquentes de l'utérus pouvant affecter la fertilité. Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes du muscle utérin (myomètre). Leur impact sur la fertilité dépend principalement de leur taille, de leur localisation et de leur nombre. Les fibromes sous-muqueux, qui déforment la cavité utérine, sont les plus impliqués dans l'IF, car ils peuvent perturber la nidation embryonnaire, provoquer des contractions utérines anormales ou altérer la vascularisation de l'endomètre. Les fibromes intra-muraux, s'ils sont volumineux, peuvent également réduire les chances d'implantation, bien que leur rôle soit plus controversé. En revanche, les fibromes sous-séreux, situés à la surface externe de l'utérus, ont peu d'impact sur l'IF. L'adénomyose, quant à elle, est définie par la présence de tissu endométrial (muqueuse utérine) au sein du myomètre, provoquant une hypertrophie diffuse ou focale de l'utérus et peut altérer la réceptivité endométriale, perturber les contractions utérines et induire un environnement inflammatoire délétère pour l'embryon. (Sășăran et al., 2021).

3-5-3- Synéchies

Les synéchies utérines, aussi appelées syndrome *d'Asherman*, désignent la formation d'adhérences intra-utérines qui affectent l'IF fibreuses anormales à l'intérieur de la cavité utérine, pouvant partiellement ou totalement l'oblitérer. Elles résultent le plus souvent de traumatismes endométriaux consécutifs à des gestes intra-utérins tels que les curetages et la prise en charge des avortements spontanés au premier trimestre (notamment après fausse couche, IVG ou hémorragie du post-partum), ou à des infections utérines sévères comme la tuberculose génitale. Ces adhérences entraînent une altération de la cavité utérine, réduisant la surface fonctionnelle de l'endomètre et compromettant ainsi l'implantation embryonnaire.

Cliniquement, les patientes présentent souvent des troubles menstruels (hypoménorrhée, aménorrhée secondaire), des douleurs pelviennes cycliques, et surtout une IF secondaire. (Vernet et *al.*, 2021)

3-6- Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques constituent une cause importante, bien que relativement rare, d'IF. Elles peuvent être de nature numérique (ex. : monosomie X dans le syndrome de *Turner*) ou structurelle (translocations, inversions, délétions). Le syndrome de *Turner* (45, X), est l'anomalie chromosomique la plus fréquemment associée à une insuffisance ovarienne prématurée, entraînant une stérilité primaire dans la majorité des cas. Ces femmes naissent souvent avec des ovaires dysgénétiques dépourvus de follicules, ce qui empêche l'ovulation. D'autres anomalies, comme les translocations réciproques ou robertsoniennes, peuvent perturber la méiose et conduire à la production d'ovocytes aneuploïdes, ce qui augmente les risques de fausse couche, de grossesse non évolutive, ou d'échec d'implantation après fécondation in vitro. Bien que certaines femmes porteuses de translocations équilibrées puissent être phénotypiquement normales et menstruer régulièrement, leur fertilité est souvent compromise en raison d'embryons génétiquement déséquilibrés. (Yatsenko & Rajkovic., 2023)

3-7- Infertilité par causes générales

Les causes générales d'IF englobent plusieurs facteurs systémiques qui peuvent altérer la fonction reproductive, même en l'absence de pathologie gynécologique directe.

- **L'âge** constitue l'un des déterminants majeurs : à partir de 35 ans, la réserve ovarienne diminue progressivement, réduisant tant la quantité que la qualité des ovocytes, avec une augmentation notable des anomalies chromosomiques embryonnaires. À 40 ans, les chances de grossesse spontanée chutent drastiquement, même chez les femmes en bonne santé générale. (Liang et *al.*, 2021)
- **Le diabète**, particulièrement de type 1 ou mal équilibré, perturbe l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, induit des troubles ovulatoires et peut affecter l'implantation embryonnaire via des altérations de l'endomètre. De plus, l'hyperglycémie chronique a un effet toxique sur les ovocytes et accroît le risque de fausses couches (Turan et *al.*, 2023).
- **Les dysfonctionnements thyroïdiens**, qu'ils soient hypo- ou hyperthyroïdiens, interfèrent également avec l'ovulation, la phase lutéale, et la régularité menstruelle.

L'hypothyroïdie, par exemple, est associée à une hyperprolactinémie réflexe qui inhibe l'ovulation. (Poppe et *al.*, 2021).

- **L'obésité** est un facteur métabolique de plus en plus fréquent, qui impacte la fertilité à travers une perturbation hormonale : elle est associée à une insulino-résistance, une hyperandrogénie relative et une altération de la qualité ovocytaire. Elle diminue les chances de conception spontanée, mais aussi les taux de succès en procréation médicalement assistée. L'ensemble de ces facteurs généraux nécessite une approche multidisciplinaire, intégrant une prise en charge métabolique, endocrinienne et reproductive adaptée à chaque profil de patiente. (Nair et *al.*, 2022).

4- Diagnostic

4-1- Interrogatoire

L'interrogatoire du couple infertile vise à recueillir des éléments essentiels pour orienter le diagnostic et définir les examens complémentaires, ainsi que pour établir un pronostic en cas de recours à une assistance médicale à la procréation. Les antécédents médicaux et chirurgicaux, notamment au niveau abdomino-pelvien, sont analysés pour détecter des pathologies pouvant interférer avec la fertilité ou la grossesse. L'âge de la patiente est un facteur pronostique majeur. L'étude de l'histoire du cycle menstruel comprend l'âge de la ménarche, la durée et l'abondance des règles, ainsi que la longueur des cycles, permettant d'orienter vers des troubles ovulatoires ou des pathologies associées. La présence de dysménorrhée, de douleurs pelviennes ou de dyspareunie oriente vers une endométriose possible. L'historique obstétrical (gestité, parité, antécédents de grossesse, fausses couches, IVG, grossesses extra-utérines) renseigne sur le pronostic et permet de détecter des facteurs de risque comme les pathologies tubaires, les synéchies utérines ou les troubles immunologiques. Par ailleurs, les habitudes de vie, telles que le tabagisme et la fréquence des rapports sexuels, sont également prises en compte car elles influencent la fertilité naturelle et les chances de réussite des traitements. (Smith et *al.*, 2003)

4-2- Examen clinique

L'examen clinique commence par une évaluation générale, incluant la prise de la pression artérielle, la mesure du poids et de la taille, ainsi qu'un examen abdominal et pelvien. Ce dernier permet de détecter d'éventuelles masses, douleurs ou anomalies anatomiques. (Charpon et *al.*, 2023)

Un examen gynécologique complet est essentiel, comprenant l'inspection des organes génitaux externes, un toucher vaginal pour évaluer la taille et la position de l'utérus, ainsi qu'un examen bimanuel pour apprécier la taille, la forme et la mobilité des annexes. En cas de suspicion d'infection ou d'inflammation, des prélèvements peuvent être réalisés pour analyse microbiologique.

Enfin, l'examen clinique doit être complété par des examens complémentaires appropriés, tels que des échographies pelviennes ou des hystérosalpingographies, pour évaluer la perméabilité tubaire et détecter d'éventuelles anomalies utérines. (Carson et *al.*, 2021)

4-3- Examen biologique

L'examen biologique comprend la recherche d'infections génitales pouvant altérer la fertilité, telles que les infections à *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ou des infections vaginales chroniques, qui sont responsables de modifications locales de la glaire cervicale et des lésions tubaires. Le dépistage de ces infections repose sur des prélèvements cervicaux et sérologiques, indispensables pour un traitement ciblé visant à restaurer la fertilité.

Par ailleurs, le dosage hormonal permet d'évaluer la fonction ovarienne, hypophysaire et thyroïdienne. Les hormones fréquemment dosées incluent la FSH, LH, la prolactine, les œstrogènes, la progestérone, ainsi que la thyroxine (T4) et la thyroïdostimuline (TSH). Ces dosages sont essentiels pour détecter des anomalies telles que la dysovulation, l'insuffisance ovarienne prématurée ou les troubles endocriniens qui perturbent le cycle menstruel et la fertilité.

L'estradiol est également dosé pour compléter cette évaluation. La prolactine est mesurée afin de détecter une hyperprolactinémie, fréquente cause de troubles ovulatoires. (Aggoun et *al.*, 2023)

Enfin, l'AMH (hormone antimüllérienne) est un marqueur fiable de la réserve ovarienne, indépendante du cycle menstruel, dont les taux faibles traduisent une diminution de cette réserve. Ces dosages sont essentiels pour guider la prise en charge thérapeutique adaptée. (Chang et *al.*, 2022)

Ces analyses biologiques, combinées aux données cliniques, orientent la prise en charge thérapeutique et permettent d'adapter les traitements pour optimiser les chances de conception. (Massin et *al.*, 2022)

4-3-1- Recherche d'infection

Les infections sexuellement transmissibles (IST) représentent une cause majeure d'IF à l'échelle mondiale. Parmi elles, la chlamydia et la gonorrhée sont particulièrement préoccupantes, car elles peuvent évoluer de manière asymptomatique et entraîner des complications sévères si elles ne sont pas traitées. Ces infections peuvent provoquer une maladie inflammatoire pelvienne (MIP), qui endommage les trompes de Fallope, augmentant ainsi le risque d'IF et de grossesse extra-utérine. (Attinsounon et *al.*, 2023)

La chlamydia, en particulier, est souvent qualifiée de « silencieuse » en raison de l'absence fréquente de symptômes. Sans traitement, cette infection peut entraîner des douleurs pelviennes chroniques, des complications pendant la grossesse et, dans les cas graves, l'IF.

Les tests de dépistage, tels que les prélèvements cervicaux et les analyses sérologiques, permettent d'identifier les infections asymptomatiques et de prévenir les complications associées. (WHO., 2022)

4-3-2- Testes dynamiques hormonaux

Les tests dynamiques hormonaux permettent d'évaluer la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Le test à la progestérone confirme l'ovulation par un taux élevé en phase lutéale. Le test de stimulation à la GnRH (ou LH-RH) explore la réponse hypophysaire via la sécrétion de FSH et LH. Une réponse insuffisante indique un dysfonctionnement central. Enfin, le test au clomifène renseigne sur la réserve ovarienne par la réaction de la FSH. (Fischer-Holzhausen & Röblitz., 2022)

4-4- Biopsie de l'endomètre

La biopsie de l'endomètre est une procédure diagnostique visant à prélever un échantillon du tissu endométrial, c'est-à-dire la muqueuse tapissant l'intérieur de l'utérus, afin de l'analyser au microscope. Elle est indiquée dans plusieurs contextes cliniques, notamment lors de saignements utérins anormaux, de troubles menstruels tels que l'aménorrhée, de saignements post-ménopausiques, ou dans le cadre du bilan d'IF. L'examen permet de détecter des anomalies cellulaires liées à des déséquilibres hormonaux, ainsi que des pathologies telles que l'hyperplasie endométriale, le cancer de l'endomètre, les fibromes, les polypes ou encore des infections comme l'endométrite. La procédure est généralement réalisée en consultation, sans anesthésie, à l'aide d'un instrument introduit à travers le col utérin pour recueillir le tissu à analyser. La biopsie de l'endomètre fournisse des

informations précieuses sur la réceptivité de l'endomètre et l'effet des traitements hormonaux. (Vitale et *al.*, 2023)

4-5- Exploration de l'utérus, des trompes et du péritoine

L'hystérosalpingographie (HSG) est un examen radiologique clé permettant d'évaluer la forme de la cavité utérine ainsi que la perméabilité des trompes de Fallope. Elle consiste à injecter un produit de contraste à travers le col utérin pour visualiser le passage du produit dans l'utérus et les trompes, ainsi que sa diffusion dans la cavité péritonéale. Cet examen est principalement utilisé dans le cadre du bilan d'IF afin de détecter des anomalies telles que des obstructions tubaires, des malformations utérines ou des lésions endométriales. L'HSG se réalise de préférence en phase folliculaire du cycle menstruel (entre le 8^e et le 13^e jour) pour éviter une grossesse précoce et optimiser la qualité de l'imagerie. Les résultats obtenus guident les décisions thérapeutiques, notamment en cas d'obstruction tubaire ou de malformation utérine. (Aj, 2014)

4-6- Caryotype

Le caryotype constitue un examen cytogénétique essentiel dans l'évaluation des causes génétiques d'IF. Il permet l'analyse précise du nombre, de la structure et de l'intégrité des chromosomes à partir d'un prélèvement sanguin, généralement de lymphocytes. L'examen est particulièrement recommandé chez les patientes présentant une aménorrhée primaire ou secondaire, des fausses couches à répétition, une insuffisance ovarienne prématurée ou des échecs répétés de procréation médicalement assistée. La réalisation du caryotype offre ainsi un diagnostic précis, permettant d'orienter les stratégies thérapeutiques, incluant le conseil génétique, la prise en charge personnalisée et la possibilité de recourir à des techniques de procréation assistée adaptées à la nature de l'anomalie détectée. Ce bilan est indispensable pour une prise en charge complète et une meilleure compréhension des mécanismes responsables de l'IF. (Amat et *al.*, 2022)

5- Procréation Médicalement Assistée (PMA)

5-1- Définition

La procréation Médicalement Assistée (PMA) regroupe un ensemble de techniques biomédicales destinées à favoriser la conception chez les couples confrontés à des troubles de la fertilité. Elle intervient lorsque la procréation naturelle est compromise, en proposant des méthodes permettant soit de faciliter la fécondation dans le corps de la femme, soit de la

réaliser artificiellement en laboratoire. Parmi les principales techniques utilisées figurent l'insémination artificielle, la fécondation in vitro (FIV), L'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde).

En parallèle de ces approches thérapeutiques, la PMA permet également la préservation de la fertilité, par congélation des gamètes ou des tissus germinaux. Cette démarche préventive s'adresse aux personnes exposées à un risque d'altération de leur fertilité, notamment dans le cadre de traitements médicaux lourds ou face au vieillissement reproductif naturel. La PMA s'inscrit ainsi comme une réponse médicale encadrée et évolutive face aux problématiques d'IF, en alliant innovations biologiques, suivi personnalisé et accompagnement du couple dans son projet parental. (Barberet., et *al.*, 2018).

5-2- Induction ovarienne

L'induction ovarienne fait référence à l'utilisation de médicaments inducteurs de l'ovulation. Cette méthode consiste à administrer des hormones stimulant l'activité ovarienne visant à déclencher ou à réguler l'ovulation chez les femmes présentant des troubles ovulatoires. Elle repose sur l'administration de médicaments inducteurs de l'ovulation, tels que le citrate de clomifène, le létrozole ou les gonadotrophines (FSH, HMG). Ces traitements ont pour objectif de stimuler le développement folliculaire dans les ovaires, en favorisant la maturation d'un ou plusieurs follicules jusqu'à l'ovulation. L'induction ovarienne est fréquemment utilisée dans le cadre de la prise en charge de l'IF, notamment dans les cas de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou d'anovulation. Elle peut être employée seule, dans le cadre de rapports sexuels programmés, ou en association avec des techniques de procréation médicalement assistée (PMA) comme l'insémination intra-utérine (IIU). Un suivi médical étroit est indispensable afin d'ajuster le traitement, prévenir les risques d'hyperstimulation ovarienne et limiter les grossesses multiples. (Vause et *al.*, 2010 ; Elik et *al.*, 2004).

5-3- Insémination intra-utérine (IIU)

L'insémination intra-utérine (IIU) est une technique de PMA couramment utilisée dans la prise en charge de l'IF. Elle consiste à déposer les spermatozoïdes, préalablement préparés, directement dans la cavité utérine de la patiente, dans le but de faciliter la rencontre entre le spermatozoïde et l'ovocyte et d'optimiser les chances de fécondation.

La procédure implique une sélection et une préparation du sperme, généralement obtenue par éjaculation du partenaire. Les spermatozoïdes sont ensuite injectés dans l'utérus au moment de l'ovulation, souvent après une stimulation ovarienne légère. Cette méthode est indiquée dans les cas d'infertilité d'origine masculine ou féminine, ainsi que dans certaines infertilités inexplicables. L'évaluation de son efficacité repose sur le taux de grossesses cliniques obtenues, tandis que la qualité des paramètres spermatiques peut influencer la poursuite ou l'arrêt de la grossesse. (Merviel et *al.*, 2022)

5-4- La fécondation in-vitro

La fécondation in vitro (FIV) est une technique PMA qui consiste à provoquer, en laboratoire, la rencontre entre un ovocyte et un spermatozoïde dans le but de réussir une fécondation. L'ovocyte fécondé est ensuite transféré dans l'utérus de la femme afin de permettre une grossesse. Elle s'adresse aux couples confrontés à des troubles de la fertilité, qu'ils soient d'origine féminine (endométriose, obstruction ou anomalies des trompes, troubles de l'ovulation) ou masculine (altérations sévères du sperme). (Barri et *al.*, 2010 ; Jones et *al.*, 2013)

La FIV constitue une option thérapeutique importante, notamment en cas d'échec des traitements médicaux ou chirurgicaux (Leory, 1997)

5-5- Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), développée en 1992, est une technique de PMA utilisée principalement pour traiter les infertilités masculines sévères, telles que l'oligozoospermie, l'azoospermie excrétrice ou sécrétoire, ainsi que les échecs de fécondation en FIV classique. Elle consiste à injecter directement un spermatozoïde viable dans le cytoplasme d'un ovocyte mature grâce à une micropipette, contournant ainsi les mécanismes naturels de sélection des gamètes. Les spermatozoïdes peuvent être prélevés dans l'éjaculat ou, en cas d'azoospermie, chirurgicalement au niveau testiculaire ou épидидymaire. (Bougnères & Chanson.,2001)

1- Gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* (méthylène-tétrahydrofolate réductase) est situé sur le chromosome 1 (1p36.22). Il code pour une enzyme jouant un rôle central dans le métabolisme de l'acide folique (vitamine B9) et de l'homocystéine. Ce gène est constitué de 12 exons et s'exprime dans de nombreux tissus, en particulier le foie, le rein, les tissus reproducteurs et le système nerveux. Il est essentiel dans les voies biochimiques du cycle des folates et de la méthylation, deux mécanismes cruciaux pour la synthèse de l'ADN, la régulation de l'expression génétique et la division cellulaire. (Kurzawski et *al.*, 2015).

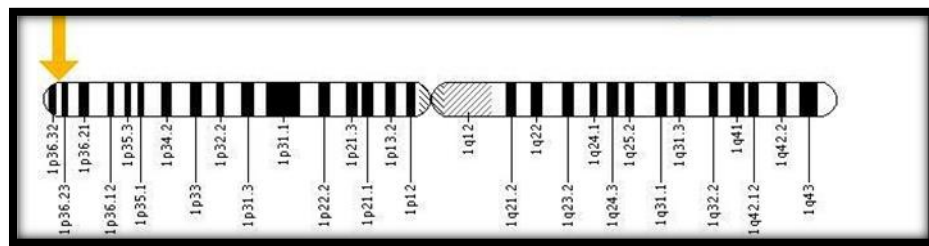


Fig 10 : Localisation du gène de la *MTHFR* sur le chromosome 1 (Kurzawski et *al.*, 2015).

2-Transcription du gène *MTHFR*

La transcription du gène *MTHFR* est le processus par lequel son ADN est converti en ARN messager (ARNm). Cela commence par la reconnaissance du promoteur du gène par des facteurs de transcription et l'ARN polymérase II. L'enzyme synthétise ensuite un brin d'ARN pré-messager (pré-ARNm) complémentaire au brin matrice de l'ADN. Après transcription, le pré-ARNm subit une maturation : ajout d'une coiffe en 5', d'une queue poly-A en 3' et épissage (élimination des introns). L'ARNm mature ainsi formé code pour la synthèse de la protéine *MTHFR* dans le cytoplasme. (Shaker et *al.*, 2021).

3-Protéine *MTHFR*

La protéine *MTHFR* est une enzyme de 656 acides aminés dans sa forme complète. Elle est localisée dans le cytoplasme des cellules et joue un rôle de catalyseur dans le métabolisme des folates. La structure de la protéine comprend un domaine catalytique N-terminal et un domaine régulateur C-terminal. Elle est

sensible à la température et à l'état redox cellulaire, et sa stabilité peut être affectée par certaines mutations génétiques. (Weile et *al.*, 2021).

4-Fonction de la protéine *MTHFR*

La *MTHFR* catalyse la conversion du 5,10-méthylène-tétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate, qui est la principale forme circulante de folate dans le sang. Ce composé est crucial pour la reconversion de l'homocystéine en méthionine, une réaction qui nécessite également la vitamine B12. La méthionine est ensuite utilisée pour produire la S-adénosylméthionine (SAM), donneur universel de groupes méthyle, utilisé dans la méthylation de l'ADN, des protéines et des neurotransmetteurs. Un déficit en *MTHFR* peut entraîner une accumulation d'homocystéine (hyperhomocystéinémie) et une altération de la méthylation cellulaire, avec des conséquences multiples (cardiovasculaires, neurologiques, reproductives...). (Li et *al.*,2025)

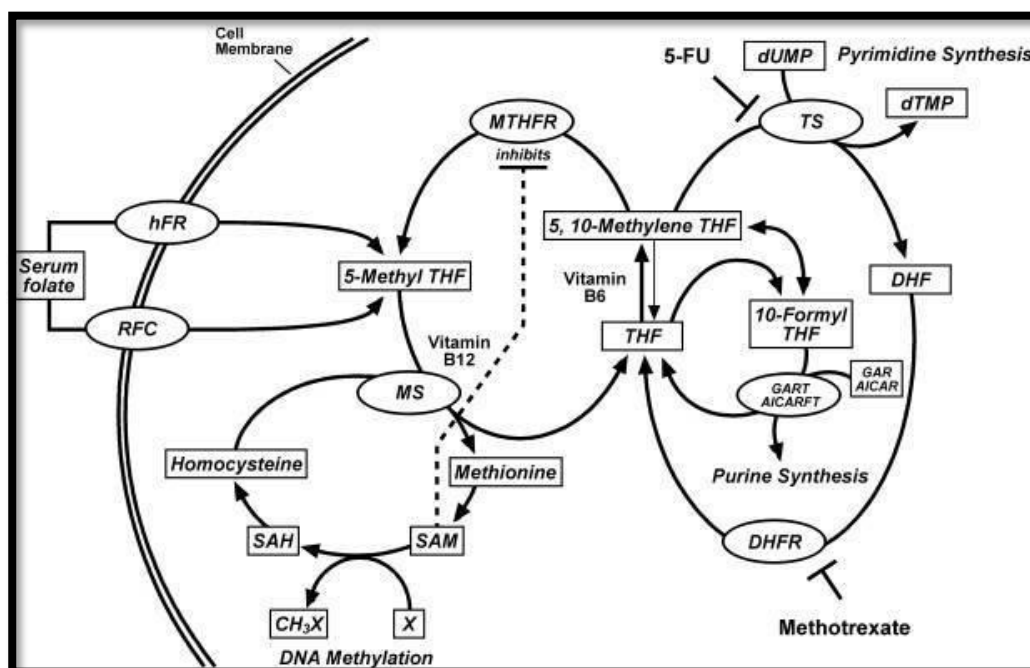


Fig 11 : Fonctions de la protéine *MTHFR*

5-Polymorphismes du gène *MTHFR*

En plus des polymorphismes bien connus C677T et A1298C, le gène *MTHFR* présente plusieurs autres variations génétiques moins étudiées mais potentiellement importantes. Parmi elles, le polymorphisme G1793A (rs2274976)

est une mutation rare observée principalement en Asie, qui pourrait réduire l'activité enzymatique de *MTHFR* et être associée à des troubles du métabolisme folique ou à des anomalies du tube neural. Une autre variation, T1317C (rs55886062), modifie la séquence codante de l'enzyme, bien que son impact fonctionnel reste encore incertain. Certains polymorphismes, comme rs4846049 ou rs9651118, ne modifient pas directement la structure de l'enzyme, mais se situent dans des régions non codantes (intron ou promoteur) et peuvent influencer l'expression du gène ou la stabilité de l'ARNm, ce qui pourrait jouer un rôle dans certaines pathologies, notamment les cancers ou les troubles neurologiques. D'autres, comme rs2066470, sont situés dans les exons mais leur rôle exact dans la régulation de l'enzyme est encore mal défini. Ces variants rares ou non classiques pourraient contribuer à des cas d'hyperhomocystéinémie, de troubles de la fertilité ou d'autres désordres métaboliques, particulièrement lorsque les mutations classiques ne sont pas détectées. Leur exploration nécessite souvent des techniques avancées de séquençage et des études fonctionnelles plus poussées pour établir leur rôle clinique réel. (Montella et *al.*,2024 ; Zhou et *al.*,2024 ; Kuželicki & Doljak., 2024)

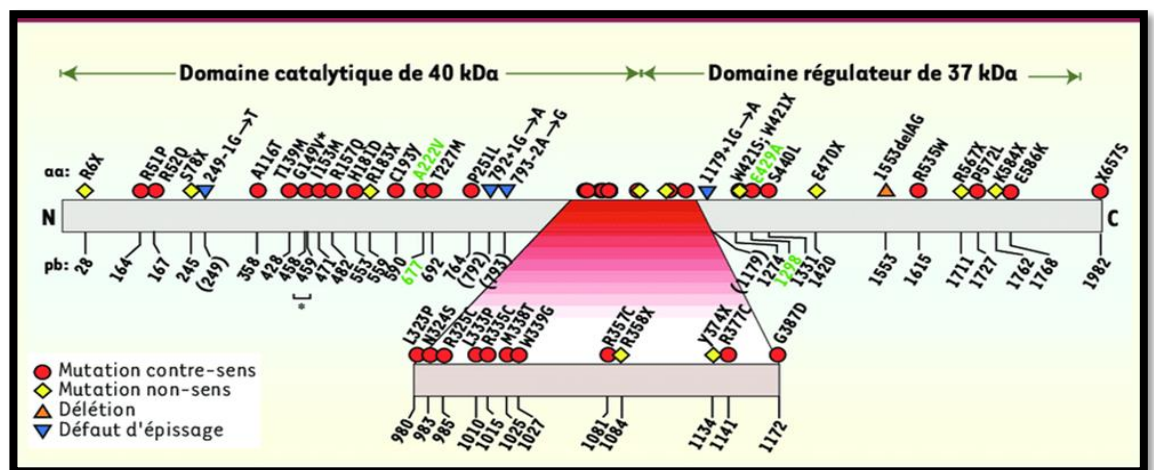


Fig 12 : Polymorphismes du *MTHFR* (Leclerc & Rozen2007)

Deux polymorphismes sont bien étudiés C677T (rs1801133) et A1298C (rs1801131). Ces variants peuvent réduire l'activité enzymatique de la *MTHFR*, influencer la concentration d'homocystéine dans le sang et modifier la réponse aux folates. (Alam et *al.*,2024)

5-1-Polymorphisme C677T

Ce polymorphisme correspond à la substitution d'une cytosine (C) par une thymine (T) à la position 677 du gène. Cette mutation entraîne un changement d'acide aminé (alanine → valine) dans la protéine. Le génotype TT est associé à une réduction importante de l'activité enzymatique (jusqu'à 70 %) et à une augmentation du risque d'hyperhomocystéinémie, particulièrement en cas de carence en folate. Ce variant est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de troubles cognitifs, de certains cancers, et de complications de grossesse (fausse couche, anomalies du tube neural). (Zeng et *al.*,2021).

5-2- Polymorphisme A1298C

Ce variant résulte d'un changement d'adénine (A) en cytosine (C) à la position 1298, causant une substitution de glutamate par alanine dans le domaine régulateur de l'enzyme. Le génotype CC réduit modérément l'activité de la *MTHFR* (moins que le C677T). Contrairement à C677T, ce polymorphisme est moins souvent associé à une augmentation de l'homocystéine, mais il peut affecter la méthylation et la disponibilité des folates actifs. Il peut également potentialiser les effets du C677T en cas de double hétérozygotie (C677T/A1298C). (Zeng et *al.*,2021).

6-Association entre le polymorphisme A1298C et l'infertilité féminine

Des études suggèrent une corrélation entre le polymorphisme A1298C et certains cas d'IF, notamment en lien avec des fausses couches à répétition, une implantation embryonnaire altérée, ou une insuffisance de l'endothélium utérin. Bien que les mécanismes ne soient pas encore complètement élucidés, on pense que ce polymorphisme pourrait influencer la méthylation de l'ADN embryonnaire, la qualité ovocytaire et la vascularisation de l'endomètre. Il peut aussi perturber l'équilibre entre les folates actifs et les formes inutilisables, rendant l'acide folique standard moins efficace chez certaines femmes. Ainsi, chez les femmes porteuses du variant A1298C, une supplémentation avec des folates sous forme méthylée (5-*MTHF*) est parfois recommandée dans le cadre d'un traitement de soutien à la fertilité ou en préparation à une grossesse. (Shahrokhi et *al.*,2021)

Patients Et Méthodes

1-Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive de type cas-témoins, réalisée sur une période de quatre mois, allant du 15 février 2025 au 15 juin 2025. Elle a été entreprise au niveau de différentes cliniques (cabinet de consultation gynécologique privé, centre PMA AVICENNE et clinique Nour Echiffa Ain M'Lila)

L'extraction d'ADN, la PCR/RFLP a été réalisée dans le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire du pôle de recherche Chaab Ersas, Université frères Mentouri Constantine 1.

2-Patients et témoins

Notre étude a porté sur deux populations :

- Une population de 22 patients, il s'agit de sujets féminins diagnostiqués d'une infertilité
- Une population de 51 témoins, de femmes en bonne santé et fertile.

Ces sujets ont été recrutés selon des critères d'exclusion et d'inclusion :

2-1- Critères d'inclusion

- Patients : tous les patientes présentant une infertilité diagnostiquée par des médecins spécialistes, dans un état stable.
- Témoins : sujets femme fertile.

2-2- Critères d'exclusion

- Les sujets refusant de faire le prélèvement.
- Les témoins présentant des antécédents familiaux d'infertilité ou de symptômes associés.

3- Méthodes utilisées

3-1-Recueil des données

Chaque participante a été soumise à un questionnaire approprié (Annexe 1et 2) accompagné d'un consentement éclairé (Annexe3) dans le but d'identifier l'implication de certains facteurs de risque tels que l'âge, la présence d'antécédents familiaux, l'obésité.

3-2-Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin recommandé pour l'extraction de l'ADN est réalisé dans des conditions stériles. Les prélèvements ont été collectés dans des tubes contenant de l'EDTA (*Ethylène Diamine Tétra-acétique Acid*) qui est un inhibiteur des DNase et des nucléases et qui préserve l'intégrité moléculaire de l'ADN (5 à 10 ml de sang ont été Prélévés). Les tubes portent des étiquettes portant les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.

3-2-1-Conservation des prélèvements

L'extraction d'ADN a été procédée sur du sang frais. Dans certains cas d'impossibilité technique, l'extraction a été différée puis réalisée sur du sang stocké pendant 7 jours à +4°C.

3-4-Etude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est déroulée selon 2 étapes : une étape d'extraction d'ADN suivie d'une PCR/RFLP pour le génotypage du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*.

3-4-1- Extraction d'ADN génomique

Dans notre travail, l'extraction d'ADN génomique à partir du sang total a été réalisée par la technique de NaCl « *Salting out* » (Miller et *al.*, 1988). Suivant cette méthode les leucocytes sont séparés du sang total par une lyse hypotonique et traité ensuite par un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS) et une protéinase K, et de cette manière l'ADN nucléaire est libéré dans le milieu. La pelote d'ADN est formée dans le surnagent par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse. (Annexe 06).

3-4-2- Génotypage du polymorphisme A1298C du gène MTHFR

Pour la mise en évidence du polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR*, nous avons procédé à un génotypage par PCR/RFLP qui s'est déroulé selon les étapes suivantes :

- Une amplification par PCR.
- Un contrôle des produits PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose
- Une digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction spécifique.
- Une migration électrophorétique sur gel d'agarose pour la séparation des produits de digestion.

3-4-2-1-Préparation du milieu réactionnel (mix)

Le milieu réactionnel tamponné comprend tous les éléments nécessaires : les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), le cation $MgCl_2$ (indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN polymérase et les amorces. A ce milieu est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier.

Tab 2 : Composants du milieu réactionnel de la PCR pour un échantillon

| | |
|--------------------|--------------|
| Eau distillé | 16.7 μ L |
| Tampon 10X | 2.5 μ L |
| $MgCl_2$ (25mM) | 1.5 μ L |
| dNTP(5mM) | 2 μ L |
| Amorce S (10pM) | 0.5 μ L |
| Amorce R (10pM) | 0.5 μ L |
| Taq polymérase | 0.3 μ L |

Les amorces utilisées sont comme suit :

Sens 5'-GGAGTGTGCCCTGACCTCT-3'
Anti sens 5'-CCACTCCAGCATCACTCAC -3'

Les conditions d'amplification sont mentionnées dans le tableau 2. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc) est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif.

Après la préparation du mélange réactionnel, nous avons prélevé 24 μ l de ce mélange et ajouté 1 μ l d'ADN pour chaque patient, dans chaque micro tube de PCR.

Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tab 3 : Conditions de PCR pour le gène ECA

| Nombre de cycle | Etapes | T(C°) | Durée |
|-----------------|-----------------------|-------|--------|
| 1 seul cycle | Dénaturation initiale | 95 | 5 Min |
| N=35 | Dénaturation | 95 | 30 Sec |
| | Hybridation | 60 | 30 Sec |
| | Elongation | 72 | 45 Sec |
| 1 seul cycle | Elongation | 72 | 10 Min |

3-4-2-2-Contrôle des produits PCR

En amont du dépistage des mutations par RFLP, les fragments cibles sont amplifiés par PCR. La conformité de la PCR, c'est-à-dire l'amplification spécifique du fragment et l'absence de contamination, est vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose à 2% (2 g d'agarose dans 100 ml de TBE (Tris Borate EDTA) additionné de 10 µl du Bromure d'Ethidium (BET). Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale.

Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl de produits PCR en présence de 2 µl du Bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le front de migration. Les fragments d'ADN chargés négativement migrent dans un champ électrique et la migration de la cathode et vers l'anode dépend de leurs tailles. Le système est soumis sous un courant de 60 à 100 volts pendant 30 à 45 mn.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV et photographié. Les molécules de BET s'intercalent entre les bases nucléotidiques de l'ADN et émettent une coloration rouge. Les fragments amplifiés sont visibles sous forme de bandes fluorescentes de même taille pour chaque gène. Ce contrôle permet de confirmer la bonne réussite de l'amplification aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue grâce au contrôle négatif (apparition de bande dans le puits du blanc).

3-4-2-3-Digestion des produits de PCR

Pour la mise en évidence du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*, les produits PCR sont soumis à une digestion enzymatique par la *MboII*. Le site de reconnaissance de l'enzyme est

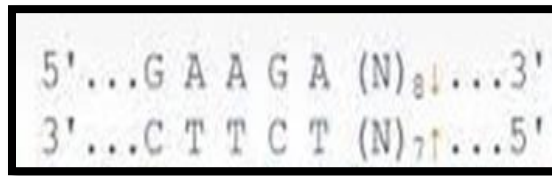


Fig 13 : Site de restriction de l'enzyme *MboII*

Dans notre étude, 10µl de l'amplifiat sont mélangés à 1 µl d'enzyme de restriction *MboII*. L'ensemble, est ensuite incubé à 37°C pendant une nuit.

Le polymorphisme A1298C de l'exon 4 du gène *MTHFR* abolie un site de reconnaissance pour l'enzyme de restriction *MboII*. L'action de clivage de cette enzyme est détectée par une variation du nombre et de la longueur des fragments de restriction obtenus après une digestion enzymatique par une électrophorèse.

3-4-2-4-Contrôle de la digestion

La migration des produits de digestion et la visualisation des fragments de restriction obtenus ont été accomplies dans les mêmes conditions que celles des produits PCR. Cependant, la petite taille de ces fragments, a nécessité la préparation d'un gel d'agarose plus résolutif à 3 %.

Dans chaque puits du gel, 10µl du produit digéré et 3µl de BBP sont déposés. La migration s'effectue sous un courant de 100 volts pendant 1h. Les fragments résultants sont ensuite visualisés sous UV.

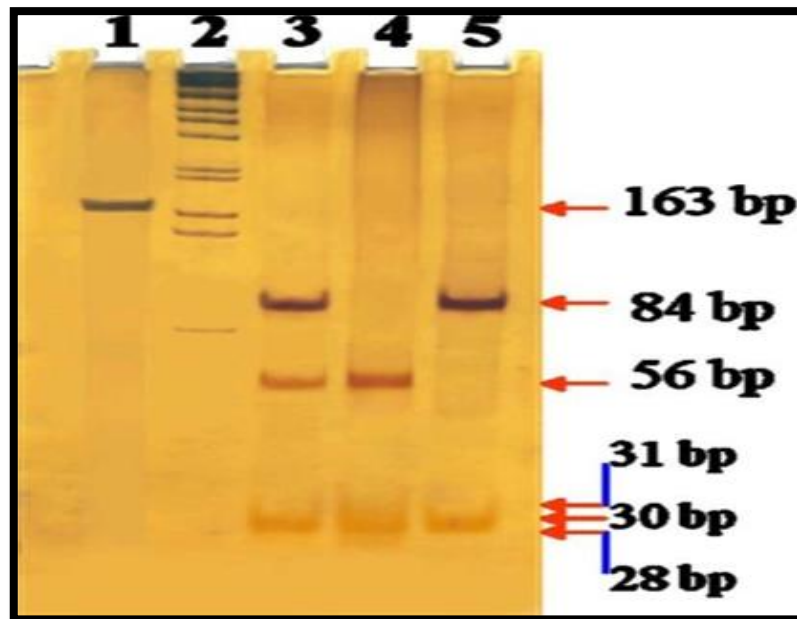


Figure 14 : PCR-RFLP du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* via *MboII* (Aleyasin *et al.*, 2010)

Piste 1 : produit PCR, piste 2 : marqueur de taille, piste 3 : hétérozygote AC, piste 4 : homozygote normal AA, piste 5 : homozygote mutant CC

3-5- Etude statistique analytique

Une étude statistique a été réalisée sur l'ensemble des patients dont le but d'établir une répartition de ces derniers selon les paramètres enregistrés. Le traitement des données a été effectué par le logiciel Excel 2013. Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiées.

Ainsi, dans ce travail nous avons programmé d'effectuer une étude statistique vérifiant si une éventuelle association entre le polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR* et la survenue de l'infertilité qui sera basée sur l'évaluation d'un odds ratio (OR) est des P valu par un logiciel adapté à l'étude

Résultats et Discussion

1- Caractéristiques épidémiologiques

Dans cette étude, nous avons essayé de mettre la lumière sur les étiologies majeurs de l'IF au sein d'une population de l'Est Algérien. Ensuite, de confronter les résultats de notre travail avec les données de la littérature.

1-1- Répartition des patientes selon l'âge

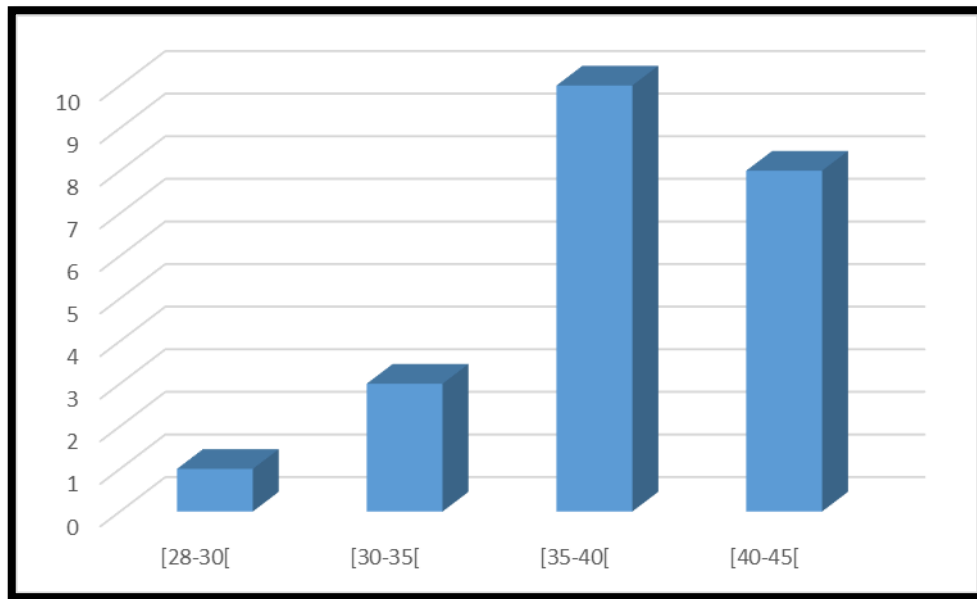


Fig 15 : Répartition des patientes en la tranche d'âge

L'étude de notre échantillon a révélé qu'un âge moyen de 36,95 ans. Dans le but de mieux cerner les tranches d'âge les plus touchées par l'IF, la population a été répartie en quatre tranches quinquennales, conformément à la classification présentée dans la figure 15.

Cette répartition montre que l'IF est plus fréquente entre 35 et 40 ans. De même, il est à signaler qu'une précédente étude menée en Algérie par Berrehal et Bouzidi (2021), qui ont observé un âge moyen légèrement inférieur de $34,95 \pm 6,34$ ans, avec près de 45 % des patientes âgées de 35 ans ou plus. À l'inverse, une étude marocaine menée par Aderdour et al. (2023) dans la région de l'Oriental indique un âge moyen plus jeune de 31 ans, ce qui pourrait refléter un recours plus précoce à la consultation pour IF.

En Turquie, Şahin et al. (2024) soulignent que l'âge est un déterminant majeur d'IF, notamment en raison de la diminution progressive de la réserve ovarienne après 35 ans. De leur côté, Vander Borgh et Wyns (2018), aux États-Unis, rapportent une chute du taux de

conception mensuel, passant de 20 % à 30 ans à moins de 5 % à 40 ans, ce qui met en évidence la vulnérabilité reproductive des femmes au-delà de cet âge.

Ces constats concordent avec nos observations et s'inscrivent dans une dynamique internationale préoccupante, où l'âge apparaît comme un facteur prédominant d'IF. Cela met en lumière l'importance d'une sensibilisation accrue à la fertilité liée à l'âge, ainsi que la nécessité d'une prise en charge plus précoce.

1-2- Répartition des patientes selon le cycle menstruel

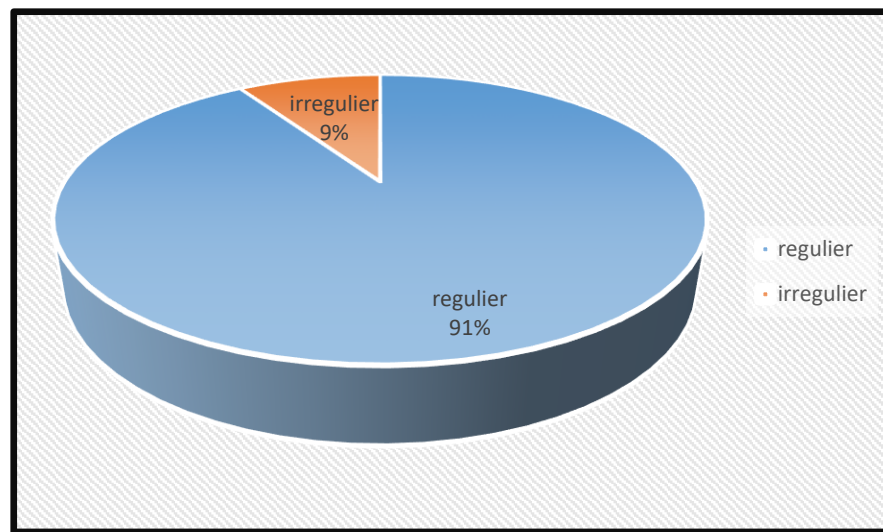


Fig 16 : Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel

Nous avons établi également une distribution des patientes selon la régularité de leur cycle menstruel. L'analyse de la figure 16 met en évidence que la majorité des patientes infertiles de notre étude, soit 91 %, présentent un cycle menstruel régulier, contre seulement 9 % ayant un cycle irrégulier. Ce constat peut paraître contre-intuitif, dans la mesure où l'irrégularité menstruelle est classiquement associée à des troubles de l'ovulation, qui constituent une cause majeure d'IF.

Toutefois, la régularité du cycle n'exclut pas pour autant la présence de dysfonctions ovulatoires subtiles, ni d'autres étiologies telles que les causes tubaires, utérines ou immunologiques. En effet, un cycle apparemment normal ne garantit pas l'ovulation effective ou une phase lutéale adéquate. Cela souligne l'importance de ne pas se fier uniquement aux caractéristiques cliniques du cycle menstruel pour évaluer la fertilité. (Chandra et *al.*, 2014 ;Yilmaz et *al.*,2022)

Des études dans la région du Maghreb confirment cette observation. Au Maroc, Aderdour et al. (2023) ont rapporté que 85 % des femmes infertiles déclaraient avoir des cycles réguliers. En Tunisie, Ben Jemaa et al. (2018) ont également observé une proportion élevée de femmes infertiles avec des cycles réguliers (plus de 80 %), soulignant qu'IF peut survenir même en l'absence de signes cliniques évocateurs.

À l'échelle internationale, les données suivent une tendance comparable. En Turquie, Yilmaz et al. (2022) rapportent que 76 % des femmes infertiles présentaient des cycles normaux, bien que des troubles ovulatoires aient été diagnostiqués chez près d'un tiers d'entre elles après un bilan approfondi. Aux États-Unis, Chandra et al. (2014), à travers l'enquête nationale *National Survey of Family Growth*, ont montré que près de 60 % des femmes infertiles rapportaient des cycles réguliers, ce qui confirme que la cyclicité n'est pas un critère suffisamment discriminant dans le diagnostic d'IF.

En conclusion, nos résultats s'inscrivent dans une tendance largement observée, où la majorité des femmes infertiles présentent des cycles réguliers. Cela souligne l'importance de réaliser un bilan étiologique complet, incluant une exploration hormonale, échographique et parfois génétique, même en l'absence d'anomalies cliniques apparentes du cycle menstruel.

1-3- Répartition des patientes selon les mariages consanguins

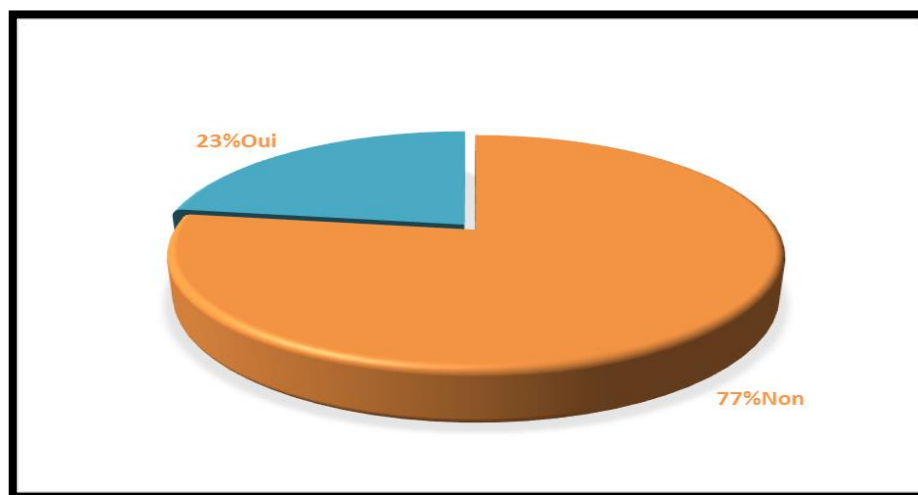


Fig 17 : Répartition des patientes selon le mariage consanguin

Nous avons également évalué les issues reproductives associées aux mariages consanguins dans notre population (Figure 17).

Selon nos résultats, 77 % des patientes issues de mariages consanguins n'ont signalé aucune complication, tandis que 23 % ont rapporté au moins une issue défavorable, telles que des fausses couches, des mort-nés ou une mortalité néonatale. Ce taux, bien que minoritaire, reste cliniquement significatif, traduisant un risque non négligeable dans le contexte d'IF.

En Algérie, plusieurs études ont mis en lumière l'impact de la consanguinité sur la santé reproductive. Selon l'enquête MICS6 (2019), environ 23 % des mariages sont consanguins, avec une prédominance en milieu rural. Une étude régionale menée par Said Bachir et Aouar (2019) à Béni-Abbès a confirmé un lien significatif entre consanguinité et complications obstétricales, telles que les avortements spontanés et la mortalité néonatale.

En Libye, une étude réalisée à Benghazi a montré que 27,8 % des nouveau-nés présentant des malformations congénitales étaient issus de mariages consanguins. Cette donnée illustre la charge sanitaire que représente la consanguinité sur la santé périnatale, dans un contexte socio-culturel où cette pratique reste fréquente.

Sur le plan international, les résultats de Hussein et al. (2022), portant sur un large échantillon de femmes égyptiennes, ont démontré une augmentation significative du risque d'avortement spontané ($OR = 1,31$) et de mort-né ($OR = 1,63$) chez les femmes mariées à un parent proche. De manière plus générale, la littérature internationale associe la consanguinité à une incidence accrue de maladies autosomiques récessives, de malformations congénitales et de mortalité infantile, ce qui souligne son impact sur la santé publique mondiale.

En conclusion, le taux de 23 % d'issues défavorables observé dans notre étude rejoint les données de la littérature régionale et internationale. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'intégrer un conseil génétique prénuptial et un suivi obstétrical renforcé dans les politiques de santé reproductive, notamment dans les régions où la consanguinité est culturellement enracinée.

1-4- Répartition des patientes selon IMC

Une distribution des patientes infertiles en fonction de l'indice de masse corporelle a été étudiée. (Fig 18)

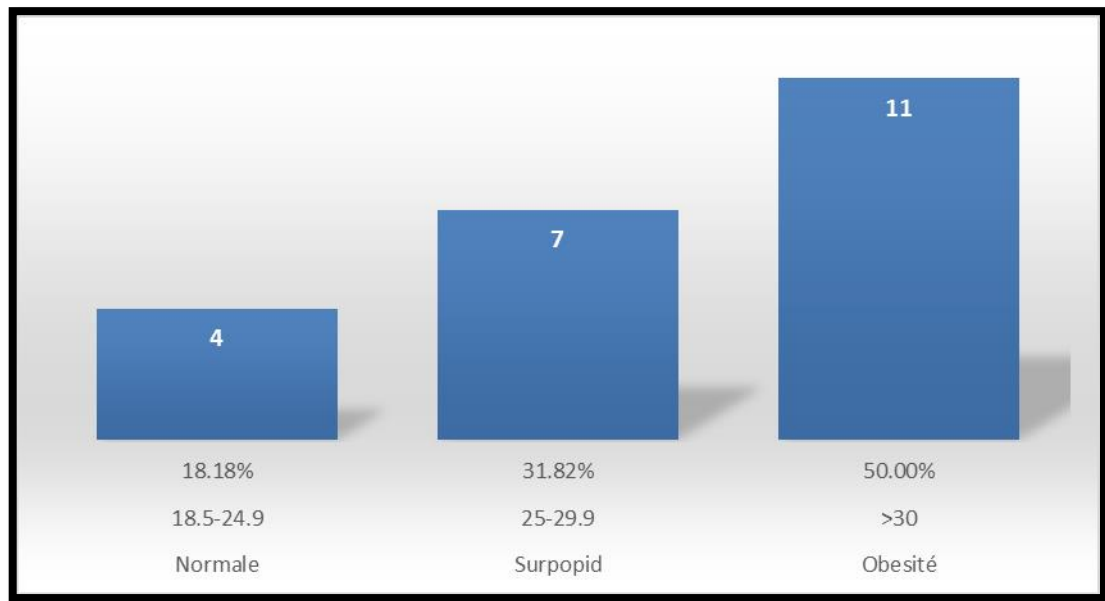


Fig 18 : Répartition des patientes selon l'IMC

Nous avons observé une prévalence élevée du surpoids et de l'obésité chez les femmes infertiles. En effet, 31,82 % des participantes présentaient un surpoids (IMC entre 25 et 29,9), tandis que 50 % étaient en situation d'obésité (IMC > 30). Seules 18,18 % avaient un IMC dans la norme (18,5–24,9). Ces résultats suggèrent une association significative entre l'excès pondéral et les troubles de la fertilité.

En Algérie, Brahimi et *al.* (2022) ont mené une étude ayant démontré que 43,7 % des femmes souffrant d'IF étaient obèses. Selon ces auteurs, l'accumulation de tissu adipeux perturbe le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, ce qui altère le processus normal d'ovulation et réduit les chances de conception.

Au Maroc, El Harchaoui et *al.* (2020) ont également souligné l'impact négatif d'un IMC élevé sur l'IF. Leur étude a montré que le surpoids et l'obésité entraînent une réponse hormonale ovarienne inadéquate et une diminution de la qualité ovocytaire, deux facteurs qui compromettent la fécondation et l'implantation embryonnaire.

En Turquie, Karabulut et *al.* (2019) ont mis en évidence une corrélation entre l'obésité et la fréquence du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), un trouble endocrinien courant chez les femmes infertiles. Leur recherche indique que la perte de poids améliore considérablement la régularité des cycles menstruels et la survenue de l'ovulation, augmentant ainsi les chances de grossesse.

À l'échelle internationale, une revue systématique menée par Rich-Edwards et al. (2018) a montré que les femmes obèses présentent un risque doublé d'IF ovulatoire par rapport aux femmes ayant un IMC normal. Cette revue suggère que même une réduction modérée du poids corporel, de l'ordre de 5 à 10 %, peut suffire à restaurer une ovulation normale et améliorer les chances de conception.

Au regard de ces données, nous soulignons l'importance d'intégrer l'évaluation et la prise en charge du poids corporel dans le suivi des femmes infertiles. Une approche multidisciplinaire incluant une prise en charge nutritionnelle, une activité physique adaptée et un soutien psychologique s'avère essentielle pour améliorer les résultats reproductifs dans cette population.

1-5- Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Comme suite logique au travail, nous avons essayé de chercher la contribution de la présence des antécédents familiaux sur la survenue de l'IF. (Figure 19)

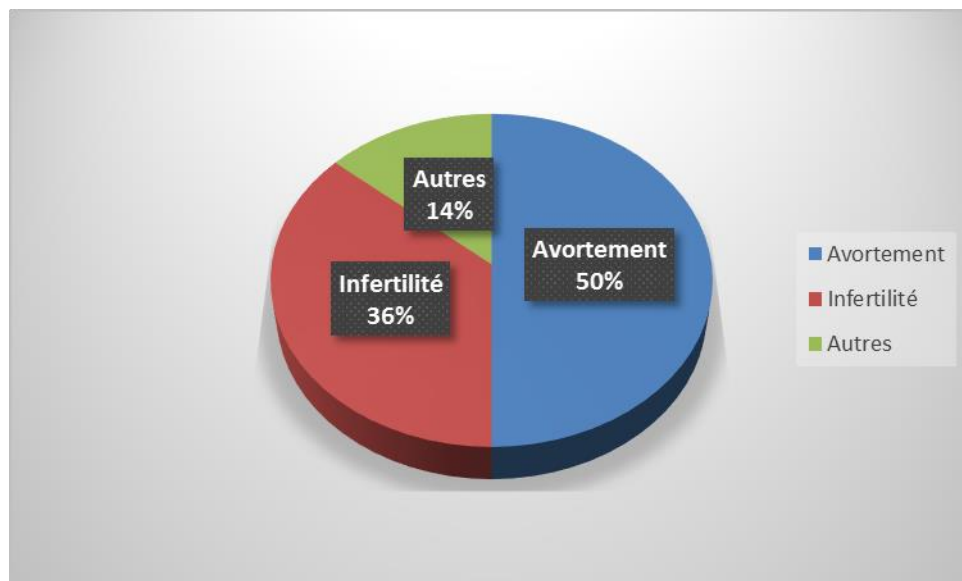


Fig 19 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

L'analyse a révélé une prédominance marquée des antécédents d'avortement, rapportés chez 50 % des patientes. Les antécédents d'IF familiale concernent quant à eux 36 % de notre population, tandis que 14 % ont déclaré d'autres types d'antécédents. Ces résultats mettent en évidence un poids familial non négligeable dans les troubles de la fertilité. La forte fréquence des antécédents d'avortement pourrait refléter une transmission de facteurs génétiques ou immunologiques affectant la gestation. De même, la part significative

d'antécédents d'IF dans la famille suggère une possible composante héréditaire ou environnementale commune, justifiant une attention particulière lors de l'anamnèse clinique.

La présence d'antécédents familiaux dans notre étude, notamment les antécédents d'IF (36 %) et d'avortement (50 %), souligne l'importance des facteurs familiaux dans le risque de troubles de la fertilité. Ces résultats trouvent un écho dans plusieurs études menées à travers différentes régions du monde.

En Algérie, une étude conduite par Boukerroucha et Taleb (2022) à Constantine rapporte que 38,5 % des femmes infertiles présentaient au moins un antécédent familial d'IF ou de fausse couche, ce qui corrobore notre observation d'un héritage familial non négligeable dans le processus de reproduction. De même, en Libye, les travaux de El-Mansoury et Abusharif (2023) ont mis en évidence un lien significatif entre les antécédents familiaux d'IF et l'apparition de troubles ovulatoires, suggérant une possible implication génétique ou hormonale dans certaines formes d'IF.

À l'échelle internationale, une étude menée au Brésil par Silva et al. (2021) démontre que les femmes ayant des antécédents familiaux d'IF présentent un risque accru de dysfonctionnement ovarien primaire, notamment en cas d'exposition commune à des perturbateurs endocriniens. En Italie, Rossi et al. (2020) ont également souligné que les antécédents familiaux d'avortements spontanés récurrents étaient plus fréquents chez les patientes présentant des troubles de la fertilité inexplicée.

Enfin, au Canada, Jones et al. (2022) mettent en avant l'intérêt d'un dépistage génétique ciblé dans les cas d'IF familiale, notamment lorsque plusieurs membres de la famille présentent des troubles de l'ovulation ou des échecs de grossesse récurrents.

Ainsi, nos résultats s'inscrivent dans une dynamique largement observée dans la littérature internationale, où les antécédents familiaux représentent un facteur à la fois épidémiologique et clinique majeur. Cela souligne l'intérêt d'un interrogatoire approfondi à visée génétique et immunologique, afin d'orienter plus précocement le parcours diagnostique et thérapeutique des patientes infertiles.

2- Etude moléculaire

Dans le cadre de ce travail de recherche, nous avons initialement prévu de réaliser une étude moléculaire concernant la recherche du polymorphisme A1298C du gène de la MTHFR au sein de la partie pratique du mémoire. Cependant, plusieurs contraintes

majeures ont entravé la mise en œuvre complète de cette démarche. En premier lieu, la non-disponibilité temporaire de l'eau dans le laboratoire a constitué un obstacle important. À cela s'est ajoutée la disponibilité irrégulière voire l'absence de certains réactifs essentiels, perturbant de manière significative les activités expérimentales. De plus, le retard accumulé dans la livraison des produits commandés a davantage compromis le déroulement du protocole expérimental tel qu'initialement envisagé. Enfin, le délai très restreint imparti pour la réalisation de la partie pratique a limité nos possibilités de finalisation. Ces contraintes cumulées ont conduit à des ajustements méthodologiques et à la révision des objectifs expérimentaux, tout en conservant la rigueur scientifique nécessaire à la validité du travail. Une seule manipulation de PCR a pu être réalisée. Cependant, l'obtention de résultats exploitables s'est avérée difficile en raison des perturbations fréquentes de l'alimentation électrique, qui ont compromis le bon déroulement du contrôle des produits de l'amplification.

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion

L'IF est un problème complexe avec diverses causes et un impact significatif sur la vie des femmes et des couples. Une compréhension approfondie de cette condition, y compris ses facteurs de risque et les options de traitement, est cruciale. Le diagnostic précoce et une prise en charge adaptée peuvent améliorer les chances de grossesse.

Au terme de la collecte des données, l'étude a obtenu des résultats satisfaisants. Il ressort que notre population est confrontée à plusieurs problèmes liés à la santé de la reproduction tels que l'âge, l'obésité et les avortements.

Les études génétiques du gène *MTHFR* chez les femmes infertiles ont révélé une association possible entre certaines mutations du gène *MTHFR* et des difficultés de conception ou des fausses couches à répétition. Cependant et malheureusement nous n'avons pas pu achever notre travail.

En conclusion, l'IF est un défi de santé publique qui nécessite une approche holistique, incluant la sensibilisation, le diagnostic précoce, et une prise en charge personnalisée. Notre étude est qualitative et pourrait aussi servir de base pour de futurs travaux. En effet, les résultats sont-ils reproductibles sur une population plus importante ? Une étude quantitative confirmerait-elle les résultats ?

Une poursuite du travail par une étude des polymorphismes du gène *MTHFR* peut apporter des informations utiles dans le cadre d'une démarche d'évaluation de l'IF, mais elle doit être interprétée dans un contexte plus large et intégrée à une approche de prise en charge globale. D'autres anomalies peuvent affecter la capacité d'ovulation, la qualité des ovocytes, ou même entraîner des fausses couches telles que des mutations de gène *FMRI* (impliqué dans le syndrome de l'X fragile) et les gènes de la zone pellucide (*ZP1*, *ZP2*, *ZP3*, *ZP4*), *BMP15*, *PGRMC1* impliqués dans le développement ovarien peuvent être mis en considération pour une éventuelle perspective.

Références bibliographiques

- Abdelmoula, N. B., Samet, A., Mejdoub, I., Rebai, N., Trigui, M., Kahla, A. B., Hachicha, H., Abdelmoula, B., Zouari, F., Rekik, I., & Slimen, M. H. (2022). Les troubles du développement sexuel diagnostiqués au cours du bilan d'infertilité. *Progrès en Urologie-FMC*, 32(3), S89-S90.
- AbdullGaffar, B., Kamal, M. O., & Hasoub, A. (2010). *The prevalence of abnormal cervical cytology in women with infertility. Diagnostic cytopathology*, 38(11), 791-794.
- Adam, F., Favez, N., Pirard, C., Wyns, C., Equeter, C., Grimm, E., & Michaux, N. (2023). *Assessment of sexual function before medically assisted procreation: A mixed-methods study among a sample of infertile women and men cared for in a fertility center. Sexual & Reproductive Healthcare*, 38, 100922.
- Aderdour, L., Bennis, A., El Mzibri, M., & Mechli, R. (2023). Profil épidémiologique des couples infertiles dans la région de l'Oriental au Maroc. *Journal Marocain de Médecine Reproductive*, 6(2), 45–52.
- Adjiman, M. (2008). Chapitre 12. La fécondation in vitro : un parcours qui reste long et difficile. De la pilule au bébé-éprouvette : choix individuels ou stratégies médicales?, (161), 243.
- Aggoun, A., & Nait Abdesselam, H. (2023). Bilan hormonal de l'infertilité féminine (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Aggoun, A., & Nait Abdesselam, H. (2023). Bilan hormonal de l'infertilité féminine (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Agostini, A., & Antoine, J.-M. (2012). *Gynécologie-Obstétrique*. Elsevier Masson
- Aj, K. M. (2014). Techniques modernes d'exploration de l'infertilité tubo-pelvienne. *Kisangani Medical*, 5(2), 59-65.
- Al Abdali, F. H., & Gowri, V. (2021). *The etiology of infertility and treatment outcome in couples aged 40 Years or more in a non-IVF setting. J. Infertil. Reprod. Biol*, 9, 87-92.
- Alam, N. F., Ahmed, R., Mahmud, Z., Tamanna, S., Shaon, M. A., & Howlader, M. Z. H. (2024). *Genetic association and computational analysis of MTHFR gene polymorphisms rs1801131 and rs1801133 with breast cancer in the Bangladeshi population. Scientific Reports*, 14(1), 24232.

- Alimdjanovna, T. N. *Etiological factors and infertility treatment tactics. JournalNX*, 7(12), 161-166.
- Allard, M. A., Séjourné, N., & Chabrol, H. (2007). Vécu des différentes étapes d'un processus de fécondation in vitro (FIV). *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 35(10), 1009-1014.
- Alviggi, C., Vigilante, L., Cariati, F., Conforti, A., & Humaidan, P. (2025). *The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new?. Reproductive Biology and Endocrinology*, 23(Suppl 1), 38.
- Amat, L., Morel, O., Diligent, C., Bonnet, C., & Agopiantz, M. (2022). Le caryotype avant ICSI, une procédure à abandonner? Étude de pratiques au centre d'AMP du CHRU de Nancy. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 50(4), 314-321.
- Amato, L. G. L., Montenegro, L. R., Lerario, A. M., Jorge, A. A. L., Guerra Junior, G., Schnoll, C., Renck, A. C., Trarbach, E. B., Costa, E. M. F., Mendonça, B. B., Latronico, A. C., Gontijo, L. F., Silveira, L. F. G. (2019). *New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. European journal of endocrinology*, 181(2), 103-119.
- Ameer, M. A., Fagan, S. E., Sosa-Stanley, J. N., & Peterson, D. C. (2022). *Anatomy, abdomen and pelvis: uterus. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.*
- Andone, B. A., Handrea-Drăgan, I. M., Botiz, I., & Boca, S. (2023). *State-of-the-art and future perspectives in infertility diagnosis: Conventional versus nanotechnology-based assays. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 54, 102709.
- Antulli, P., & Chapron, C. (2023). *Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité. Elsevier Masson. Page 5*
- Attinsounon, C. A., Akonakpo, A., Adoukonou, T., & Dovonou, C. A. (2023). Facteurs de risque d'infections sexuellement transmissibles et utilisation du préservatif en milieu étudiant en 2022. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 2(2), S110-S111.
- Bachir, S., & Aouar, A. (2019). *Study of the impact of consanguinity on abortion and mortality in the population of Beni Abbes (southwestern Algeria). Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 20(1), 1–7.

- Barberet, J., Boucret, L., Fauque, P., & May-Panloup, P. (2018). Assistance médicale à la procréation: techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(504), 43-51.
- Barilier, M. (2007). Anatomie de l'appareil génital féminin. In M. Barilier (Éd.), *Gynécologie médicale*. Paris : Masson.
- Barillier, H. (2007). La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France (Doctoral dissertation, Université de CAEN).
- Barri, P. N., Coroleu, B., Tur, R., Barri-Soldevila, P. N., & Rodríguez, I. (2010). *Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. Reproductive biomedicine online*, 21(2), 179-185.
- Bellal, C. (2020). Synthèse bibliographique sur le cancer du col de l'utérus (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Ben Jemaa, A., Gharbi, R., Zayene, R., & Khelifi, M. (2018). Profil clinique et étiologique de l'infertilité féminine en Tunisie. *La Tunisie Médicale*, 96(1), 56–62.
- Bennacer, S., & Slimani, K. (2018). Statut thyroïdien et l'estradiolémie chez des femmes peri ménopausées et post ménopausées (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Berrehal, D., & Bouzidi, H. (2021). Prise en charge de l'infertilité féminine dans une unité de gynécologie obstétrique à Oran (Algérie). *Revue Marocaine de Fertilité et de Contraception*, 15(2), 45–52.
- Bertelli, E., Di Frenna, M., Cappa, M., Salerno, M., Wasniewska, M., Bizzarri, C., De Sanctis, L. (2021). *Hypogonadism in male and female: which is the best treatment?. Minerva Pediatrics*, 73(6), 572-587.
- Bosch, E., Alviggi, C., Lispi, M., Conforti, A., Hanyaloglu, A. C., Chuderland, D., E, Simoni, M., Raine-Fenning, M., Crépieux, P., Kol, S., Rochira, V., D'Hooghe, T., Humaidan, P. (2021). *Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. Human Reproduction*, 36(6), 1469-1480.
- Bougnères, P., & Chanson, P. (2001). Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI): des données rassurantes quant à la descendance. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 3(4).
- Bougnères, P., & Chanson, P. (2002). Dystrophie ovarienne polykystique. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 3(6).

- Boukerroucha, A., & Taleb, F. (2022). Antécédents familiaux et infertilité étude épidémiologique à Constantine, Algérie. *Algérien Journal of Reproductive Health*, 5(1), 23–29.
- Brahimi, S., Bensouilah, M., & Taleb, M. (2022). Association entre l'obésité et L'infertilité féminine : étude clinique en milieu hospitalier algérien. *Revue Algérienne de Médecine Reproductive*, 9(1), 45-52.
- Bruyneel, A.-V. (2024). Périodisation de l'entraînement des athlètes féminines euménorrhéiques en fonction du cycle menstruel : une synthèse narrative. *Mains Libres*, (4), 237–246.
- Buvat, J., & Buvat-Herbaut, M. (1984). Infection de la glaire cervicale et fertilité du couple. *Contraception fertilité sexualité* (1973), 12(11), 1223-1233.
- Cabry, R., Merviel, P., Madkour, A., Lefranc, E., Scheffler, F., Desailoud, R., Bach, B., & Benkhalifa, M. (2020). *The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF. Endocrine connections*, 9(6), R134-R142.
- Cangiano, B., Swee, D. S., Quinton, R., & Bonomi, M. (2021). *Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. Human Genetics*, 140(1), 77-111.
- Carbonnel, M., Pirtea, P., de Ziegler, D., & Ayoubi, J. M. (2021). *Uterine factors in recurrent pregnancy losses. Fertility and Sterility*, 115(3), 538-545.
- Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). *Diagnosis and management of infertility: a review. Jama*, 326(1), 65-76.
- Cedars, M. I. (2022). *Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), 1510-1519.
- Chandra, A., Copen, C. E., & Stephen, E. H. (2014). *Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth. National Health Statistics Reports*, (67), 1–
- Chang, C. W., Sung, Y. W., Hsueh, Y. W., Chen, Y. Y., Ho, M., Hsu, H. C., Yang, T. C., Lin, W. C., & Chang, H. M. (2022). *Growth hormone in fertility and infertility: mechanisms of action and clinical applications. Frontiers in Endocrinology*, 13, 1040503.
- Chapron, C., & Santulli, P. (2023). *Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité. Elsevier Health Sciences*.

- Chen, Y., Zhou, J., Wu, S., Wang, L., Chen, G., Chen, D., Peng, X., Miao, Y., Mei, S., & Li, F. (2023). ISG15 suppresses ovulation and female fertility by ISGylating ADAMTS1. *Cell & Bioscience*, 13(1), 84.
- Christin-Maitre, S., Pasquier, M., Donadille, B., & Bouchard, P. (2006, December). L'insuffisance ovarienne prématurée. In *Annales d'endocrinologie*. Elsevier Masson. 67(6), 57-566
- Coelho Neto, M. D. A., Ludwin, A., Petraglia, F., & Martins, W. D. P. (2021). *Definition, prevalence, clinical relevance and treatment of T-shaped uterus: systematic review. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(3), 366-377.
- Concepción-Zavaleta, M. J., Coronado-Arroyo, J. C., Quiroz-Aldave, J. E., Durand-Vásquez, M. D. C., Ildefonso-Najarro, S. P., Rafael-Robles, L. D. P., Concepción-Urteaga, L., Gamarra-Osorio, E., Suárez-Rojas, J., Paz-Ibarra, J., & Paz-Ibarra, J. (2023). Endocrine factors associated with infertility in women: An updated review. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 18(5), 399-417.
- Couzinet, B., & Schaison, G. (2002). Traitement des dystrophies ovariennes polykystiques. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 4(2), 93-7.
- Dalal, R. (2016). *Infection and Infertility. In Genital Infections and Infertility. IntechOpen. EBOOK (PDF) ISBN : 978-953-51-7282-6*
- Dechaud, H., Grenaud, E., Aligier, N., & Hedon, B. (2003). Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). *Encyclopédie médico-chirurgicale, Gynécologie*. .
- Deol, P. S. (2023). *Anatomy Physiology Of Female Reproductive System. Blue Rose Publishers*.
- Drake, R., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. (2009). *Gray's anatomy for students E-book. Elsevier Health Sciences*.
- El Harchaoui, N., Zahraoui, M., & Bouziane, A. (2020). Le surpoids et l'obésité chez les femmes infertiles : étude dans un centre de procréation médicalement assistée à Rabat. *The Pan African Medical Journal*, 35(1), 12.
- ELIK, Ç., Gezginc, K., Aktan, M., Acar, A., Yaman, S. T., Güngör, S., & Akyürek, C. (2004). *Effects of ovulation induction on ovarian morphology: an animal study. International Journal of Gynecological Cancer*, 14(4), 600-606.

- El-Mansoury, N., & Abusharif, A. (2023). *Signification des antécédents familiaux d'infertilité dans les profils hormonaux des patientes infertiles à Tripoli, Libye. Libyan Journal of Obstetrics & Gynecology*, 12(2), 101–110.
- Eddy, C. A., & Pauerstein, C. J. (1980). Anatomy and physiology of the fallopian tube. *Clinical obstetrics and gynecology*, 23(4), 1177-1194.
- Farooq, G. M. (1985). *The Definition of Fertility: Measurement Issues. In Fertility in Developing Countries: An Economic Perspective on Research and Policy Issues (pp. 125-148). London: Palgrave Macmillan UK.*
- Fehring, R. J., Schneider, M., & Raviele, K. (2006). *Variability in the phases of the menstrual cycle. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 35(3), 376-384.
- Feng, J., Wu, Q., Liang, Y., Liang, Y., & Bin, Q. (2025). *Epidemiological characteristics of infertility, 1990–2021, and 15-year forecasts: an analysis based on the global burden of disease study 2021. Reproductive Health*, 22(1), 26.
- Fichtali, K., Houmaïd, H., Fakher, B., Ait Benkaddour, Y., Aboulfalah, A., & Asmouki, H. (2011). Insémination intra-utérine: quelle place en 2011. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*, 13(2), 85-90.
- Fischer-Holzhausen, S., & Röblitz, S. (2022). *Hormonal regulation of ovarian follicle growth in humans: Model-based exploration of cycle variability and parameter sensitivities. Journal of Theoretical Biology*, 547, 111150.
- Foumsou, L., Damtheou, S., Gabkika, B. M., Dangar, D., Djongali, S., A Hissein Kisangani (2018). Prévalence et profil des couples pris en charge pour infertilité du couple à l'Hôpital de la Mère et de l'enfant de N'Djamena. *Kisangani méd. (En ligne)*, 314-318.].
- Fraietta, R., Zylberstejn, D. S., & Esteves, S. C. (2013). *Hypogonadotropic hypogonadism revisited. Clinics*, 68, 81-88.
- Garcia, V. R. (2023). *Anatomy and Physiology of the Reproductive System. Varney's Midwifery*, 313.
- Garolla, A., Pizzol, D., Carosso, A., Borini, A., Ubaldi, F., Calogero, A., Ferlin, A., Lanzzone, A., Tomei, F., Engl, B., Rienzi, L., De Santis, L., Coticchio, G., Smith, L., Cannarella, R., Anastasi, A., Menegazzo, M., Stuppia, L., Corsini, C., Foresta, C., (2021). *Practical clinical and diagnostic pathway for the investigation of the infertile couple. Frontiers in endocrinology*, 11, 591837.

- Gaye, Y. F., Faye, S. T., Ngom, P. M., Niang, N., Sylla, M. A., Dieme, M. E. F., ... & Ndiaye, A. (2023). *Epidemiological and Etiological Profile of Infertility in Couples at Principal Hospital of Dakar in Senegal. Journal of Gynecology and Reproductive Health* 1(1). 1-7.
- Gekas, J., Meens, R., Gondry, J., Mathieu, M., & Thepot, F. (2003). Place du caryotype féminin en assistance médicale à la procréation (AMP). *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 31(1), 66-69.
- Grigovich, M., Kacharia, V. S., Bharwani, N., Hemingway, A., Mijatovic, V., & Rodgers, S. K. (2021). *Evaluating fallopian tube patency: what the radiologist needs to know. Radiographics*, 41(6), 1876-18961.
- Gu, R., Wu, T., Fu, J., Sun, Y. J., & Sun, X. X. (2024). *Advances in the genetic etiology of female infertility. Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 41(12), 3261-3286.
- Haddam, A. E. M., Siyoucef, H., Fedala, N. S., Siyoucef, R., Meskine, D., & Chentli, F. (2014). La dystrophie ovarienne et le syndrome métabolique. In *Annales d'Endocrinologie Elsevier Masson*, 75(5-6), 420.
- Hawkins, S. M., & Matzuk, M. M. (2008). *The menstrual cycle: basic biology. Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135(1), 10-18.
- Hook 3rd, E. W., Ching, S. F., Stephens, J., Hardy, K. F., Smith, K. R., & Lee, H. H. (1997). *Diagnosis of Neisseria gonorrhoeae infections in women by using the ligase chain reaction on patient-obtained vaginal swabs. Journal of clinical microbiology*, 35(8), 2129-2132.
- Hosseinirad, H., Yadegari, P., Falahieh, F. M., Shahrestanaki, J. K., Karimi, B., Afsharzadeh, N., & Sadeghi, Y. (2021). *The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review. JBRA assisted reproduction*, 25(4), 608.

<https://doi.org/10.1016/j.xfre.2023.04.001>

- Huniadi, A., Bimbo-Szuhai, E., Botea, M., Zaha, I., Beiusanu, C., Pallag, A., Stefan, L., Bodog, A., Șandor, M., Grierosu, C., (2023). *Fertility predictors in intrauterine insemination (IUI). Journal of personalized medicine*, 13(3), 395
- Hussein, A. M., Soliman, N. F., & El-Taky, R. H. (2022). Consanguinity and reproductive outcomes: *A multi-gov-ernorate cohort study in Egypt. Journal of Reproductive Genetics*, 8(3), 123–130.

- IMBERT, R. (2023). Subfertilité chez la femme : quand commencer la mise au point, quels examens proposer et quels sont les diagnostics les plus fréquents?. *Rev Med Brux*, 44, 345-350.
- Imthurna, B., Maurer-Majorb, E., & Stillera, R. (2008). Stérilité/infertilité—étiologies et investigations. In *Forum Med Suisse*, 8 (7), 124-130.
- Javalgi, A. P., Srivastav, A., & Athanikar, V. S. (2022). *Histopathological study of endometrial biopsy in infertility: A cross sectional study in a teaching hospital. Journal of Krishna Institute of Medical Sciences (JKIMSU)*, 11(3).
- Johnson, K. M., Greil, A. L., Shreffler, K. M., & McQuillan, J. (2018). *Fertility and infertility: Toward an integrative research agenda. Population research and policy review*, 37, 641-666.
- Jones, L., & Martin, D. (2022). *Genetic counseling in familial infertility: Implications for screening and management in Canada. Canadian Journal of Reproductive Genetics*, 7(3), 45–53.
- Jones, R. E., & Lopez, K. H. (2013). *Human reproductive biology. Academic Press*.
- Kabongo, A., Uwonda, A. S., Mbuyamba, N. L., & Albert Mwembo, T. (2023). Facteurs associés à l'infertilité féminine liée aux adhérences à Mbujimayi (Rdc). *Revue Africaine de Médecine et de Santé publique*, 6(1), 114-125.
- Karabulut, A., Cebi, M., & Aktas, D. (2019). *Impact of obesity on ovarian reserve and hormonal profile in women with polycystic ovary syndrome. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45(6), 1205–1211.
- Koné, A., Dao, K., Drago, A. A., Diallo, M. B., Mariko, M., Coulibaly, A., Kamissoko, CO., Dollo, I., Guindo, H., Diakité, M., Maïga, A & Sow, D. S. (2024). *Epidemiology, Clinical Features and Etiologies of Infertility in Mali: Aspects Épidémiocliniques et Étiologiques de l'Infertilité au Mali. HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 25, 109-114
- Kuželički, N. K., & Doljak, B. (2024). *Congenital heart disease and genetic changes in folate/methionine cycles. Genes*, 15(7), 872.
- Leclerc, D & Rozen, R. (2007). *Molecular genetics of MTHFR: Polymorphisms are not all benign. Médecine sciences : M/S*. 23. 297-302
- Lee, D., Kim, S. K., Lee, J. R., & Jee, B. C. (2020). *Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. Clinical and experimental reproductive medicine*, 47(1), 1.

- Leroy, F. (1997). Fécondation in vitro humaine et génétique. Ch. Susanne, Les manipulations génétiques, jusqu'où aller, 95-105.
- Letombe, B., Catteau-Jonard, S., & Robin, G. (2019). Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Elsevier Health Sciences.
- Lévy, R., Frydman, N., Filali, M., Prisant, N., & Morice, P. (2010). Perturbations hormonales, fertilité et contraception après le traitement d'un cancer. In Aider à vivre après un cancer (pp. 89-106). Springer, Paris.
- Li, W., Ma, X., Sun, Y., Dong, Y., Cai, Y., Shu, J., Li, D., Yu, X., & Cai, C. (2025). *RNA sequencing combined with whole-exome sequencing revealed familial homocystinemia due to MTHFR deficiency and its complex splicing events. Gene*, 936, 149101.
- Liang, S., Chen, Y., Wang, Q., Chen, H., Cui, C., Xu, X., ... & Zhang, C. (2021). *Prevalence and associated factors of infertility among 20–49 year old women in Henan Province, China. Reproductive Health*, 18, 1-13.
- Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). *Evaluation and treatment of infertility. American family physician*, 91(5), 308-314.
- Lokchine, A., Tucker, E. J., Christin-Maitre, S., & Jaillard, S. (2023). Bilan génétique up to date de l'insuffisance ovarienne prématurée. *Médecine de la Reproduction*, 25(3), 303-321.
- Marie, A. J., Tracy, W. M. K., Jovanny, F. T., Ange, N. D. M., Estelle, K. M. D., Marlène, O. N., ... & Dupont, K. N. J. (2025). Aspects Épidémiologiques et Diagnostiques de l'Infertilité du Couple dans la Région de l'Ouest du Cameroun: *Epidemiological and Diagnostic Features of Couple Infertility in the Western Region of Cameroon. HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 26(1).
- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2019). Anatomie et physiologie humaines, 11e édition. Montréal.
- Marriott, C., & Gregory, N. P. (2024). *Mucus physiology and pathology. In Bioadhesive drug delivery systems* (pp. 1-24).
- Massin, N., Abdennebi, I., Vernet, T., Pasquier, M., & Levailant, J. M. (2022). Quand et comment réaliser un bilan de fertilité chez la femme en 2023?. *Médecine de la Reproduction*, 24(4), 457-461.
- Merviel, P., Labarre, M., James, P., Bouée, S., Chabaud, J. J., Roche, S., Cabry, R., Scheffler, F., Lourdel, E., Benkhalifa, M., Copin, H., Drapier, H., & Beauvillard, D.

- Beauvillard, D. (2022). *Should intrauterine inseminations still be proposed in cases of unexplained infertility? Retrospective study and literature review. Archives of Gynecology and Obstetrics*, 305(5), 1241-1254.
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). *The normal menstrual cycle in women. Animal reproduction science*, 124(3-4), 229-236.
 - Mitter, V., & Widmer, R. (2021). Procréation médicalement assistée: inégalité d'accès en Suisse. *Bulletin des médecins suisses*, 102(06), 222-224.
 - Montella, A., Cantalupo, S., D'Alterio, G., Damiano, V., Iolascon, A., & Capasso, M. (2024). *Improving single nucleotide polymorphisms genotyping accuracy for dihydropyrimidine dehydrogenase testing in pharmacogenetics. Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 5(2), 374.
 - Nair, N. B., Skaria, M., & Kumar, R. S. (2022). Female Obesity: *A Probable Cause of Infertility. Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 12(4).
 - Nakano, F. Y., Leão, R. D. B. F., & Esteves, S. C. (2015). *Insights into the role of cervical mucus and vaginal pH in unexplained infertility. MedicalExpress*, 2, M150207.
 - Napoletano, G., Circosta, F., & Basile, G. (2024). *Access to medically-assisted procreation: the withdrawal of paternal consent in the maze of law n. 40/2004. La Clinica Terapeutica*, 175(3).
 - Nesbit, C. B., Blanchette-Porter, M., & Esfandiari, N. (2022). *Ovulation induction and intrauterine insemination in women of advanced reproductive age: a systematic review of the literature. Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(7), 1445-1491.
 - Netter, F. H. (2019). *Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences*.
 - Nicol, B., Estermann, M. A., Yao, H. H., & Mellouk, N. (2022). *Becoming female: Ovarian differentiation from an evolutionary perspective. Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 944776.
 - Oosthuyse, T., Strauss, J. A., & Hackney, A. C. (2022). *Understanding the female athlete: molecular mechanisms underpinning menstrual phase differences in exercise metabolism. European Journal of Applied Physiology*.
 - Oskowitz, S. P., Rwiyerika, A. K., Rurangwa, T., Shepard, D. S., Rwamasirabo, E., Isaacson, K. B., Van der Poel, S., & Racowsky, C. (2023). *Infertility services*

integrated within the maternal health department of a public hospital in a low-income country, Rwanda. F&S Reports, 4(2), 130-142.

- Ostrowski, P., Bonczar, M., Michalczak, M., Gabryszuk, K., Bereza, T., Iwanaga, J., & Koziej, M. (2023). *The anatomy of the uterine artery: A meta-analysis with implications for gynecological procedures. Clinical Anatomy, 36(3), 457-464.*
- Pakhareenko, L., Perkhulyn, O., Henyk, N., & Matviykyiv, N. (2020). *Evaluation of the risk factors of cervical insufficiency in women with infertility associated with anovulation. GEORGIAN MEDICAL, 1, 27.*
- Passet-Wittig, J., & Bujard, M. (2021). *Medically assisted reproduction in developed countries: Overview and societal challenges. Research Handbook on the Sociology of the Family, 417-438.*
- PFISTER, B., Barry, B., Cristofari, J., & Conte-Devolx, B. (1986). *Syndrome du follicule lutéinisé non rompu après induction d'ovulation par administration pulsatile de gonadoréline. La Presse médicale (1983), 15(19), 887-888.*
- Phillippi, J., & Kantrowitz-Gordon, I. (2023). *Varney's Midwifery. Jones & Bartlett Learning.*
- Pop, I. I., & Cernuşcă-Miţariu, M. (2014). *Medically Assisted Procreation. European Journal of Science and Theology, 10(1), 199-211.*
- Poppe, K. (2021). *Management of endocrine disease: thyroid and female infertility: more questions than answers?!. European journal of endocrinology, 184(4), R123-R135.*
- Raghupathy, R., & Szekeres-Bartho, J. (2022). *Progesterone: a unique hormone with immunomodulatory roles in pregnancy. International journal of molecular sciences, 23(3), 1333.*
- Rakhimova, M. (2022). *Infertility in women classification, symptoms, causes and factors, recommendations for women. Science and innovation, 1(D7), 245-250.*
- Rallo, G., Negro, F., Piersanti, V., Consalvo, F., & Marinelli, S. (2021). *Medically assisted procreation in times of COVID-19: what impact on health care system organization and the reproductive rights of couples?. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, 92(5), e2021275.*
- Rana, P., Kazmi, I., Singh, R., Afzal, M., Al-Abbasi, F. A., Aseeri, A., ... & Anwar, F. (2013). *Ectopic pregnancy: a review. Archives of gynecology and obstetrics, 288, 747-757.*

- Rich-Edwards, J. W., Spiegelman, D., Garland, M., Hertzmark, E., Hunter, D. J., Colditz, G. A., Willett, W. C. (2018). *Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology*, 13(2), 184–190.
- Rothchild, I. (1967). *The central nervous system and disorders of ovulation in women. American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 98(5), 719-747.
- Royfman, R., Shah, T. A., Sindhwani, P., Nadiminty, N., & Avidor-Reiss, T. (2021). *Sterility, an overlooked health condition. Women*, 1(1), 29-45.
- Şahin, A. R., Ayyıldız, S. N., Yıldız, M., & Şahin, M. K. (2024). *Global trends in female infertility research: A bibliometric and visualization study over eight decades. Frontiers in Public Health*, 12, 1368421.
- Săsăran, V., Turdean, S., Gliga, M., Ilyes, L., Grama, O., Muntean, M., & Puşcaşiu, L. (2021). *Value of strain-ratio elastography in the diagnosis and differentiation of uterine fibroids and adenomyosis. Journal of personalized medicine*, 11(8), 824.
- Scott, J. Z., Nakamura, R. M., Mutch, J., & Davajan, V. (1977). *The cervical factor in infertility: diagnosis and treatment. Fertility and Sterility*, 28(12), 1289-1294.
- Shahrokhi, S. Z., Kazerouni, F., Ghaffari, F., Hadizadeh, M., & Zolfaghary, Z. (2021). *The effect of A1298c polymorphism of the MTHFR gene on anti-Müllerian hormone levels: experimental and Web-based analysis. Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(9), e23948.
- Shaker, M. M., Shalabi, T. A., & Amr, K. S. (2021). *Correlation of methylation status in MTHFR promoter region with recurrent pregnancy loss. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19, 1-9.
- Shoeib, T. M. A., Bozrayda, S. A. M., & AlShakmak, F. (2019). *Congenital malformations and its relation with consanguineous marriages at Benghazi, Libya. International Journal of Biological and Medical Research*, 10(2), 6690–6693.
- Silberstein, S. D., & Merriam, G. R. (2000). *Physiology of the menstrual cycle. Cephalalgia*, 20(3), 148-154.
- Silva, K. D. M., Mariz, M. E. G. de S., de Araújo, E. A. D., de Sousa, G. R., Taveira, K. V. M., & Morais, D. B. (2021). *Factors related to infertility in Brazil and their relationship with success rates after assisted reproduction treatment: An integrative review. JBRA Assisted Reproduction*, 25(1), 136–149.
- Smith, S., Pfeifer, S. M., & Collins, J. A. (2003). *Diagnosis and management of female infertility. Jama*, 290(13), 1767-1770.

- Smith, S., Pfeifer, S. M., & Collins, J. A. (2003). *Diagnosis and management of female infertility*. *Jama*, 290(13), 1767-1770.
- Steinkeler, J. A., Woodfield, C. A., Lazarus, E., & Hillstrom, M. M. (2009). *Female infertility: a systematic approach to radiologic imaging and diagnosis*. *Radiographics*, 29(5), 1353-1370.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017). *The uterus*. In *Principles of anatomy and physiology* (15e éd., chap. 28, pp. 1100–1115). Wiley.
- Turan, G. A., & Delibasi, T. (2023). *Gestational Diabetes and Infertility*. *Journal of Diabetes Mellitus*, 13(2), 203-221.
- Tzelios, C., Neuhausser, W. M., Ryley, D., Vo, N., Hurtado, R. M., & Nathavitharana, R. R. (2022, November). *Female genital tuberculosis*. In *Open Forum Infectious Diseases* 9, 11, p.543. US: Oxford University Press.
- Unpublished national data from the MICS6 survey (2019), Algérie. Analyse sur les taux de consanguinité selon le milieu géographique et le niveau d'éducation.
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. *Clinical biochemistry*, 62, 2-10.
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10
- Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10.
- Vause, T. D., Cheung, A. P., Sierra, S., Claman, P., Graham, J., Guillemin, J. A., Tannys, DR & Wong, B. C. M. (2010). *Ovulation induction in polycystic ovary syndrome*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(5), 495-502.
- Vernet, M., Delbos, L., Bouet, P. E., Catala, L., Descamps, P., Lefebvre, C., & Legendre, G. (2021). *Uterine synechia and infertility*. *Médecine de la Reproduction*, 23(1), 34-47.
- Vilquin, É. (1989). Mesurer la fécondité. *Espace Populations Sociétés*, 7(2), 257-259.
- Vitale, S. G., Buzzaccarini, G., Riemma, G., Pacheco, L. A., Sardo, A. D. S., Carugno, J., Chiantera, V., Török, P., Noventa, M., Haimovich, S., De Franciscis, P., Perez-Medina, T., Angioni, S., & Laganà, A. S. (2023). *Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice*. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 52(6), 102588.

- Wallach, E. E., Bristow, R. E., & Karlan, B. Y. (1996). *Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. Fertility and sterility*, 66(4), 499-507.
- Weile, J., Kishore, N., Sun, S., Maaieh, R., Verby, M., Li, R., Fotiadou, I., Kitaygorodsky, J., Wu, Y., Holenstein, A., Bürer, C., Blomgren, L., Yang, S., Nussbaum, R., Rozen, R., Watkins, D., Gebbia, M., Kozich, V., Garton, M., Froese, D. S., & Roth, F. P. (2021). *Shifting landscapes of human MTHFR missense-variant effects. The American Journal of Human Genetics*, 108(7), 1283-1300.
- Wessel, J. A., Danhof, N. A., Van Eckelen, R., Diamond, M. P., Legro, R. S., Peeraer, K., ... D'Hooghe, T. M., Erdem, M., Dankert, T., Cohlen, B. J., Thyagaraju, C., Mol, B. W. J., Showell, M., van Wely, M., Mochtar, M. H., Wang, R. (2022). *Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Human reproduction update*, 28(5), 733-746.
- Whitehouse, B., & Hollos, M. (2014). *Definitions and the Experience of Fertility Problems: Infertile and Sub-fertile Women, Childless Mothers, and Honorary Mothers in Two Southern Nigerian Communities. Medical anthropology quarterly*, 28(1), 122-139.
- World Health Organization. (2022). *Stratégies mondiales du secteur de la santé contre, respectivement, le VIH, l'hépatite virale et les infections sexuellement transmissibles pour la période 2022-2030. World Health Organization*.
- Xing, D., Snir, O. L., & Hui, P. (2021). *Diseases of the fallopian tube. Practical Gynecologic Pathology: Frequently Asked Questions*, 193-223.
- Yang, S., Wang, H., Li, D., & Li, M. (2024). *An estrogen–NK cells regulatory axis in endometriosis, related infertility, and miscarriage. International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3362.
- Yatsenko, S. A., & Rajkovic, A. (2023). *Chromosomal causes of infertility. Textbook of Human Reproductive Genetics*, 97-112.
- Yilmaz, B., Gölbaşı, C., & Kelekçi, S. (2022). *Assessment of ovulatory function in women with infertility and regular menstrual cycles: a prospective cohort study in Turkey. Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 19(1), 13–19.
- Young, J. (2016). *Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration. Méd. Clin. Endocrinol. Diabète*, 80, 29-36.

- Young, J., Xu, C., Papadakis, G. E., Acierno, J. S., Maione, L., Hietamäki, J., Raivio, T., & Pitteloud, N. (2019). *Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocrine reviews*, 40(2), 669-710.
- Zafarjanovna, K. M., Niyetbayevna, B. G., Rakhimbayevna, S. N., Tulibayevna, R. D., & Pirzhanova, I. N. (2022). *Optimization of treatment for women with infertility. International journal of health sciences*, 6(S2), 94-99.
- Zamaniyan, M., Gordani, N., Bagheri, P., Jafari, K., Peyvandi, S., Hajihoseini, M., Taheripanah, R., Moradi, S., Peyvandi, S. and Alborzi, A., (2021). *Epidemiologic aspects and risk factors associated with infertility in women undergoing assisted reproductive technology (ART) in north of Iran. Clinical Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4(1), 015-018 ;
- Zeng, H., He, D., Zhao, Y., Liu, N. G., & Xie, H. (2021). *Association between MTHFR polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C) and recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303, 1089-1098.
- Zhang, Y., Luo, Z., Jia, Y., Zhao, Y., Huang, Y., Ruan, F., Ying, Q, Ma, L., Luo, J., & Zhou, J. (2023). *Development and validation of a predictive model of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction: a case-control study. BMC Women's Health*, 23(1), 536.
- Zhou, W., Xiao, Y., Jiang, Y., Zou, A., Ruan, J., Feng, X., Li, J., & Chen, B. (2024). *Association of MTHFR rs9651118 and TYMS rs2790 Polymorphisms with Risk of Cancers: A Case–Control Study and Meta-analysis. Biochemical Genetics*, 1-20.

Annexe 01

Fiche de renseignements

N°.....

Nom : Prénom : Age :ans

Poids :Kg

Taille : IMC=.....

Groupe sanguin : A B AB O

Origine : Rurale : Urbain :

N° Tél :

Adresse.....

Tabac : Ouicigarettes./ jour Non

Milieu tabagique Oui ☐ Non ☐

Issue d'un mariage consanguin Oui ☐ Non ☐

Antécédents personnels :

➤ ATCD médicaux :

| | | | |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> avortement spontané (N=) | <input type="checkbox"/> Malformations congénitales | <input type="checkbox"/> SAPL | <input type="checkbox"/> Endométriose |
| <input type="checkbox"/> grossesse arrêté (N=) | <input type="checkbox"/> Troubles de l'ovulation | <input type="checkbox"/> Dysthyroïdie | <input type="checkbox"/> Stérilité idiopathique |
| <input type="checkbox"/> Infections du post-partum ou du post-abortum | <input type="checkbox"/> Polypes | <input type="checkbox"/> SPOK | Infertilité tubaire |
| <input type="checkbox"/> Infections après manipulations endo-utérines | <input type="checkbox"/> Maladies sexuellement transmissibles | <input type="checkbox"/> Maladies inflammatoires pelviennes : salpingites | |
| | | | |
| | | | |

➤ ATCD chirurgicaux

| | | | |
|--|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cœlioscopie | <input type="checkbox"/> Hystéroscopie | <input type="checkbox"/> Plasties tubaires | <input type="checkbox"/> Chirurgie du col : conisation, laser |
| <input type="checkbox"/> Appendicectomie | <input type="checkbox"/> Kystéctomie ovariennes | <input type="checkbox"/> Autres interventions abdominales | |
| | | | |

➤ Histoire menstruelle

- Age de la puberté : <11 ans, 11-13 ans, >13 ans

Le cycle =jours, régulier ☐ irrégulier ☐

➤ Grossesses antérieures : Oui ☐ - L'année..... Non ☐

☐Accouchement prématuré

☐Accouchement à terme

☐Interruption volontaire de grossesse

☐Fausse couche (en précisant si c'était le partenaire actuel).

Autres.....

Motif de l'hystéroscopie :

➤ Infertilité : primaire ☐ secondaire ☐ durée :

➤ Hypertrophie de l'endomètre ☐

➤ Polype ☐

➤ Avant le transfert embryonnaire (FIV) ☐

➤ Métrorragie poste ménopausique ☐

➤ Métrorragie péri-ménopausique ☐

➤ Autre.....

Antécédents de PMA :

- ☐ Induction (stimulation ovarienne)...N°.....
- ☐ IIU : Insémination intra-utérine ...N°...
- ☐ FIV: Fécondation in vitro...N°...
- ☐ ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes...N°....

Antécédents familiaux :

- Infertilité primaire : Oui ☐ Non ☐je ne sais pas ☐
- Infertilité secondaire : Oui ☐ Non ☐je ne sais pas ☐
- SAPL : Oui ☐ Non ☐ je ne sais pas ☐
- Avortements : Oui ☐ Non ☐je ne sais pas ☐
- Pathologie thromboembolique : Oui ☐ Non ☐ je ne sais pas ☐
- Polype Oui ☐ Non ☐je ne sais pas ☐
- Autres ATCD :

Antécédents personnels :**➤ ATCD médicaux :**

| | | | |
|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> avortement spontané (N=) | <input type="checkbox"/> Malformations congénitales | <input type="checkbox"/> SAPL | <input type="checkbox"/> Endométriose |
| <input type="checkbox"/> grossesse arrêté (N=) | <input type="checkbox"/> Troubles de l'ovulation | <input type="checkbox"/> Dysthyroïdie | <input type="checkbox"/> Stérilité idiopathique |
| <input type="checkbox"/> Infections du post-partum ou du post-abortum | <input type="checkbox"/> Polypes | <input type="checkbox"/> SPOK | Infertilité tubaire |
| <input type="checkbox"/> Infections après manipulations endo-utérines | <input type="checkbox"/> Maladies sexuellement transmissibles | <input type="checkbox"/> Maladies inflammatoires pelviennes : salpingites | |
| | | | |

➤ ☐ ATCD chirurgicaux

| | | | |
|--|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hystéroscopie | <input type="checkbox"/> Appendicectomie | <input type="checkbox"/> Plasties tubaires | <input type="checkbox"/> Chirurgie du col : conisation, laser |
| <input type="checkbox"/> Coelioscopie | <input type="checkbox"/> Kystéctomie ovariennes | <input type="checkbox"/> Autres interventions abdominales | |
| | | | |

Bilan biologiques :

- ☐ FSH..... LH..... Prolactine : Estradiol.....
- ☐ AMH..... Progestérone :
- ☐ TSH : T4 : T3 : Hémoglobine (Hb) :
- ☐ anticorps SAPL

Examens génétique :

- ☐ Caryotype :
- ☐ Recherche de microdélétion chez l'homme:.....
- ☐ Teste de fragmentation de l'ADN spermatique:.....

Examens complémentaires :

- ☐ Echographie pelvienne:.....
- ☐ Hystérosalpingographie (examen des trompes et de l'utérus):.....
- ☐ Frottis vaginal:.....

Spermogramme du mari :

Remarques supplémentaires :

Annexe 02

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION/ TEMOIN (FEMME)

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom :

Prénom :

Date/lieu de naissance :

Lieu d'habitat : Urbain ☐ Rural ☐

Etat civil : célibataire ☐ mariée ☐ divorcée ☐ veuve ☐

Enfants : OUI ☐ NON ☐ Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :

Niveau d'étude : analphabète ☐ primaire ☐ moyen ☐ secondaire ☐ supérieur ☐

Profession : active ☐ retraitée ☐ femme au foyer ☐ étudiante ☐

Si active ou retraitée, préciser l'activité principale :

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel : Kg

Taille actuelle : Cm

MODE DE VIE

Consommation du tabac :

Fumeuse : OUI ☐ NON ☐ Si Oui,paquet/j, depuisans

Ancienne fumeuse : OUI ☐ NON ☐ Si Oui,paquet/j, duréeans

Consommatrice du tabac à chiquer : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, fois/j, depuisans

Ancienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, fois/j, duréeans

Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuisans

Au passé : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ...fois/mois, duréeans

Consommation de caféine : OUI ☐ NON ☐ Si Oui, préciser, ...tasse/j

Exposition à certains produits : OUI ☐ NON ☐

Si OUI, préciser : pesticides ☐ herbicides ☐ métaux lourds ☐ produits chimiques ☐

Préciser la durée de l'exposition : ans

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES

Age de la ménarche :ans

Cycle menstruel : régulier ☐ irrégulier ☐

Nb de grossesses normales : ☐ Nb de grossesses arrêtées : ☐ Pas de grossesses : ☐

Nb de fausses couches spontanées : ☐ Prise de contraception ☐ durée ☐

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI ☐ NON ☐

Si Oui, préciser :
.....

Annexe 03

Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire

Chef de laboratoire : Pr BENHIZIA Y

Formulaire de consentement pour étude génétique

Je soussigné(e) : Nom **Prénom**

Certifie avoir été pleinement informé(e) par le :

1. Des raisons et des conditions de l'étude génétique me concernant
 2. Du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus
 3. Que ces études se limiteront à la recherche d'une anomalie génétique dans le cadre de l'infertilité féminine
 4. Que ces études seront réalisées par un laboratoire spécialisé et agréé
 5. Que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant des résultats ainsi que toute information confidentielle me concernant
-
- **Donne mon accord pour l'enregistrement des données médicales nécessaires à ces études**
 - **Accepte que le prélèvement puisse être utilisé pour ces examens.**

Fait à :

Le :

Signature du patient
prélèvement

Nom et signature du responsable de

Cachet du laboratoire

Annexe 04

Méthode d'extraction d'ADN au NaCl

1. préparation des leucocytes

1. Dans un tube Falcon de 50 ml .mettre le sang et compléter à 25ml avec du TE 20 : 5
laisser 10min dans la glace
2. Centrifuger 10 min à 3900g (3800 rpm)
3. Aspirer le surnageant avec la trompe à vide
4. Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une
pastille stérile.
5. Compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 et laisser 10 min dans la glace.
6. Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
7. Aspirer le surnageant avec une trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes
(si on veut s'arrêter à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1.5 ml avec du TE
10 :1 et les conserver à -20° dans le frigo)

2. Extraction de l'ADN

1. Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml
2. Ajouter 3ml de tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10Mm, pH=8.2)
en dilacérant le culot avec une passette stérile
3. Ajouter 200 µl de SDS à 10%
4. Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg /ml
5. Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit
6. Le lendemain .refroidir dans la glace
7. Ajouter 1 mL de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
8. Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines)
9. Centrifuger 15 min à 2500 rpm
10. Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15 mL.ajouter 2 fois son volume
d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 mL) et agiter en retournant le tube
plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme
11. Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote ne se forme pas
12. Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol
à 70%
13. Mettre la pelote dans un tube nunc

3.solubilisation

Ajouter entre 300 et 1000 µl de l'eau distillée stérile selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée. Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

Annexe 05

Préparation des solutions

-TE 20:5 :(Tris 20mM, EDTA 5Mm, pH 7.5)

- Tris : 2.422g /l
- EDTA : 1.86g/l
- Ajuster le pH avec HCL 1N

-TE 10:1 :(Tris 10mM, EDTA 1Mm, pH 7.4)

- Tris : 0.606g
- EDTA : 0.1869g pour 500ml.
- Ajuster le pH avec de l' HCL 1N

-Tampon de lyse : NaCl 400 mM.

- Tris : 10mM
- EDTA : 2mM.
- pH8.2

-TBE 10X:

- Tris 108g.
- Acide borique 55g.
- EDTA 9.3g.
- Qsp H₂O 1L.

Résumé

L'infertilité féminine (IF) se réfère à l'incapacité d'une femme à concevoir un enfant après 12 à 24 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés. Cette condition peut être due à divers facteurs affectant le système reproducteur féminin

Cette étude s'intéresse aux caractéristiques épidémiologiques et cliniques de l'IF dans une population issue de l'Est algérien. L'analyse des données révèle que l'IF touche majoritairement les femmes âgées de 35 à 40 ans, confirmant l'importance du facteur âge comme déterminant majeur de la fertilité. Bien que la majorité des patientes présentent des cycles menstruels réguliers, ce critère clinique ne permet pas à lui seul d'exclure une dysfonction ovulatoire. Par ailleurs, 23 % des femmes issues de mariages consanguins ont rapporté des issues défavorables (fausses couches, mort-nés), soulignant les risques génétiques associés à cette pratique. Concernant l'IMC, une proportion importante de patientes infertiles était en situation de surpoids ou d'obésité, ce qui corrobore le rôle délétère de l'excès pondéral sur la fonction reproductive. De plus, 36 % des patientes avaient des antécédents familiaux d'infertilité, et 50 % d'avortements, suggérant l'influence potentielle de facteurs héréditaires, génétiques ou immunologiques.

Enfin, la tentative de réalisation d'une étude moléculaire s'est heurtée à de nombreuses contraintes matérielles, limitant l'expérimentation à une seule PCR dont les résultats n'ont pas pu être interprétés de façon concluante.

Une étude plus approfondie, incluant un échantillon plus large de patientes ainsi que l'exploration de divers paramètres épidémiologiques supplémentaires d'intérêt diagnostique et thérapeutique, s'avère nécessaire. Par ailleurs, l'analyse de plusieurs polymorphismes génétiques, notamment les variants *C677T* et *A1298C* du gène *MTHFR*, pourrait fournir des résultats plus robustes et significatifs. D'autres pistes méritent également d'être explorées, telles que la recherche de mutations dans le gène *FMR1*, impliqué dans le syndrome de l'X fragile, ainsi que dans les gènes de la zone pellucide (*ZP1*, *ZP2*, *ZP3*, *ZP4*), *BMP15* et *PGRMC1*, tous associés au développement ovarien et à la fonction reproductive. Ces éléments constituent des perspectives prometteuses pour une meilleure compréhension des mécanismes génétiques sous-jacents à l'infertilité féminine.

Mots -clefs : L'infertilité féminine, étiologie *MTHFR.A1298C*

ملخص

يُعرّف العقم عند النساء على أنه عدم القدرة على الحمل بعد مرور 12 إلى 24 شهرًا من الجماع المنتظم غير المحمي. وتنتج هذه الحالة عن عدة عوامل تؤثر على الجهاز التناسلي الأنثوي. وقد مكّنت هذه الدراسة، التي أُجريت على عينة من النساء في منطقة الشرق الجزائري، من إبراز عدد من الخصائص الوبائية والسريية المهمة

أظهرت نتائج الدراسة أن نسبة العقم تزداد لدى النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 35 و40 سنة، مما يؤكد أهمية عامل السن كأحد المحددات الرئيسية للخصوبة

على الرغم من أن أغلب المصابات يتمتعن بدورات شهرية منتظمة، إلا أن هذا المؤشر السريي لا يكفي لاستبعاد وجود اضطرابات في الإباضة. كما أشارت النتائج إلى أن 23% من النساء المنحدرات من زيجات قرابة أبلغن عن نتائج حمل سلبية مثل الإجهاض أو ولادة جنين ميت، مما يسلط الضوء على المخاطر الوراثية المرتبطة بهذا النوع من الزيجات.

وبالإضافة إلى ذلك، كانت نسبة كبيرة من المريضات تعاني من زيادة في مؤشر كتلة الجسم (زيادة الوزن أو السمنة)، وهو ما يعزز الفرضية القائلة بتأثير الوزن الزائد سلبيًا على الوظيفة الإنجابية. كما سجلت 36% من النساء وجود تاريخ عائلي للعقم، و50% أبلغن عن حالات إجهاض، مما يشير إلى احتمال وجود عوامل وراثية أو مناعية أو جينية متداخلة

غير أن محاولة إجراء دراسة جزيئية واجهت عدة صعوبات لوجستية، مما حدّ من تنفيذها على تفاعل بوليميراز ، ولم تكن النتائج قابلة للتفسير بشكل نهائي (PCR) متسلسل واحد

وبناءً عليه، تبرز الحاجة إلى إجراء دراسات أوسع تشمل عددًا أكبر من الحالات، بالإضافة إلى تحليل معايير وبائية و C677T أخرى ذات أهمية تشخيصية وعلاجية. كما يُتوقع أن تساهم دراسة تعدد أشكال الجينات، خاصة الطفرات ، في تقديم نتائج أكثر موثوقية ودقة. وينبغي أيضًا استكشاف مسارات جينية أخرى، MTHFR في جين A1298C ، (ZP1) الهش، وكذلك في جينات المنطقة الشفافة X المرتبط بمتلازمة الكروموسوم FMR1 مثل الطفرات في جين ، لما لها من دور في تطور المبيض والوظيفة التناسلية PGRMC1، و BMP15، وجين (ZP2، ZP3، ZP4)

تشكل هذه العناصر آفاقًا واعدة لفهم أعمق للآليات الجينية الكامنة وراء العقم عند النساء

MTHFR.A1298C ، عقم انثوي ايتيولوجيا "مسببات"

Abstract

Female infertility (FI) is defined as the inability of a woman to conceive after 12 to 24 months of regular, unprotected sexual intercourse. This condition may result from various factors affecting the female reproductive system.

This study focuses on the epidemiological and clinical characteristics of FI in a population from Eastern Algeria. Data analysis reveals that FI predominantly affects women aged between 35 and 40 years, confirming age as a major determinant of fertility. Although the majority of patients had regular menstrual cycles, this clinical feature alone is insufficient to rule out ovulatory dysfunction.

Furthermore, 23% of women from consanguineous marriages reported adverse reproductive outcomes (miscarriages, stillbirths), highlighting the genetic risks associated with consanguinity. Regarding body mass index (BMI), a significant proportion of infertile patients were overweight or obese, supporting the negative impact of excess weight on reproductive function. Additionally, 36% of patients had a family history of infertility, and 50% had a history of miscarriages, suggesting a potential influence of hereditary, genetic, or immunological factors.

Attempts to conduct molecular analysis faced several material constraints, limiting experimentation to a single PCR, the results of which could not be conclusively interpreted. A more in-depth study, involving a larger sample size and exploring additional relevant epidemiological parameters for diagnostic and therapeutic purposes, is warranted.

Moreover, analyzing multiple genetic polymorphisms—particularly the C677T and A1298C variants of the MTHFR gene—could yield more robust and meaningful results. Other promising avenues include investigating mutations in the FMR1 gene, associated with Fragile X syndrome, as well as in ZP1, ZP2, ZP3, and ZP4 (zona pellucida genes), BMP15, and PGRMC1, all implicated in ovarian development and reproductive function. These approaches offer promising perspectives for a better understanding of the genetic mechanisms underlying female infertility.

Feminine infertility , etiology MTHFR.A1298C

| | |
|--|--|
| Année universitaire : 2024-2025 | Présenté par : IKHELEF Meissoune Nour El Yakine MAHMOUD Manar |
| Aspects épidémiologie et perspectives génétiques de l'infertilité féminine : A propos d'une étude transversale | |
| Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire | |
| Résumé <p>L'infertilité féminine (IF) se réfère à l'incapacité d'une femme à concevoir un enfant après 12 à 24 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés. Cette condition peut être due à divers facteurs affectant le système reproducteur féminin</p> <p>Cette étude s'intéresse aux caractéristiques épidémiologiques et cliniques de l'IF dans une population issue de l'Est algérien. L'analyse des données révèle que l'IF touche majoritairement les femmes âgées de 35 à 40 ans, confirmant l'importance du facteur âge comme déterminant majeur de la fertilité. Bien que la majorité des patientes présentent des cycles menstruels réguliers, ce critère clinique ne permet pas à lui seul d'exclure une dysfonction ovulatoire. Par ailleurs, 23 % des femmes issues de mariages consanguins ont rapporté des issues défavorables (fausses couches, mort-nés), soulignant les risques génétiques associés à cette pratique. Concernant l'IMC, une proportion importante de patientes infertiles était en situation de surpoids ou d'obésité, ce qui corrobore le rôle délétère de l'excès pondéral sur la fonction reproductive. De plus, 36 % des patientes avaient des antécédents familiaux d'infertilité, et 50 % d'avortements, suggérant l'influence potentielle de facteurs héréditaires, génétiques ou immunologiques.</p> <p>Enfin, la tentative de réalisation d'une étude moléculaire s'est heurtée à de nombreuses contraintes matérielles, limitant l'expérimentation à une seule PCR dont les résultats n'ont pas pu être interprétés de façon concluante. Une étude plus approfondie, incluant un échantillon plus large de patientes ainsi que l'exploration de divers paramètres épidémiologiques supplémentaires d'intérêt diagnostique et thérapeutique, s'avère nécessaire. Par ailleurs, l'analyse de plusieurs polymorphismes génétiques, notamment les variantes <i>C677T</i> et <i>A1298C</i> du gène <i>MTHFR</i>, pourrait fournir des résultats plus robustes et significatifs. D'autres pistes méritent également d'être explorées, telles que la recherche de mutations dans le gène <i>FMRI</i>, impliqué dans le syndrome de l'X fragile, ainsi que dans les gènes de la zone pellucide (<i>ZP1</i>, <i>ZP2</i>, <i>ZP3</i>, <i>ZP4</i>), <i>BMP15</i> et <i>PGRMC1</i>, tous associés au développement ovarien et à la fonction reproductive. Ces éléments constituent des perspectives prometteuses pour une meilleure compréhension des mécanismes génétiques sous-jacents à l'infertilité féminine.</p> | |
| Mots-clefs : L'infertilité féminine, étiologie, MTHFR, A1298C. | |
| Laboratoires de recherche : laboratoire de recherche de biologie moléculaire et cellulaire Chaab Erssas (UC1). | |
| Président du jury : Dr SEMMAME Ouarda (MCA-UFM Constantine 1). | |

Encadrant : Dr SEDRATI Khadidja (MCA-UFM Constantine 1)

Examineur : Dr BOUDOKHANE Ibtissem Mouna (MCB-UFM Constantine 1).