

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE SAAD DAHLEB – Blida 1



FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département De Biologie

Mémoire de Fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Sciences Biologiques

OPTION : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

« Réceptivité Endométriale et Optimisation des Succès de Transfert Embryonnaires en PMA »

Présenté par :

DAHMANI Soumia AMOURA Roumaïssa

Soutenu le 15/07/2021

Devant le jury :

Président : Dr. BESSAAD M. MCA U Blida-1

Examineur : Dr. GUEDIOURA A. MCB U Blida-1

Promotrice : Dr. BENAZOUZ F. MCB U Blida-1

Année 2020/2021



Remercîment

Tout d'abord, on remercie Dieu de tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons également d'exprimer nos remerciements aux membres de jury :

Dr. BESSAD. Mohamed el amine, merci de nous avoir honoré de présider le jury de notre travail et pour toutes les connaissances que vous avez nous données le long de nos carrières universitaires.

Dr. GUEDEOURA Abdelmoumen, merci d'avoir accepté et pris le temps d'évaluer notre humble travail et de partager votre expertise précieuse avec nous.

Nous remercions notre chère promotrice madame **BENAZOUZ Fella**, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans votre aide et encadrement, merci pour votre patience, soutien et disponibilité durant cette période.



Dédicaces

Aux plus merveilleux parents du monde, **Fatima et Djelloul Dahmani, Maman, Papa**, quoi que je fasse ou dise, je ne pourrai jamais vous remercier, vous avez toujours été là pour me soutenir et vous sacrifier pour moi malgré la fatigue et la maladie, Vous m'avez guidé vers le succès et vous avez fait beaucoup pour y parvenir. Votre présence à mes côtés a toujours été la source de ma force pour affronter les divers obstacles
Ce travail reflète ma gratitude et mon affection.

A ma petite fleur **Wafa**, tu es spécial sœur, j'ai confiance en toi, et je suis sûr que votre avenir sera brillant.

À mon Aîné droit et mon concurrent, **Badreedin**, a toi de jouer maintenant fréro.

À mon petit chevalier, **M. Fares**, a tes bêtises et ta vitalité incroyable, petit frère tu me trouveras toujours avec toi pour te soutenir

A mes deux **grands-mères**, merci pour vos prières et votre amour, que Dieu prolonge tes vies

A l'âme de mon **grand-père**, que dieu lui fasse miséricorde, j'espère que tu es fier de moi.

A mon binôme, **Roumaïssa**, sans toi ce travail n'aurait jamais été possible, merci pour votre dévouement, persévérance et votre patience.

Aux amitiés les plus pures, **Mr. V et Mme Houria**, merci pour vos encouragements, je vous aime tous les deux du fond du cœur.

À chaque cœur qui m'a vraiment aimé, à tous ceux qui ont attendu mon succès pour se réjouir avec moi, à chaque prière et sourire, et surtout à tous ceux qui me détestent.

Je vous dédie mon travail et le fruit de mon assiduité, je vous dédie ma réussite et la clôture d'une carrière éducative de 17 ans.

Soumia

Dédicaces

A mon cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir, m'encourager.

Tu es toujours sacrifié pour me voir réussir,

J'espère que tu trouveras ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

A ma chère mère

Quoi que je fasse ou que dis, je ne serai point te remercier comme il se doit.

Tu as enduré beaucoup de peine pour mon bien-être et à ma réussite

Et grâce à ta prière, je suis arrivé là où ce stade.

Et Que dieu te procure bonne santé et longue vie.

A mes sœurs **Akila** et **Hafsa** et mes frères **Amine** et **Salim**,

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager

Et soutenir tout au long de mes études. Puisse dieu vous donné santé

Bonheur courage et surtout réussite, je vous aime.

A tout ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A tous mes amies qui je peux compter et qui m'ont toujours encouragé, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et plus de succès.

A mon binôme **Soumia** et à tous ceux qui ont contribué

De près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Roumaissa

Résumé

L'échec d'implantation est considéré parmi les causes principales qui limitent le succès des techniques de la procréation médicalement assistée. Ce qui a longtemps été expliqué par un phénomène de réceptivité endométriale anormale. Le but de notre analyse articles est de pouvoir identifier les marqueurs de la réceptivité endométriale par rapport à la compréhension de différentes approches morphologiques conventionnelle et innovantes, afin d'identifier les facteurs endométriale qui contribuent à l'amélioration et la réussite de l'implantation et prouver l'importance de la réalisation d'un bilan de la réceptivité endométriale qui englobe toutes les autres approches avant d'engager dans un traitement de PMA. Dans ce sens on a réalisé une étude analytique et synthétique de 30 articles qui traitent les cinq principales approches dans le cadre de la réceptivité endométriale, ces articles ont utilisé des méthodes telles que l'échographie endovaginale, biopsies, immunohistochimie, puces d'ADN, ERA tests et le Win test. Nous avons trouvé l'existence d'une bonne corrélation entre l'EE optimale et la présence des pinopodes, un profil immunitaire de faible cytotoxicité, des modifications spécifiques dans l'expression des gènes telle que la surexpression de Ostéopontine SPP1 et IL15 avec l'interaction des plusieurs cytokines, chimokines et voies de signalisations, il y'a une aussi une complémentarité entre l'expression de profil génétique et l'expression des protéines, où Annexine A4, Annexine A2 (ANXA2) et Stathmine 1 (STMN1) sont considérées comme les protéines les plus remarquées au moment de la réceptivité endométriale. L'ensemble de tous ces facteurs peut donner une idée plus précise sur l'évaluation de cette réceptivité endométriale.

Mots clés

EE Epissure de l'endomètre - PMA - Pinopode – Profil Immunitaire - Proteome - Réceptivité Endométriale – Transcriptome.

Abstract

Implantation failure is considered among the main causes that limit the success of medically assisted reproduction techniques, which has long been explained by a phenomenon of abnormal endometrial receptivity. The aim of our analysis of articles is to be able to identify markers of endometrial receptivity in relation to the understanding of different conventional and innovative morphological approaches, in order to identify the endometrial factors which contribute to the improvement and the success of the implantation and to prove the importance of the achievement of an endometrial receptivity assessment which encompasses all other approaches before committing to ART treatment. In this study, an analytical and synthetic study was carried out of 30 articles which deal with the five main approaches in the context of endometrial receptivity, these articles used methods such as endovaginal ultrasound, biopsies, immunohistochemistry, DNA chips, ERA tests and the Win test. We found the existence of a good correlation between the optimal EE and the presence of pinopods, an immune profile of low cytotoxicity, specific changes in gene expression such as overexpression of Osteopontin SPP1 and IL15 with the interaction of several cytokines, chemokines and signaling pathways, there is also a complementarity between the expression of genetic profile and the expression of proteins, where Annexin A4, Annexin A2 (ANXA2) and Stathmine 1 (STMN1) are considered to be the most noted proteins at the time of endometrial receptivity. All of these factors together can give a better idea of how to assess this endometrial receptivity.

Key words

EE Endometrial splitting - PMA - Pinipod - Immune profile - Proteome - Endometrial receptivity - Transcriptome.

ملخص

يعتبر فشل الزرع من بين الأسباب الرئيسية التي تحد من نجاح تقنيات الإنجاب بمساعدة طبية، والتي تم تفسيرها منذ فترة تقبل بطانة الرحم غير الطبيعية. والهدف من تحليلنا للمقالات هو أن نكون قادرين على تحديد علامات تقبل طويلة بظاهرة بفهم الأساليب المورفولوجية التقليدية والمبتكرة المختلفة ، من أجل تحديد عوامل بطانة الرحم بطانة الرحم فيما يتعلق وإثبات أهمية تحقيق تقييم تقبل بطانة الرحم الذي يشمل جميع الأساليب الأخرى قبل التي تساهم في تحسين ونجاح الغرس هذه الدراسة ، تم إجراء دراسة تحليلية وتركيبية من 30 مقالاً تتناول الالتزام للعلاج بمضادات الفيروسات القهقرية. في المناهج الخمسة الرئيسية في سياق تقبل بطانة الرحم ، وق استخدمت هذه المقالات طرقاً مثل الموجات فوق الصوتية داخل المهبل ، والخزعات ، والكيمياء ERA /WIN-TEST وورقات الحمض النووي ، واختبارات لقد وجدنا وجود علاقة جيدة عن الجينات Osteopontine SPP1 /IL15 والتعديلات المحددة في التعبير ، المظهر المناعي للسمية الخلوية المنخفضة الجيني والتعبير عن A4، مثل الإفراط في التعبير عن و مسارات الإشارات ، هناك أيضاً تكامل بين التعبير عن المظهر البروتينات ، حيث يُعتبر أنكسين تفاعل العديد من السيتوكينات و الكيموكينات مع. من أكثر البروتينات شهرة في وقت تقبل و أنكسين (ANXA2) بطانة الرحم . كل هذه العوامل مجتمع يمكن أن تعطي فكرة أكثر دقة عن تقييم قابلية بطانة الرحم. بين، EE و Pinopods.

الكلمات الدالة

الملف المناعي - البروتينوم - قابلية بطانة الرحم - الترنسكريبتيوم - Pinipod - PMA - انقسام بطانة الرحم EE

Liste de figure

Figure 1. Structure histologique de l'endomètre [4].....	4
Figure 2. Phases de cycle endométriale [7].	7
Figure 3. Coupe histologique de l'endomètre au cours de phase proliférative coloré par Hématoxyline-Eosine (HPS x 320) [3].....	8
Figure 4. Coupe histologique de l'endomètre au cours de phase sécrétoire coloré par Hématoxyline-Eosine (HPS x 240) [3].	9
Figure 5. Grandes étapes de l'implantation embryonnaire [28].	12
Figure 6 : Modèle d'expression de HOXA10 dans l'endomètre humain tout au long du cycle menstruel.	21

Liste de tableaux

Tableau I: Matériels et méthodes	28
Tableau II: Etude synthétique de l'approche d'imagerie médical « épaisseur de l'endomètre».....	36
Tableau III: Etude synthétique de l'approche morphométrique « Pinopodes »	39
Tableau IV: Etude synthétique de l'analyse immunologique « cellule naturel killer utérine »	42
Tableau V: Etude synthétique de l'approche transcriptomique.....	43
Tableau VI: Etude synthétique de l'approche protéomique.....	48

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ANG: Angiopoïétine .

ARN: Acide ribonucléique.

CD : cluster de différenciation.

CHMP1A: Protéine 1A modifiant la chromatine.

CN : cycle naturel.

COX-2 : cyclo-oxygénase 2.

COS : cycle ovarien stimulé.

CSE : cellules stromales endométrial.

CSF : facteur de stimulation des colonies.

EE : épaisseur de l'endomètre.

EP : ectopique.

EGF : facteur de croissance épithélial.

ERA : endometrial Receptivity Array.

ENOSF1: Enolase membre de la superfamille 1.

FIV: Fécondation In Vitro.

FOXP3: forkhead box P3.

FSH: Hormone folliculo-stimulante.

HB-EGF : facteur de croissance Heparin-binding EGF like.

hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine.

HLA : antigènes des leucocytes humains.

HOXA10: homeobox A10.

IGFBP: insulin like growth factor binding protein.

IL : interleukine.

ICSI : micro-injection intra cytoplasmique de spermatozoïde.

IMCI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés.

IMC : indice de masse corporelle.

LIRB1 : Récepteur leucocytaire de type immunoglobuline.

MEC : matrice extracellulaire.

MMP : métalloprotéinases matricielles.

MSX1: msh homeobox 1.

MUC: Mucin.

NK: natural killer.

NNMT: nicotinamide N-methyltransferase.

NME2 : les cellules non métastatiques 2.

NLF2: Nuclearlocalized factor 2.

OPN: ostéopontine.

OPTN: optineurine .

PAF : facteur d'activation des plaquettes.

PG : prostaglandine.

PGRMC1 :progesterone receptor membrane component 1.

PLGF : facteur de croissance placentaire.

PLOD3 : procollagène-lysine.

PMA : Procréation Médicalement Assistée.

PSAP : Prosaposine.

SERPING1 : inhibiteur de la serpine peptidase.

SIBLING: Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoproteins.

SPP1 : secreted phosphoprotein 1.

STC1: stanniocalcin 1.

SRSF6 : Facteur d'épissage riche en sérine/arginine 6.

TEC : Transfer d'embryon congelé.

THS : Traitement hormonal substitutif.

TAGLN : transgelin 2.

TIMP : inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases.

Treg : cellules T régulatrices.

WNT5A : MMTV de type sans ailes.

YWHAB : la tyrosine 3-monooxygénase.

Sommaire

INRODUCTION	1
Chapitre I:Synthèse biobibliographique	
I. Endomètre	4
1. Structure de l'endomètre.....	4
2. Compartiments de l'endomètre.....	5
a. Compartiment épithéliale	5
b. Compartiment stromales.....	5
3. Endomètre et hormones stéroïdiennes	6
4. Cycle endométriale	6
a. Phase proliférative	7
b. La phase sécrétoire	8
c. Phase menstruelle	9
5. Différenciations de l'endomètre	9
a. Modifications morphologiques et fonctionnelle de l'épithélium	10
b. La décidualisation.....	10
c. Profil immunitaire.....	11
d. Mécanisme de remodelage et de dégradation de la MEC endométriale.....	11
II. Implantation embryonnaire	11
1. Phases de l'implantation	12
a. Apposition	12
b. Adhésion.....	13
c. Invasion	13
2. Signaux embryonnaires.....	13
3. Réponse immunitaire à l'implantation.....	14
III. Réceptivité endométriale	14
1. Approches morphologiques conventionnelles	14
a. Approche d'imagerie médicale.....	14
b. Approche morphométrique.....	15
2. Approches innovantes	16
a. Analyse immunologique.....	16
b. Technologies Omics	17
1. Transcriptome	17

2. Protéome	21
3. Tests diagnostiques de la réceptivité endométriale.....	23
a. win teste	23
b. Endometrial receptivity array (ERA).....	24
IV. Assistance médicale à la procréation « PMA ».....	24
1. Insémination Artificielle.....	24
2. FIV « fécondation in vitro ».....	24
3. ICSI (micro-injection intra cytoplasmique de spermatozoïde)	25
4. IMSI (Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés)	25
5. Le Déroulement de FIV et ICSI se fait en 5 étapes :	25
a. Recueil des ovocytes :	25
b. Recueil et préparation du sperme :	25
c. Mise en fécondation ou micro-injection	26
d. Transfert embryonnaire.....	26

CHAPITRE II: Matériels et méthode

CHAPITRE III: Etude analytique est synthétique (analyse d'articles)

I. Etude Synthétique	36
II. Etude analytique	54
Conclusion et perspectives	61
Référence.....	63

Introduction

Introduction

Malgré de nombreuses avancées en aide médicale à la procréation (AMP), seuls 10 à 15 % des embryons replacés donnent naissance à un enfant. Une partie des échecs est directement imputable à l'embryon lui-même, mais le facteur limitant majoritaire est l'échec d'implantation souvent associé à des désynchronisations de dialogue entre le tissu embryonnaire et le tissu maternel [30]. De larges zones d'ombre persistent sur la compréhension du processus implantatoire en lui-même, facteur majeur du succès de la grossesse. L'implantation de l'embryon humain est un processus biologique complexe qui nécessite un endomètre réceptif, un embryon compétent au stade blastocyste et un dialogue synchronisé entre les tissus embryonnaires et maternels. D'un point de vue théorique, l'endomètre est réceptif, c'est-à-dire prêt à recevoir un embryon pendant une petite période estimée d'une durée d'environ 4 jours, située pendant la mi-phase sécrétoire du cycle menstruel du jour 20 au jour 24 appelée « fenêtré théorique d'implantation » [52].

L'obtention d'une image cohésive des mécanismes biologiques et des sentiers signalétiques permettant l'acquisition du phénotype de la réceptivité endométriale et encore loin d'être maîtrisé. Dans le domaine de la fertilité, plusieurs approches ont été développées pour une évaluation critique et précise de cette réceptivité endométriale, Cette dernière peut se faire par des approches conventionnelles comme une datation histologique ou par une évaluation morphologique de l'endomètre par écho-doppler. Ces techniques, si elles peuvent évaluer un endomètre avec un très mauvais pronostic implantatoire, sont assez peu efficaces pour apprécier, de façon pertinente, la réceptivité endométriale. Depuis quelques années, les nouvelles techniques ("OMICS") d'exploration comme la génomique, la transcriptomique, ou la protéomique permettent d'avoir une approche beaucoup plus sensible et spécifique de la réceptivité endométriale [12].

A travers toute cette panoplie d'approches comment peut-on mettre en place des tests considérés comme étant des biomarqueurs d'intérêts dans l'appréciation de la réceptivité endométriale ?

Est-ce que toutes les patientes montrent un endomètre réceptif au même moment du cycle menstruel ?

A travers ces nombreuses questions qui restaient sans réponses nous avons décidé de creuser dans les données de la littérature fondées sur un ensemble de travaux scientifiques publiés et exposés dans le domaine de la pathologie de la reproduction et plus précisément dans la réceptivité endométriale qui représente une barrière limitant du taux de réussite de toutes techniques de PMA lors des transferts embryonnaires .

Introduction

Notre investigation a été effectuée par une analyse de 30 articles basée en une étude synthétique et analytique ainsi qu'une partie bibliographique exposant différents chapitres de cette anomalie de la grossesse principalement des acteurs cellulaires et moléculaires de qui gouvernent la fenêtre d'implantation endométriale.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I. Endomètre

Pendant l'activité génitale de la femme, l'endomètre subit des variations morphologiques et fonctionnelles cycliques qui constituent le cycle endométrial, elles ont pour but de préparer la muqueuse à l'implantation de l'ovule fécondé et au développement intra-utérin de l'embryon.

1. Structure de l'endomètre

L'endomètre humain est la couche de muqueuse interne qui tapisse la cavité utérine jusqu'à l'isthme de l'utérus, où il devient continu avec la muqueuse du canal cervical du col utérin. Il provient des canaux müllériens pendant la vie embryonnaire [1].

Il est un organe glandulaire constitué d'un épithélium cylindrique simple, appelé l'épithélium luminal, sa lame basale repose sur un épais stroma de tissu conjonctif présentant des invaginations formées par de nombreuses glandes tubuleuses simples, l'épithélium glandulaire [3].

Il se divise structurellement et fonctionnellement en deux couches (figure 1) :

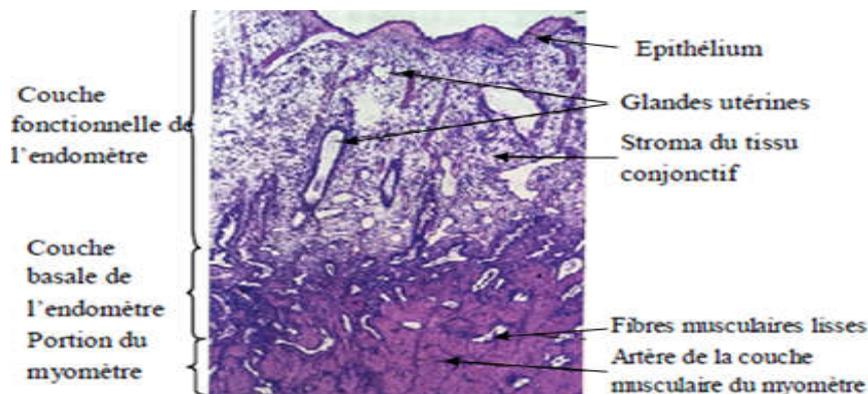


Figure 1. Structure histologique de l'endomètre [4].

La couche fonctionnelle : comprend les deux tiers supérieurs, elle subit une dégénérescence et une prolifération cycliques en réponse aux hormones ovariennes et qui est destinée à atteindre une maturité adéquate pour l'implantation de l'embryon. Elle se détache pendant les menstruations. Elle se divise en deux couches : la couche compacte (*stratum compactum*) est une fine couche superficielle, la plus proche de la cavité utérine et contient les cellules de la muqueuse. La couche spongieuse (*stratum spongiosum*) est la partie la plus profonde de la couche fonctionnelle composée des parties principales des glandes utérines et des vaisseaux sanguins qui les accompagnent.

La couche basale : c'est la couche inférieure contient la région basale des glandes utérines, un stroma dense et des cellules stromales plus grandes que dans la couche compacte, des restes de gros vaisseaux sanguins. Elle sert de compartiment germinale pour la génération de nouveaux fonctionnels chaque mois [1].

2. Compartiments de l'endomètre

a. Compartiment épithéliale

Cette couche est interconnectée avec des régions spécialisées de la membrane plasmique contenant des jonctions cellulaires et se divise en épithélium luminal et en épithélium glandulaire immergé dans le compartiment stromale. Il couvre la surface de l'endomètre, fonctionnant comme une barrière primaire de défense contre les infections, et servant de surface pour la fixation du blastocyste pendant le processus d'implantation [1]. Il contient à la fois des cellules ciliées et non ciliées. Le nombre des premières augmente pendant la phase de prolifération. La morphologie de la membrane cellulaire apicale des cellules non ciliées se modifie pendant la phase de sécrétion [2].

Les cellules épithéliales glandulaires sont constituées d'une seule couche de cellules cylindriques de morphologie varie selon les différentes phases du cycle menstruel. Elles sécrètent des glycoprotéines, du glycogène et des cytokines et expriment des molécules d'adhésion cellulaire pendant la phase sécrétoire.

b. Compartiment stromales

Le stroma de tissu conjonctif est formé de la matrice extracellulaire (MEC) et de cellules, comprenant principalement des cellules du système immunitaire: macrophages, leucocytes soit les lymphocytes naturelles tueuses utérines (uNK, uterin natural killer), lymphocytes T et un peu de lymphocytes B et grands lymphocytes granuleux, et finalement de cellules stromales de type fibroblaste [2].

Elles produisent des métalloprotéinases matricielles (MMP), des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et de nombreuses autres cytokines qui participent à l'angiogenèse et au recrutement de médiateurs inflammatoires, des médiateurs de l'excrétion endométriale pendant la phase menstruelle [3].

3. Endomètre et hormones stéroïdiennes

Les modifications morphologiques et physiologiques de l'endomètre se produisent sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone sécrétée par l'ovaire de manière cyclique. L'œstrogène, sécrété principalement durant la phase proliférative de l'endomètre permet la prolifération cellulaire de la couche basale et ainsi la construction de la couche fonctionnelle qui fait face à la lumière utérine [5]. Par la suite, la progestérone, en combinaison avec l'œstrogène, intervient dans la sécrétoire et permet la préparation de l'endomètre à l'implantation d'un ovule fécondé dans la couche fonctionnelle, par la croissance et l'enroulement des glandes utérines, l'augmentation de liquide dans les tissus, la vascularisation et l'épaississement de l'endomètre [3].

Cette influence se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines présentes dans le noyau des cellules endométriales et ont une affinité spécifique pour les œstrogènes et la progestérone [6].

4. Cycle endométriale

Au cours de cycle menstruel, l'endomètre va connaître des modifications physiologique et histologique sous l'influence des hormones ovarienne dans sa couche fonctionnelle, dans le but d'éliminer périodiquement cette couche qui régresse, rétrécit et se nécrose à la fin de chaque cycle et créer un environnement adapté à la nidation de l'embryon.

Le cycle de l'endomètre et ovarien sont superposables et se déroulent en trois phases principales (figure 2) : la phase proliférative ou folliculaire, la phase sécrétoire ou lutéal et la phase menstruelle.

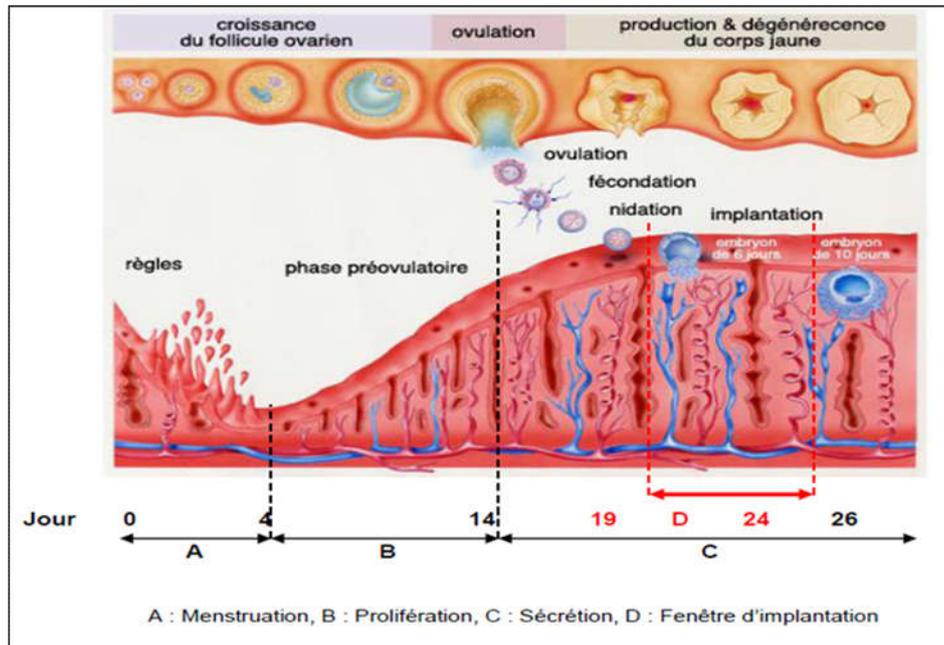


Figure 2. Phases de cycle endométriale [7].

a. Phase proliférative

La phase folliculaire implique une prolifération des couches stromales et glandulaires de l'endomètre, accompagnée d'une angiogenèse [8]. Elle est sous l'influence de l'œstrogène [9]. La phase proliférative précoce (jours 4-7) est caractérisée par la présence de glandes étroites, d'un épithélium de surface mince et d'un stroma compact. Les cellules stromales sont peu différenciées et de taille égale [10]. Les artérioles spiralées sont peu développées [10].

Au milieu de la phase proliférative (jours 8-10), les glandes endométriales sont plus longues et présentent de légères tortuosité [11]. Les cellules épithéliales glandulaires sont de hautes cellules cylindriques et contiennent des noyaux ovales légèrement élargis (figure 3). L'épithélium de surface a augmenté en hauteur et est maintenant bas colonnaire [10].



Figure 3. Coupe histologique de l'endomètre au cours de phase proliférative coloré par Hématoxyline-Eosine (HPS x 320) [3].

La phase proliférative tardive (jours 11-13), les glandes présentent une tortuosité marquée, avec des lumières plus larges. Les cellules de la glande sont hautes et colonnaires [11]. Les cellules stromales sont encore plus grandes et contiennent des quantités accrues d'ADN et d'ARN. Les mitoses stromales sont fréquentes. Les cellules sont encore de taille uniforme et sans signe de différenciation [10].

b. La phase sécrétoire

Une fois que l'ovulation se produit, en plus des œstrogènes, l'ovaire produit également de la progestérone. Cela change le schéma prolifératif de l'endomètre en un schéma sécrétoire [9]. Au début de la phase sécrétoire, les glandes grossissent et présentent des quantités modérées de cytoplasme clair et bien défini [9]. Les cellules épithéliales sont cylindriques, souvent claires, avant que n'apparaissent, au pôle basal de la cellule, des vacuoles infranucléaires contenant du glycogène. Le chorion cytogène commence à se densifier en surface et reste lâche et œdémateux en profondeur [3]. Pendant la phase mi-sécrétoire, l'endomètre atteint son épaisseur maximale. Les glandes sont nettement sinueuses, contournées. Leurs cellules, à noyau basal, ont un cytoplasme encombré de glycogène, initialement localisé au pôle basal puis supranucléaire. Le chorion cytogène devient plus lâche en surface, très œdémateux [3]. L'œdème stromale s'accompagne de l'apparition de pinopodes, protrusions épithéliales, au niveau des cellules épithéliales sous influence de la sécrétion de progestérone (figure 4) [12].



Figure 4. Coupe histologique de l'endomètre au cours de phase sécrétoire coloré par Hématoxyline-Eosine (HPS x 240) [3].

La phase sécrétoire tardive est caractérisée par la régression et l'involution glandulaire. Les cellules épithéliales diminuent de hauteur, la quantité de produit sécrétoire dans la lumière de la glande reste abondante. L'œdème est moins marqué et la réaction prédéciduelle a commencé autour des vaisseaux sanguins. La réaction stromale prédéciduelle est principalement confinée à la région périvasculaire [2].

c. Phase menstruelle

Si la fécondation ne se produit pas, le corps jaune dégénère et arrête son activité de sécrétion. Un à deux jours avant le début des règles, une chute des taux plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone peut entraîner vasoconstriction intense. Les MMP sont capables de dégrader la matrice extracellulaire et la membrane basale [13]. Les cellules déciduales acquièrent une activité phagocytaire et digèrent le collagène extracellulaire. Nécrose du tissu endométriale, à l'exception d'une fine couche profonde. Par conséquent, sous le contrôle de l'œstrogène, une nouvelle période de prolifération peut être déclenchée à nouveau [14].

5. Différenciations de l'endomètre

Pendant une très courte période au cours de la phase sécrétoire moyenne (jour 19-jour 24 de cycle) que l'endomètre est réceptif [11]. Cette période appelé la fenêtre d'implantation. Au cours de cette période, l'endomètre se prépare à l'implantation de blastocyste en subissant des transformations morphologiques et fonctionnelles [15].

a. Modifications morphologiques et fonctionnelle de l'épithélium

Pendant la fenêtre d'implantation, la membrane apicale de certaines cellules épithéliales développe des projections apicales nommées pinopodes. Ces dernières se développent entre j19 et j21 du cycle sous l'influence de la progestérone. Ces pinopodes sont des structures dynamiques de morphologie variable, mesure environ 6 μm . Cependant, la fonction de ces structures dans le processus d'implantation n'est pas définie fonctionnelles [15]. Les pinopodes absorbent activement le liquide utérin, expriment des chimiokines et des molécules d'adhésion cellulaire qui pourraient attirer le blastocyste vers l'épithélium luminal et faciliter le processus d'adhésion [16].

La surface épithéliale est recouverte d'un glycocalyx protecteur, composé de molécules glycosylées complexes, dont la composition change au cours du cycle. L'un des composants du glycocalyx est la mucine associée aux cellules, MUC1. Elles offrent une résistance aux actions enzymatiques et empêchent l'adhésion cellule-cellule et cellule-MEC. Les dépôts intracellulaires de MUC1 s'accumulent dans la phase sécrétoire précoce et ils sont ensuite libérés dans la cavité utérine [11].

b. Décidualisation

La décidualisation se produit en dessous de la couche de cellules épithéliales, au niveau du stroma. Sous l'effet de la progestérone, les cellules stromales endométriales (CSE) qui se différencient en cellules déciduales. D'une part, au niveau morphologique, les CSE passent d'une forme fibroblastique allongée à une forme plus large et plus ronde. Ces cellules se remplissent de glycogène et expriment des marqueurs typiques de la décidualisation, tel que la prolactine, IGFBP-1 (insulin like growth factor binding protein-1) et la connexine 43 [18]. D'autre part, au niveau physiologique, les cellules expriment de nouvelles protéines nécessaires pour assumer leur fonction : elles sécrètent des facteurs de croissance, cytokines et protéases, des régulateurs importants de la réponse immunologique, de la vascularisation et de la régulation de l'implantation embryonnaire [19]. La décidualisation des cellules endométriales permet de créer une MEC riche en laminine, héparanes, protéoglycanes et collagène IV, indispensable au processus d'implantation [20].

c. Profil immunitaire

L'endomètre contient des agrégats de cellules leucocytaires situées dans sa couche basale. Ces cellules comprennent des éosinophiles, des macrophages, des neutrophiles, les cellules uNK, les cellules dendritiques, les cellules T, les cellules B et les mastocytes [137, 138]. Au cours de la phase sécrétoire, le nombre de cellules T et de macrophages varie très peu avec cependant une augmentation des macrophages en fin de cycle. En revanche, le nombre de cellules NK augmente considérablement au moment de l'ovulation et tout au long de la phase sécrétoire [22]. Ces cellules NK de l'endomètre sont les acteurs majeurs du processus de décidualisation qui s'initie avant l'implantation de l'embryon [23], et ont aussi un rôle clé dans le processus des menstruations.

d. Mécanisme de remodelage et de dégradation de la MEC endométriale

Le remodelage tissulaire de l'endomètre ainsi que l'invasion du trophoblaste sont associés à la dégradation et au remodelage des composants de la MEC. La dégradation de la MEC est initiée par deux groupes de protéases, soit les MMPs et le plasminogène [24]. Ils catalysent l'hydrolyse des composants de la MEC, tel que le collagène, l'élastine, la laminine et la fibronectine [25]. L'enzyme plasmine est impliquée dans la prolifération des tissus, l'adhésion cellulaire et régule l'activation de facteurs de croissance, ainsi que des MMPs [27]. Elle peut dégrader directement ou indirectement, par l'activation de MMPs, tous les composants de la MEC. L'expression des MMPs est sous le contrôle de la progestérone. Les MMPs sont des enzymes sécrétées sous formes inactives et sont activées par la plasmine ou d'autres MMPs. Les MMPs sont inhibés par TIMPs [24]. La balance MMPs/TIMPs est cruciale lors de l'implantation, particulièrement au niveau de la régulation de l'invasion.

II. Implantation embryonnaire

Après la fécondation de l'ovule, une implantation réussie exige qu'un blastocyste viable communique efficacement avec un endomètre réceptif, qui peut soutenir l'embryon en croissance jusqu'à ce que le placenta soit capable de fournir une nutrition adéquate [8]. Cette communication résulte une série d'évènements qui permet la réussite de l'implantation embryonnaire.

1. Phases de l'implantation

Lors de développement embryonnaire, l'embryon migre dans la trompe de Fallope vers l'utérus. L'embryon atteint la cavité utérine environ 4 jours après sa fécondation. Le blastocyste libre dans la cavité utérine peut alors débuter son implantation.

On peut distinguer 3 étapes dans l'implantation (figure 5): l'apposition du blastocyste à la muqueuse utérine, l'adhésion du blastocyste à l'endomètre puis l'invasion du trophoblaste et enfouissement. [7]

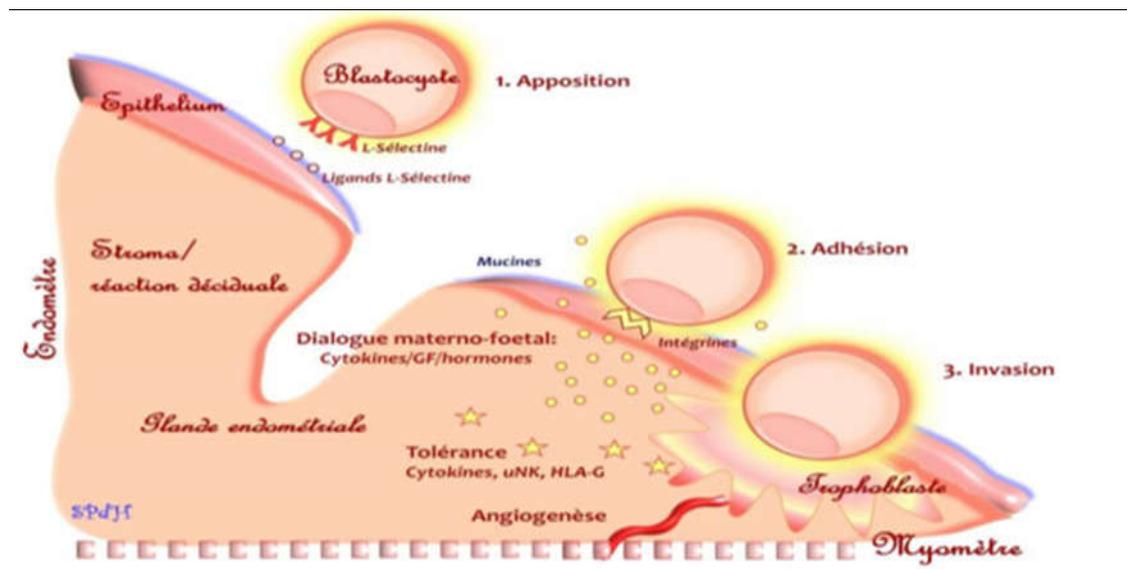


Figure 5. Grandes étapes de l'implantation embryonnaire [28].

a. Apposition

Cette phase se fait d'une manière orientée, c'est-à-dire que la masse cellulaire interne du blastocyste est la plus proche possible de la muqueuse utérine. Durant cette phase, des véritables contacts dynamiques ont lieu entre le blastocyste et l'endomètre via des molécules d'adhésion et des récepteurs comme l'IL-1 et MUC-1. L'épithélium est recouvert sur toute sa surface épithéliale de glycocalyx, expliquant en partie sa nature non adhésive. Au niveau du site d'implantation, une diminution de l'expression des mucines (principalement de MUC-1) à la surface des cellules épithéliales endométriales est observée et serait impliquée dans le positionnement du blastocyste [24].

En parallèle, le début de développement des pinopodes, qui pourraient faciliter l'attraction du blastocyste vers l'endomètre ainsi que promouvoir sa survie via la libération de vésicules sécrétoires contenant des nutriments [15].

b. Adhésion

Après la phase d'apposition vient la phase d'adhésion, durant laquelle l'embryon et l'endomètre ont des contacts plus précis via des molécules d'adhésion. Le trophoblaste se sépare en deux types cellulaires distincts : le syncytiotrophoblaste et le cytotrophoblaste. Le premier forme la couche extérieure des futures annexes embryonnaires qui est en contact avec les cellules épithéliales de l'endomètre et la lumière de la cavité utérine. Il provient de la fusion de cellules du cytotrophoblaste mononuclées. Le cytotrophoblaste forme une couche interne qui est en contact avec la masse cellulaire interne et le blastocœle. Le syncytiotrophoblaste sécrète des enzymes lytiques et des facteurs déclenchant l'apoptose des cellules épithéliales de l'endomètre pour permettre l'invasion de l'embryon [31].

c. Invasion

L'invasion du blastocyste dans l'endomètre commence par la liaison des cellules du syncytiotrophoblaste aux constituants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire de l'endomètre via les intégrines. Le trophoblaste envahit ensuite le stroma conjonctif sous-épithélial suite à une décomposition des composants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, décomposition liée à l'activation de métalloprotéases. L'endomètre joue donc un rôle important par l'expression de protéines d'ancrage et par sa modification en décidue lors de l'implantation. La placentation débute après l'enfouissement total de l'embryon au sein de l'endomètre et le placenta se forme suite à l'apparition de villosités dans le trophoblaste [31].

2. Signaux embryonnaires

Dès l'éclosion de l'embryon, il sécrète des molécules qui agissent sur l'activité ovarienne, la motilité tubaire et l'endomètre (hCG). Avec la compaction de la morula on voit s'exprimer des récepteurs du facteur de stimulation des colonies (CSF), du facteur de croissance épithélial (EGF), du LIF et de l'E-cadhérine. L'embryon produit également à ce stade l'interleukine 1 (IL1) qui jouerait un rôle clé dans l'orientation de l'embryon vers la muqueuse utérine, ainsi que le facteur d'activation des plaquettes (PAF). IL1 dont les récepteurs sont localisés sur les cellules épithéliales de l'endomètre pendant la phase lutéale, serait nécessaire pour produire le LIF dans l'utérus. Au cours de la phase pré-implantatoire l'épaisseur des glycoprotéines de surface (glycocalyx) favorisant l'implantation [7].

Les cellules trophoblastiques sécrètent des enzymes à activité protéolytique agissant sur la MEC, la rendant plus perméable à son invasion. Après la destruction de la membrane basale le trophoblaste envahit le tissu conjonctif utérin décidualisé. Les cellules du trophoblaste expriment certaines intégrines (molécules d'adhérence cellulaire). Les intégrines formées par les chaînes $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha 1\beta 1$ sont exprimées par les cellules superficielles et interagissent avec la muqueuse. Il est donc évident que la modulation de récepteurs va déterminer les propriétés invasives du trophoblaste. L'invasion trophoblastique et la dégradation de la MEC sont contrôlées par des facteurs endométriaux, ces facteurs agissant sur un mode autocrine et paracrine pour inhiber ou faciliter le degré d'invasion trophoblastique [7].

3. Réponse immunitaire à l'implantation

Une réaction inflammatoire aigue caractérise la première phase de l'implantation embryonnaire, un dialogue immunotrophique se produit. Le recrutement des cellules immunes installe un environnement de tolérance immunitaire local et programmé qui permet à l'embryon de ne pas être rejeté par le tissu maternel [32]. Lors de l'implantation de l'embryon, un affût de cellules uNK et de macrophages se produit, ces cellules attirent et favorisent l'invasion du blastocyste [33]. Les uNK produisent des cytokines telles que le VEGF, le facteur de croissance placentaire (PLGF) et l'angiopoïétine-2 (ANG-2) [33].

VEGF et PLGF sont des glycoprotéines membres jouant un rôle crucial dans l'angiogenèse, processus indispensable à l'acquisition du phénotype de la réceptivité endométriale et donc, à l'implantation [33]. Ainsi le processus d'implantation débute par une déstabilisation inflammatoire transitoire suivie par l'établissement d'un environnement cytokinique tolérogène [32].

III. Réceptivité endométriale

1. Approches morphologiques conventionnelles

a. Approche d'imagerie médicale

La réceptivité de l'endomètre et la qualité de l'embryon sont les deux facteurs clés du succès de la PMA. Pour mener à bien une grossesse, l'embryon doit s'implanter et établir une connexion avec la circulation maternelle. Ce processus nécessite que l'endomètre soit réceptif [36]. L'évaluation de la réceptivité endométriale par imagerie est une approche non invasive qui repose sur la réalisation d'une échographie endovaginale permettant d'apprécier certaines caractéristiques morphologiques ou fonctionnelles de l'endomètre [30].

Il a été suggéré que les marqueurs échographiques tels que l'épaisseur de l'endomètre (EE), le motif endométrial et les indices des flux sanguins endométriaux et sous-endométriaux mesurés par le Doppler puissance tridimensionnel peuvent être utilisés pour prédire le résultat d'un traitement de PMA. L'EE peut être utilisée comme un marqueur de substitution de la réceptivité et un endomètre mince est associé à des taux de réussite de PMA plus faibles [36].

Certains auteurs n'ont rapporté aucune association entre l'EE et le taux de grossesse chez les patientes subissant une FIV, tandis que d'autres ont démontré un taux de grossesse plus élevé lorsque l'épaisseur optimale de l'endomètre. Il semble y avoir un certain consensus sur le fait que les taux d'implantation sont faibles si l'EE T est inférieure à 7 mm au moment du transfert de l'embryon, mais l'incidence globale de cette constatation est faible [37].

Actuellement, les échecs des traitements de PMA surtout liés au défaut d'implantation de l'embryon. Quoiqu'il ne semble pas, qu'à elle seule, l'épaisseur de l'endomètre soit suffisante pour déterminer le succès d'une tentative de PMA, Il est actuellement admis par la majorité des auteurs qu'une épaisseur de l'endomètre minimale est nécessaire au succès [38].

b. Approche morphométrique

L'évaluation de la réceptivité endométriale par microscopie est une approche invasive qui nécessite la réalisation d'une biopsie endométriale. L'utilisation de cette approche n'est pas systématique en pratique clinique [30].

Les pinopodes sont des structures dépendantes de la progestérone, ils sont connus comme des marqueurs ultrastructuraux importants de la réceptivité endométriale et de la fenêtre d'implantation. Comme le développement des pinopodes coïncident avec la fenêtre d'implantation, la fixation d'un blastocyste se produit au site d'expression des pinopodes in vitro et cette structure peut avoir des récepteurs pour les molécules d'adhésion qui sont nécessaires au processus d'implantation de l'embryon ; le nombre et la morphologie des pinopodes sont corrélés avec le résultat de l'implantation [39].

En revanche, la présence et la quantification du nombre de pinopodes par microscopie électronique semblent être une piste intéressante. En effet, la présence de plus de 85 pinopodes sur 150 cellules épithéliales comptées pendant la fenêtre implantatoire semble significativement associée à des chances de grossesses cliniques augmentées lors du cycle de FIV [30].

2. Approches innovantes

a. Analyse immunologique

L'endomètre doit devenir immunotolérant pour accueillir un blastocyste semi-allogénique. Dans l'endomètre, 65 à 70 % des cellules immunitaires présentes pendant la fenêtre d'implantation sont des cellules uNK qui participent à la sécrétion de cytokines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'angiogenèse [30].

Il convient de noter que les cellules immunitaires infiltrées dans l'endomètre, y compris les uNK, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules T régulatrices (Treg), ont des phénotypes et des fonctions uniques. Les perturbations de l'adaptation pourraient diminuer la réceptivité de l'endomètre, ce qui entraîne des troubles de la grossesse défavorables, tels que les échecs répétés de l'implantation et les fausses couches récurrentes. Par exemple, les macrophages CD68+ et CD86+ ont augmenté dans la caduque, accompagnés d'une réduction des macrophages M2 CD163+ chez les patientes qui ont des fausses couches récurrentes. Les CD CD83+ de la décidue étaient significativement plus élevés, alors que les CD1a+ de la décidue étaient plus faibles chez les femmes souffrant d'avortement spontané récurrent. Une plus faible expression de Foxp3 et une diminution des cellules Tregs ont également été rapportées chez les femmes infertiles. Le CD57 peut être exprimé dans les cellules T CD8+ matures et les cellules NK CD56+ corrélé positivement avec le gancyme A, le gancyme B et la perforine. Une augmentation du rapport entre les cellules CD57+ de l'endomètre et les cellules NK CD56+ a été constatée chez les patientes atteintes de RIF. Cependant, même chez les patientes présentant une RIF, la valeur de la quantification des cellules immunitaires endométriales reste controversée, en particulier pour les cellules NK utérines CD56+. En raison des résultats contradictoires concernant les cellules NK et des recherches limitées sur les autres cellules immunitaires utérines, il est urgent de procéder à un dépistage du profil immunologique de l'endomètre, afin de confirmer ou d'infirmer la valeur clinique des évaluations des cellules immunitaires endométriales en tant que test prédictif pour les patientes en FIV/ICSI qui pourraient bénéficier d'une immunothérapie [40].

Le profilage immunitaire de l'endomètre est un nouveau concept qui suggère que certaines dérégulations immunitaires de l'endomètre pourraient participer à certains embryons ou des fausses couches. Sur la base d'un diagnostic précis concernant le mécanisme immunitaire de dérégulation, la personnalisation des traitements de procréation assistée permet de sauver

certaines grossesses chez les patientes RIF et augmente très significativement le taux de naissances vivantes ultérieures [41].

b. Technologies Omics

Les techniques Omics (techniques à haut débit) ont largement été exploitées dans le domaine de la fertilité. En effet, ils occupent à l'heure actuelle une place primordiale en tant que biomarqueurs d'intérêt en pathologie humaine. L'utilisation de ces biomarqueurs dans l'appréciation de la réceptivité endométriale correspond à une approche innovante et extrêmement prometteuse dans le domaine.

Les technologies Omics ont apporté de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes de régulation de la réceptivité endométriale. Ces technologies permettent de mesurer simultanément l'expression de milliers de gènes et de protéines, par exemple, et ainsi de générer des quantités importantes de données à des niveaux biologiques multiples. Ces technologies permettent de comparer deux groupes biologiques et d'identifier le profil d'expression différentiel entre eux.

La majorité des études Omics, ont ciblé le transcriptome, qui mesure l'ensemble des ARNm, et le protéome qui mesure les protéines [42]

1. Transcriptome

Le transcriptome est l'image de l'activité de l'expression génétique, à savoir il reflète l'activité dynamique du génome, l'activation et la désactivation de gènes dans des cellules saines ou modifiées de manière pathologique. Il décrit l'ensemble des acides ribonucléiques (ARN) issus de la transcription de l'ADN en fonction du temps et des conditions. Le transcriptome rapporte les gènes qui sont sur- ou sous-exprimés à un moment précis dans un tissu spécifique, en examinant le niveau d'expression des ARN messagers (ARNm) entre deux groupes biologiques. [42]

Les techniques de puces à ADN sur des prélèvements de l'endomètre ont montré la présence de profils d'expression différents à chacune des phases du cycle menstruel. [44].

L'équipe du Pr SIMON a ainsi mis en place une puce génomique ERA listant 238 gènes, correspondant à une signature transcriptomique de 134 gènes, permettant d'obtenir des biomarqueurs spécifiques et sensibles de la réceptivité endométriale. Cette analyse nécessite une biopsie endométriale qui doit être réalisée à LH+7 en cas de cycle naturel, ou à Pg+5 en cas de cycle avec traitement hormonal [43].

Des modifications du profil d'expression des gènes de l'endomètre lors de la transition des phases pré- réceptives (LH+1/5) vers le stade réceptif (LH+7/9) ont été rapportées [44].

Le nombre de gènes différentiellement exprimés dans l'endomètre pré-réceptif versus réceptif est très divergent entre ces études, variant de 107 à 2 878. Seules deux études ont analysé des biopsies prélevées lors des phases pré-réceptive et réceptive au sein du même cycle naturel des patientes, permettant ainsi de minimaliser la variabilité inter-patiente.

Ces études ont montré que l'endomètre réceptif est caractérisé majoritairement par une activation transcriptionnelle drastique pendant la fenêtre d'implantation :

Haouzi et al en 2009 : ont trouvé 1012 gènes différentiellement exprimés, dont 94% de gènes surexprimés et 6% sous-exprimés.

Riesewijk et al en 2003 : ont rapporté 211 gènes différentiellement exprimés, dont 73% de gènes sur-exprimés et 27% sous-exprimés.

L'étude de Díaz-Gimeno et al en 2011 : a aussi retrouvé cette activation transcriptionnelle (60% gènes surexprimés et 40% sous-exprimés).

3 autres études ont plutôt trouvé des proportions similaires des gènes sur- et sous-exprimés pendant la fenêtre d'implantation.

Parmi ces études comparant les mêmes phases du cycle menstruel, seuls 2 gènes sont en commun à toutes ces études. Ces deux candidats surexprimés dans l'endomètre réceptif, sont SPP1 et IL15 [43].

SPP1 (secreted phosphoprotein 1) : Encore appelée ostéopontine (OPN) est une glycoprophosphoprotéine de la matrice extracellulaire membre de la famille SIBLING, découverte pour la première fois par Singer en 1979 comme une phosphoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales malignes. En se liant à une variété d'intégrines, elle stimule l'adhésion, la communication intercellulaire et la communication entre les cellules et la MEC. Cette protéine est donc impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaire et le remodelage de la matrice extra cellulaire donc joue un rôle clé dans l'implantation embryonnaire [43]

IL15 : Le gène de L'interleukine-15 (IL-15) codé une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans le développement, la survie, la prolifération et l'activation de multiples lignées de lymphocytes utilisant une variété de voies de signalisation. La liaison de l'IL-15 à son complexe récepteur active une cascade de signalisation renforçant le système immunitaire dans les cellules tueuses naturelles et les sous-ensembles de cellules T, ainsi que l'induction d'un certain nombre de proto-oncogènes [45]. Les IL15 sont exprimée dans les cellules stromales et épithéliales de l'endomètre ainsi que dans le placenta. Elle est contrôlée par la progestérone et régule la prolifération des cellules uNK et d'autres composants du système immunitaire [43].

Une expression anormale d'IL-15 (excès ou déplétion) est observée chez les patientes présentant des échecs d'implantation en FIV [46].

La transformation d'un endomètre non-réceptif au cours de la phase sécrétoire précoce en endomètre réceptif au cours de la phase mi-sécrétoire implique d'importantes modifications d'expression des ARNm et des systèmes d'adhésion cellulaire et du remodelage de la MEC, facilitant probablement l'apposition, l'adhésion puis l'invasion trophoblastique, étapes primordiales de l'implantation.

D'autre part, des voies de signalisation associées au phénotype d'acquisition de la réceptivité endométriale ont été identifiées :

Une cartographie des facteurs de croissance, des cytokines dont les chimiokines, sur-exprimés pendant la fenêtre d'implantation a ainsi peut être établie [44].

D'autres gènes tels que l'annexineA2 (ANX2), l'oxydase monoamine A (MOA), TAGLN (transgelin 2), LCP1 (L-plastin), PGRMC1 (progesteronereceptor membrane component 1), STMN1 (stahmin 1), APOL2 (apolipoprotein L2), ALDH1A3 (aldehydedehydrogenase 1 familymember A3), et S100A10 (S100 calcium bindingprotein A10) sont retrouvés surexprimés dans l'endomètre réceptif dans au moins une des six études transcriptomiques « Díaz-Gimeno et al ; Haouzi et al ; Mirkin et al ; Riesewijk et al.; Talbi et al » et corrèlent avec l'une des trois études protéomiques « Domínguez et al en 2009 ; Li et al en 2006 et Li et al en 2011 » [43].

Une étude récente a analysé le profil transcriptomique de l'endomètre réceptif en cycle naturel (LH+7 à LH+9) de patientes qui, sous traitement ovarien pour une procédure ICSI, déclareront une grossesse. Ils ont ainsi identifié 6 gènes surexprimés de façon homogène dans cette population de patientes [47]. Ces gènes sont :

VEGFA (vascular endothelial growth factor A): c'est un facteur de croissance stimulant l'anxiogènes et la vasculogènes. En tant que facteur angiogénique principal, il est capital pour la placentation hémochoriale. Au niveau de l'endomètre, il régule la vascularisation, la perméabilité vasculaire et participe à l'établissement de la réceptivité endométriale [46].

PLA2G2A (phospholipase A2 group IIA).

ALPL (alkaline phosphatase).

LIF (leukemia inhibitory factor): C'est une cytokine pro-inflammatoire de la famille de l'IL-6. LIF est nécessaire pour l'expression de la cyclo oxygénase 2 (COX-2) et le facteur de croissance Heparin-binding EGF like (HB-EGF) dans l'utérus. LIF prépare donc l'endomètre à être réceptif et il est exprimé à proximité du blastocyste au moment de son adhésion aux

cellules épithéliales. Il agit également comme promoteur de l'expression de HLA-G par les cellules du cytotrophoblaste [46].

NNMT (nicotinamide N-méthyltransferase) et STC1 (stanniocalcin 1).

Par la suite, cette même équipe a comparé le profil transcriptomique d'endomètres prélevés pendant la fenêtre théorique d'implantation en cycle naturel (LH+7 à LH+9) de patientes ayant déclaré une grossesse soit spontanément, soit après une ou deux tentatives en ICSI à celui de patientes n'ayant pas déclaré de grossesse après au moins deux tentatives en ICSI . Après analyse statistique utilisant la même approche que lors de leur première étude, seuls deux candidats différents de ceux rapportés précédemment ont été identifiés [47].

MSX1 (mshhomeobox 1).

HOXA10 (homeobox A10): L'expression régulée de HOXA10 est nécessaire pour la réceptivité de l'endomètre ; une diminution de l'expression de HOXA10 entraîne une diminution des taux d'implantation. Alternance de HOXA10 et l'expression de HOXA11 a été identifiée comme un mécanisme de la diminution de l'implantation associée à l'endométriose, au syndrome des ovaires polykystiques, au léiomyome, aux polypes, à l'adénomyose et à l'hydrosalpinx.

L'altération de l'expression du gène HOX provoque à la fois des anomalies du développement utérin et une altération du développement de l'endomètre adulte qui empêchent l'implantation et conduisent à l'infertilité féminine. L'expression de ces deux gènes varie en fonction du cycle œstral/menstruel. Hoxa10/HOXA10 et Hoxa11/HOXA11 sont exprimés dans la phase proliférative de l'endomètre et augmentent pendant la phase sécrétoire cela apparaît dans la figure 6. L'expression persistante du gène HOX chez l'adulte peut être un mécanisme permettant de conserver la plasticité du développement dans l'appareil reproducteur féminin [48].

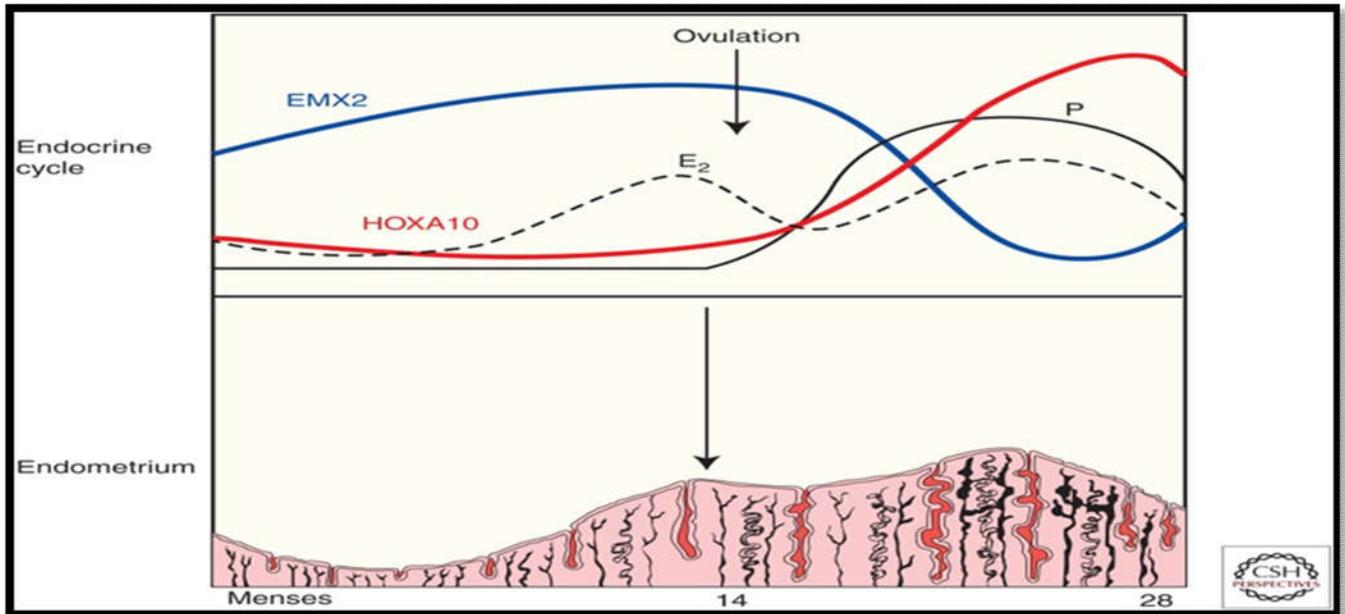


Figure 6 : *Modèle d'expression de HOXA10 dans l'endomètre humain tout au long du cycle menstruel.*

Les profils transcriptomiques endométriaux de patientes en cycle naturel ont ainsi été comparés à ceux de patientes en cycle stimulé. La plupart des études s'accordent sur le fait que les profils transcriptomiques des endomètres prélevés pendant la fenêtre théorique d'implantation sous traitement de stimulation ovarienne différaient des profils transcriptomiques en cycle naturel [43]. Les protocoles d'antagonistes à la GnRH permettraient d'obtenir un profil transcriptomique de la réceptivité endométriale plus proche de celui observé en cycle naturel en comparaison de ceux obtenus sous protocoles agonistes de Haouzi et al en 2010 et Simon et al en 2005. Une cause possible de l'avancement de la maturation de l'endomètre serait les hauts taux de concentration de la progestérone à la fin de la phase folliculaire [43].

2. Protéome

A ce jour, seules deux études ont utilisé une approche protéomique globale (gel d'électrophorèse 2D et spectrométrie de masse) pour analyser l'évolution du profil d'expression protéique entre des échantillons d'endomètres sécrétoires pré-réceptifs et réceptifs [49].

Annexine A4 est la protéine en commun à tous les études, il augmente d'un facteur 2,1 et 1,9 dans respectivement l'étude de Li et al et celle de Domínguez et al. Ce résultat est en accord avec une étude précédente montrant, par immuno-histochimie et western blot, que cette protéine est fortement exprimée tout au long du cycle menstruel, excepté pendant la phase précoce lutéale [49].

Les mêmes études ont aussi démontré, sur des cultures d'explants d'endomètres prolifératifs, que la transcription et la traduction de cette protéine, l'annexine A4, est régulée par la progestérone. Bien que plusieurs protéines aient été identifiées comme différentiellement exprimées dans l'étude de Domínguez et al [50], les chercheurs ne soulignent que seules deux protéines associées au cytosquelette qui sont : Annexine A2 (ANXA2) et Stathmine 1 (STMN1). Ils sont successivement régulés dans leurs deux expériences réalisées et validées par western blot et immunohistochimie. Ces résultats sont en accord avec un phénotype réceptif de l'endomètre, lequel est associé à un remodelage de l'organisation épithéliale [51].

Protéine MAOA : L'identification de la protéine MAOA est en accord avec des études précédentes montrant une forte expression des ARNm et des taux protéiques de MAOA dans l'endomètre réceptif de patientes fertiles. Cette protéine est d'autant plus intéressante que la diminution de l'expression de ses ARNm est associée à un échec d'implantation [52].

TAGLN : TAGLN a récemment été identifié comme une cible directe de la migration épithéliale dépendante de la voie TGF- α /Smad 3, connue pour jouer un rôle dans le processus implantatoire. Les fonctions de la majorité de ces gènes dans la réceptivité de l'endomètre ne sont pas connues.

APOL2 : D'autre part, une surexpression des ARNm de APOL2 (corrélation avec l'expression protéomique) a été observée dans les cellules endothéliales de cordon ombilical après stimulation par TNF α (facteurs de nécrose tumorale), une cytokine jouant un rôle clé dans les processus précoces implantatoires[43].

Protéines S-100 : Sont des holoprotéines dimériques de 21 kDa, se composant d'une sous-unité α (94 acides aminés) et d'une sous-unité β (92 acides aminés) qui se combinent sous trois formes différentes. Il fait parti de la superfamille des « EF-Hand ». Le « EF-Hand » est un motif structural constitué de deux hélice- α reliées par une boucle [43].

Chez l'homme, la majorité des gènes des protéines S100 sont regroupés dans la région 1q21 du chromosome 1 et sont divisés en deux sous-groupes :

S100A1-9, 12-16 et S10A10-11 : Ces deux sous-groupes sont séparés par quelques mégabases. Les protéines S100 sont localisées dans le cytoplasme et/ou le noyau de nombreux types cellulaires. Les gènes de la famille S100 exercent des fonctions extracellulaire, intracellulaire, ou parfois les deux. Ils sont impliqués dans la réponse immunitaire, la différenciation, la régulation de la prolifération, la dynamique du cytosquelette, l'apoptose, l'activité enzymatique, l'homéostasie du Ca $^{2+}$ et la migration/invasion. L'expression de plusieurs protéines de cette famille est associée à de nombreux cancers [43].

S100A10 : Appelée aussi p11 ou annexin light Chain, est une petite protéine de 11kDa. S100A10 est une exception de la famille S100 car son site de liaison avec le calcium est inactif suite à des mutations. Malgré ces mutations, S100A10 a conservé la structure tridimensionnelle correspondant aux protéines S100 associées au calcium, S100A10 conserve ainsi un statut actif en permanence. Cette protéine est majoritairement retrouvée liée à l'annexine A2 (ANX2), elles forment un complexe AII_t hétéro-tétramère stable composé d'un dimère de S100A10 et de 2 molécules d'ANX2 [43].

Le S100A10 joue un rôle dans la régulation de l'actine qui est une protéine impliquée dans la migration, l'adhésion, la régulation et la maintenance de l'architecture du cytosquelette et de la membrane cellulaire.

D'autre part, S100A10 est un récepteur cellulaire du plasminogène. La formation de plasmines à la surface des cellules est nécessaire pour le recrutement des macrophages. Ces macrophages jouent deux rôles dans l'invasion en hydrolysant la MEC et activent d'autres protéines qui dégradent aussi la MEC (matrice extra cellulaire) permettant ainsi l'invasion de la MEC [43]. S100A10 interagit aussi avec plusieurs sous-unités de canaux ioniques et joue un rôle dans la régulation du trafic des protéines au niveau de la membrane plasmique.

Ces résultats sont en accord avec l'une des fonctions de la protéine S100A10 comme ligand de l'ANX2, protéine récemment rapportée comme bio-marqueur de la réceptivité de l'endomètre [43].

3. Tests diagnostiques de la réceptivité endométriale

Dans le domaine de la fertilité, ces techniques globales de caractérisation de l'expression génique et protéique de la fenêtre d'implantation ont donc permis d'identifier des marqueurs de la réceptivité de l'endomètre.

a. win teste

Le Win-Test (Window implantation Test), ce test permet de diagnostiquer un échantillon endométrial prélevé pendant la fenêtre théorique d'implantation, et ce aussi bien en cycle naturel qu'en traitement hormonal de substitution (THS), de réceptif, 'partiellement réceptif' ou non-réceptif [53].

Haouzi et al ont exploité leur étude transcriptomique afin de sélectionner un panel de candidats dont les ARNm sont fortement sur-exprimés dans les endomètres réceptifs (LH+7) en comparaison à des endomètres pré-réceptifs (LH+2) sécrétoires. Au total, treize candidats ont été sélectionnés afin de mettre en place un test d'appréciation de la réceptivité endométriale par RT PCR quantitative.

L'endomètre est dit partiellement réceptif lorsqu'il présente un profil intermédiaire, basé sur l'expression des transcrits des treize biomarqueurs, entre un endomètre non-réceptif prélevé pendant la période péri-ovulatoire (LH+2) et un endomètre réceptif prélevé pendant la fenêtre théorique d'implantation (LH+7) [53].

b. Endometrial receptivity array (ERA)

Díaz-Gimeno et al en 2011 ont identifié une liste de 238 gènes différentiellement exprimés entre l'endomètre pré-réceptif versus réceptif. Ils ont développé une puce à ADN Agilent personnalisée et commercialisée sous le nom d'ERA (Endometrial Receptivity Array [53]

Le test ERA consiste à analyser l'expression de ces 238 gènes à partir d'une biopsie de l'endomètre prélevée pendant la fenêtre théorique d'implantation, de six à huit jours après l'ovulation. Si le test est réceptif, le transfert d'embryon aura lieu pendant un cycle menstruel ultérieur, au jour correspondant. Lorsqu'il est dit 'non réceptif', le résultat est alors décrit comme post ou préimplantatoire, et un autre test doit être effectué lors du cycle suivant en tenant compte de ces indications afin d'identifier la fenêtre d'implantation [43].

IV. Assistance médicale à la procréation « PMA »

La procréation médicalement assistée (PMA) est la science de l'infertilité. C'est l'ensemble des techniques médicales et biologiques destinée à traiter ou pallier les troubles de la fertilité d'un couple [54-55] et permettent le rapprochement artificiel des gamètes afin de réaliser leur fécondation et l'obtention d'un embryon. Ces techniques peuvent aussi avoir pour objet d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie grave et incurable de façon à ne transférer que les embryons qui seraient indemnes [56]

Les techniques d'AMP sont diverses :

1. Insémination Artificielle

L'insémination artificielle classique consiste à déposer le sperme au niveau du col de l'utérus. Une fois le col passé, les spermatozoïdes réalisent un véritable parcours du combattant de près de 8 heures pour rejoindre l'ovule. Le concept d'insémination profonde consiste à déposer la semence à la jonction utéro-tubaire, qui se trouve environ 25 cm au-delà du passage du col de l'utérus, au fond de la corne utérin [57]. Plusieurs variantes existent ; l'insémination intra vaginale et intra cervicale sont abandonnées en raison du faible taux de grossesses obtenues. Cependant, l'insémination intra utérine reste comparativement la plus efficace et la plus répandue des techniques utilisée [53].

2. FIV « fécondation in vitro »

La fécondation In Vitro consiste après induction d'une multi-folliculogenèse à prélever les ovocytes par ponction folliculaire écho guidée, à inséminer les ovocytes avec les

spermatozoïdes du conjoint capacités in vitro et à transférer les embryons obtenus dans l'utérus de la patiente après en moyenne 3 à 5 jours de culture.

La FIV s'est révélée efficace pour le traitement d'infertilité en rapport avec une pathologie tubaire (trompes douteuses, endométriose), infertilité masculine modérée, stérilité immunologique ou inexplicée [58].

3. ICSI (micro-injection intra cytoplasmique de spermatozoïde)

L'ICSI consiste à assurer l'interaction ovocyte-spermatozoïde en supprimant les obstacles mécaniques constitués par la zone pellucide et la membrane plasmique ovocytaire. Le spermatozoïde sélectionné est injecté dans le cytoplasme ovocytaire, le transfert d'embryon se fait après en moyenne 3 à 5 jours de culture. L'ICSI est réservée aux infertilités masculines sévères et aux échecs de FIV. Elle peut être réalisée avec des spermatozoïdes frais, congelés, ponctionnés au niveau épидидymaire ou testiculaire [58].

4. IMSI (Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes morphologiquement sélectionnés)

L'IMSI est une amélioration de la technique de l'ICSI ou injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes qui, elle-même, est dérivée de la FIV. L'IMSI consiste à faire une sélection préalable du spermatozoïde avant de l'injecter dans l'ovocyte. Cette sélection est possible en utilisant des méthodes de grossissement plus performantes que celles utilisées dans un laboratoire classique d'ICSI. Le microscope utilisé permet un grossissement jusqu'à 6000 fois, voire plus, contre 400 fois seulement pour l'ICSI [59].

5. Le Déroulement de FIV et ICSI se fait en 5 étapes :

a. Recueil des ovocytes :

Cette étape s'effectue en deux temps :

Stimuler l'ovaire de façon à permettre la croissance de plusieurs follicules.

Ponctionner les follicules afin de recueillir le contenu de chacun de ces follicules.[109]

b. Recueil et préparation du sperme :

Le recueil du sperme du conjoint se fait le jour de la ponction des ovocytes par masturbation. La préparation de sperme pour FIV/ICSI a pour but d'obtenir une concentration maximale de spermatozoïdes fécondants. Après 30 min de liquéfaction à l'étuve à CO₂ à 37°C, le volume du recueil de sperme est noté et une évaluation de la mobilité et une numération sont effectuées.[58]

c. Mise en fécondation ou micro-injection**En cas de FIV :**

Les ovocytes et les spermatozoïdes sélectionnés sont mis en contact dans un milieu de culture favorable à leur survie et conservés dans un incubateur à 37°C [58].

En cas d'ICSI :

Juste avant la micro-injection, les spermatozoïdes sont mis en présence de polyvinylpyrrolidone afin de ralentir leur mouvement et faciliter leur aspiration. Un spermatozoïde de morphologie normale et vivant est aspiré et injecté dans le cytoplasme de l'ovocyte à l'aide d'une micropipette d'injection [59].

d. Transfert embryonnaire

Il a généralement lieu quelques jours après la ponction folliculaire à J2/J3 ou occasionnellement à J4/J5 au stade de morula/blastocyste (les blastocystes sont classés selon Gardner, 2000) [59]. Le transfert des embryons se fait à l'aide d'un cathéter qui passe à travers le col utérin, de manière à déposer l(es) embryon(s) dans le fond utérin sans toucher la paroi (pour éviter les contractions utérines). Le recours à un suivi échographique est possible dans certains cas afin de placer correctement l'embryon dans la cavité [60].

Chapitre II

Matériels et méthodes

A travers l'ensemble des articles consultés pour trouver une réponse à notre thématique basé sur cinq approches différents, nous avons recensé les techniques les plus usuelles utilisées pour la réalisation des différents tests

Tableau I: Les techniques utilisées dans les 30 articles analysés

Technique	Principe	Matériel et méthode
Echographie endovagénale	<ul style="list-style-type: none"> • Cet examen permet l'analyse très précise de l'endomètre, de son épaisseur, de ses contours 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Une sonde endovaginale de 5 à 7 MHz est placée dans le cul de sac vaginal antérieur chez une patiente en décubitus dorsal vessie vide. ○ L'endomètre est visible sous la forme d'une bande tissulaire centrale dont l'épaisseur et l'échogénicité croissent au cours du cycle menstruel. ○ L'épaisseur se mesure en coupe sagittale perpendiculaire à la ligne cavitaire qui sépare les deux feuillets. ○ Une fois qu'une image satisfaisante est obtenue, la sonde est reculée légèrement jusqu'à la limite flou/net : la pression doit être juste suffisante pour avoir une image nette. ○ On additionne l'épaisseur de chaque feuillet mesuré séparément.
Biopsie endométriale	<ul style="list-style-type: none"> • La biopsie est un examen qui consiste à dilater l'orifice du col de l'utérus pour prélever un petit échantillon de tissus de l'endomètre et détecter la présence des 	<ul style="list-style-type: none"> ○ La biopsie endométriale réalisée sous anesthésie locale. ○ Ces biopsies sont réalisées au cours de phase sécrétoire. ○ Un spéculum est utilisé pour écarter les parois vaginales, et une curette pipelet est introduite au travers du col de l'utérus jusque dans l'utérus. ○ Quand la gaine est en position dans la cavité utérine, tourner continuellement la gaine sur 360° en la roulant entre les doigts, tout en la

	pinopodes	<p>déplaçant latéralement et vers l'avant et l'arrière (allée-venue) entre le fond et l'orifice interne, ceci au moins 3 à 4 fois, pour obtenir le prélèvement.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La retirer ensuite délicatement de l'utérus. L'examen de la gaine doit alors révéler un prélèvement d'endomètre de qualité histologique, clairement visible à l'intérieur de la gaine. ○ Les échantillons endométriaux obtenu fixent dans du tampon neutre. ○ Dans les 24 à 72 heures, les tissus ont inclus en paraffine, sectionné avec une épaisseur de 4 µm et coloré à l'hématoxyline-éosine et ils ont classé en phase sécrétoire précoce, moyenne et tardive.
Immunohisto chimie	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisé pour examiner la présence et la distribution des biomarqueurs sélectionnés HLA-G, CD56, CD16 et FoxP3 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les procédures immunohistochimiques ont été réalisées sur des sections de paraffine. ○ Les coupes sérielles de paraffine ont été déparaffinées au xylène et réhydratées dans l'eau à travers une série descendante d'alcools. ○ Bloquer l'activité peroxydase endogène dans du peroxyde d'hydrogène à 3 % dans de l'eau distillée pendant 10 minutes. ○ Pour démasquer l'antigène : immerger les coupes dans du tampon Tris-EDTA buffer, et incuber dans un bain-marie pendant 30 minutes. ○ Les coupes sont marquées par les anticoprs de cellules immunitaires : anti-CD56+ (uNK), anti-CD16+ (cellules NK périphériques, pNK), anti-CD163+ (macrophages M2) et anti-FoxP3 (cellules T régulatrices) ensuite sont incubées pendant 30 minutes à température ambiante.

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Les sections ont ensuite incubées pendant 30 minutes à température ambiante ○ La coloration a visualisée à l'aide de 33-diaminobenzidine (DAB ; Sigma-Aldrich) pendant 5 minutes ○ Les coupes ont ensuite été lavées, réincubées dans un bloc protéique sans sérum pendant 10 minutes à température ambiante.
ERA	<ul style="list-style-type: none"> • le test ERA consiste à pratiquer une biopsie de l'endomètre et à analyser l'expression de 238 gènes. Quand les cellules entrent dans la phase de réceptivité optimale, les gènes s'activent ou se désactivent selon un code qui peut être déchiffré. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le prélèvement est effectué pendant la fenêtre d'implantation «classique», de six à huit jours après l'ovulation. ○ Si le test est «réceptif», le transfert d'embryon aura lieu pendant le prochain cycle menstruel, au jour correspondant. ○ Lorsqu'il est dit «non réceptif», le résultat est alors décrit comme post ou préimplantatoire, et un autre test doit être effectué lors du cycle suivant en tenant compte de ces indications.
WIN-TETS	<ul style="list-style-type: none"> • Le Win-Test (Window Implantation Test) consiste à mesurer l'expression des ARNm de 11 candidats par RT-PCR quantitatif (qPCR) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Le mesurer de l'expression des ARNm de 11 candidats par RT-PCR quantitatif (qPCR).

<p>Micro-array</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble de molécules d'ADN fixées en rangées ordonnées sur une petite surface qui peut être du verre, du silicium ou du plastique. • Le principe de la puce à ADN repose sur la propriété que possède l'ADN dénaturé de reformer spontanément sa double hélice lorsqu'il est porté face à un brin complémentaire (réaction d'hybridation). 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Concrètement, les ARN totaux sont extraits de cellules, dont on veut comparer l'expression des gènes avec un étalon, puis subissent une amplification qui permet d'obtenir une quantité de matériel génétique suffisante pour l'expérience. ○ Ensuite, ces ARNm sont transformés en ADN complémentaires, ADNc, par la technique de rétrotranscription et marqués par un colorant [soit la cyanine 3 (fluorochrome vert) soit la cyanine 5 (fluorochrome rouge)]. ○ On met ensuite les ADNc obtenus dans une puce contenant des fragments d'ADN, en même temps que l'ADNc étalon. Chaque point (ou <i>spot</i>) de la puce est analysé individuellement par un scanner à très haute résolution, et ce à la longueur d'onde d'excitation de la cyanine 3, puis de la cyanine 5. ○ L'image scannée est traduite en niveaux de gris. ○ On compare ensuite l'intensité du signal entre le vert et le rouge.
<p>2D-DIGE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La technique de 2D-DIGE (Differential Gel Electrophoresis) permet la séparation des protéines du protéome selon 2 dimensions (pHi et masse 	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'utilisation de 3 fluorochromes différents permet un marquage différentiel de chaque échantillon et de les séparer sur un même gel. ○ L'analyse quantitative est réalisée par un logiciel d'analyse informatique avec une normalisation par un standard interne. ○ L'identification des protéines d'intérêt est réalisée par l'envoi des spots à une plateforme de Spectrométrie de masse.

	moléculaire) afin de les individualiser.	
SM « spectrométrie de flux »	<ul style="list-style-type: none"> la lumière d'une source d'excitation passe par un filtre ou un monochromateur, puis par l'échantillon. 	<ul style="list-style-type: none"> Ici, une partie peut être absorbée, induisant la fluorescence de certaines molécules de l'échantillon. Une partie de la lumière de fluorescence est ensuite concentrée sur un filtre ou un monochromateur, qui est parfois placé à un angle de 90 ° par rapport à la lumière d'excitation. La lumière est ensuite captée par un détecteur.
Western blot	<ul style="list-style-type: none"> Cette technique, née des progrès de la protéomique de la biologie moléculaire et de l'Immunofluorescence, utilise l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide pour séparer des protéines, préalablement dénaturées, selon leur taille. 	<ul style="list-style-type: none"> Les protéines séparées par le 2D- sont ensuite transférées depuis le gel sur une membrane (typiquement en nitrocellulose), où elles sont exposées à un anticorps spécifique de la protéine d'intérêt. Il est possible grâce à cette technique de détecter la présence d'une protéine dans un tissu, d'évaluer sa taille, sa concentration, les variations de cette concentration, effectuer des comparaisons de concentrations entre différents groupes, etc.

<p>Puce a ADN</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le principe général d'une puce à ADN repose sur une hybridation par complémentarité des bases (A-T et G-C) entre l'ADN d'un échantillon biologique et un ensemble de sondes immobilisées et organisées sur un support solide 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Les fragments nucléiques déposés sur le support solide sont appelés « sondes » tandis que les acides nucléiques marqués présents dans l'échantillon sont les « cibles ». ○ La réaction d'hybridation moléculaire est spécifique et permet de détecter et d'identifier la ou les séquence(s) présentes dans l'échantillon. ○ Ces réactions d'hybridation sont réalisées en phase solide, ce qui permet de travailler simultanément avec un nombre considérable de cibles, dont les positions sur le support sont parfaitement connues. ○ Les différentes étapes de lavage de la puce permettent l'élimination des cibles non hybridées ou hybridées de façon non spécifique. ○ L'analyse de la surface de la puce permet de localiser les hybridations spécifiques entre la cible et sa sonde correspondante, grâce à l'émission d'un signal de fluorescence ou de radioactivité selon la technique de marquage utilisée.
<p>RT PCRq</p>	<ul style="list-style-type: none"> • la PCR quantitative (ou QPCR), ou PCR en temps réel, est une méthode particulière de réaction en chaîne par 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Une réaction de PCR se déroule par répétitions successives des trois étapes suivantes : ○ Dénaturation de la matrice d'ADN (94°C, 30 secondes) ○ Hybridation de la matrice avec les amorces (température d'hybridation à définir au cas par cas (voir ci-dessous),

	<p>polymérase permettant de mesurer la quantité initiale d'ADN.</p> <ul style="list-style-type: none">• En réalité, la PCR quantitative mesure le nombre d'amplicon (portion d'ADN définie par un couple d'amorces).	<p>30 secondes)</p> <ul style="list-style-type: none">○ Polymérisation d'ADN à partir des amorces et à l'image de la matrice (72°C, entre 30 secondes et 5 minutes selon la longueur du fragment d'ADN qui doit être amplifié).○ Cet enchaînement d'étapes qui constitue un cycle d'amplification est reproduit successivement de 20 à 50 fois.
--	--	--

Chapitre III

Etude analytique et synthétique

(Analyse d'articles)

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

I. Etude Synthétique

A partir d'analyser les résultats de 30 articles présentés dans les tableaux d'annexe, on a obtenu les synthèses, présentés dans les tableaux suivants.

Tableau II: Etude synthétique de l'approche d'imagerie médicale « épaisseur de l'endomètre »

D'après l'analyse de 11 /30 articles qui ont été étudiés l'EE, nous synthétisons les résultats présentés dans le tableau ci-dessous.

Articles	synthèse
1. Synthèse concernant les corrélations entre Épaisseur d'endomètre (EE) et succès d'implantation en fonction de cycle naturel (CN) « 1/11 articles »	
<ul style="list-style-type: none">• Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF (2010)	<ul style="list-style-type: none">– l'EE est associée de façon significative avec le taux d'implantations et le taux de grossesses alors qu'une augmentation de l'EE provoque une augmentation de taux d'implantations, de grossesses et de naissances vivants.– Le seuil optimal pour une implantation réussie en CN-FIV est entre 7 à 10 mm.– La qualité d'embryon transféré joue un rôle important dans le succès d'implantation, il y a une corrélation significative entre l'EE, la qualité d'embryon et la réussite de l'implantation.– Une EE inférieure (mais pas inférieure à 7 mm) et une qualité embryonnaire élevée étaient des prédicteurs d'une grossesse réussie et vice versa.
2. Synthèse concernant les corrélations entre EE et succès d'implantation en fonction de cycle stimulé – « 5/11 articles »	
<ul style="list-style-type: none">• Influence de l'épaisseur de l'endomètre EE sur l'implantation embryonnaire en fécondation in vitro	<ul style="list-style-type: none">– le taux de grossesses et le taux d'implantation embryonnaire sont associés de façon significative avec l'EE, alors que

<p>.À-propos de 414 cas (2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycle (2018). • Baseline Endometrial Thickness or Endometrial Thickness Change in Response to Estrogen Is Not Predictive of Frozen Embryo Transfer Success in Medicated Cycles (2020). • Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted reproductive technology cycles (2020). • The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy (2020). 	<p>l'augmentation de l'EE entraîne une augmentation de taux d'implantations embryonnaires, taux de grossesses et le taux de naissances vivants.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le protocole de stimulation d'agoniste long est plus fiable que le protocole d'agoniste court, il permet d'obtenir un EE plus augmenté que dans le protocole d'agoniste court. – Les pertes de grossesse sont moins fréquentes et le taux de naissances vivantes a augmenté de manière significative avec l'augmentation de l'EE, lorsqu'il est en seuil optimal entre 8-10 mm.
<p>3. Synthèse concernant les corrélations entre EE et succès d'implantation en fonction de transfert d'embryon frais et congelé –« 8/11 articles »</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Influence de l'épaisseur de l'endomètre EE sur l'implantation embryonnaire en fécondation in vitro .À-propos de 414 cas (2010). • Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles (2018). • Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological 	<ul style="list-style-type: none"> – L'EE pendant les cycles frais plutôt que dans les cycles TEC qui s'est avérée être un meilleur prédicteur de la réceptivité endométriale dans les résultats TEC. – Une EE supérieure à 8 mm a longtemps été utilisée comme marqueur d'une préparation endométriale adéquate dans les cycles TEC. – L'EE dans les cycles de TEC est moins efficace que l'EE dans les cycles frais pour l'évaluation de la réceptivité endométriale et la prédiction des résultats de la TEC. – Le taux d'avortements spontané varie avec

<p>good-quality blastocyst (2018).</p> <ul style="list-style-type: none">• Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfer (2018).• Baseline Endometrial Thickness or Endometrial Thickness Change in Response to Estrogen Is Not Predictive of Frozen Embryo Transfer Success in Medicated Cycles (2020).• Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted reproductive technology cycles (2020).• The effect of endometrial thickness o Pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo ransfer cycles which under wenthormone replacement therapy (2020).• Ultrasound imaging predicts endometrial receptivity a decrease in endometrial thickness (compaction) prior to embryo transfer is associated with an increase in clinical pregnancy rate in synthetic frozen euploid IVF cycles (2020).	<p>l'EE, mais n'a montré aucun augmentation constate avec l'augmentation de l'EE.</p> <ul style="list-style-type: none">– L'augmentation de l'EE augmente le taux d'implantations et les chances d'obtenir une grossesse mais il ne peut pas prédire le taux de naissances vivants
---	--

4. Synthèse concernant les corrélations entre EE et succès d'implantation en fonction de grossesse ectopique (EP) – « 2/11 articles »	
<ul style="list-style-type: none"> • The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy (2020). • The predictive value of endometrial thickness in 3117 fresh IVF/ICSI cycles for ectopic pregnancy (2021). 	<ul style="list-style-type: none"> – Un > 12 mm avant le transfert d'embryons et le nombre d'embryons transférables est des facteurs de protection contre l'EP. – Un EE faible augmente le risque de l'EP et il est la cause et non l'effet de l'EP. – Un EE entre 8 et 12 mm n'augmentait pas le taux de grossesse EP; cependant, un EE > 12 mm est un facteur de protection fort contre l'EP. – Une diminution du risque de grossesse EP est constatée avec un EE > 12 avant le transfert d'embryons et aussi lié dont le nombre d'embryons transférables plus élevé.

Tableau III: Etude synthétique de l'approche morphométrique « Pinopodes »

D'après l'analyse de 6 /30 articles qui ont étudié le rôle des pinopodes pendant l'implantation, nous synthétisons les résultats présentés dans le tableau ci-dessous.

Articles	Synthèse
<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal pinopode and cytokine expression affecting endometrial receptivity in idiopathic recurrent miscarriage (2010). • No correlation between pinopode formation and LIF and MMP2 expression in endometrium during implantation window (2011). • Optimization of cryocycles by using pinopode detection in patients with multiple implantation failure: preliminary 	<ul style="list-style-type: none"> – les pinopodes sont apparues au court de la fenêtre d'implantation au niveau de l'épithélium glandulaire qu'au niveau de l'épithélium de surface leur développement est sous l'influence de la progestérone. – Elles sont plus fréquentes au niveau de l'épithélium glandulaire qu'au niveau de l'épithélium de surface. Leur expression maximale au niveau de l'épithélium glandulaire est plus précoce au 20^e jour du cycle et au niveau de l'épithélium de surface au 22^e jour.

<p>report (2011).</p> <ul style="list-style-type: none">• Analyse morphométrique de l'endomètre humain en période d'implantation. Étude en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission (2011).• Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: arandomized controlled trial (2017).• Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles (2017).	<ul style="list-style-type: none">– Il y a quatre aspects de pinopodes pendant la fenêtre d'implantation : les pinopodes en début de développement (PDD) : légère saillie à la surface des cellules épithéliales, les pinopodes moyennement développés (PMD) : protrusion plus importante, les pinopodes pleinement développés(PPD) : protrusion bien développée à bord convexe faisant saillie dans la lumière utérine etlespinopodes en régression(PER): les contours membranaires du pinopode deviennent irréguliers avec affaissement du pôle apical.– Une corrélation significative entre le développement de pinopodes et la fenêtre d'implantation chez les patients fertiles au qui ont des fausse couches recrêté.– Il existe une corrélation entre les aspects de pinopodes et le taux d'implantations. Les taux d'implantation et de grossesse réduits sont associés à une augmentation du PMD et à une diminution du PPD, une grossesse réussie est associée à un pourcentage significativement plus élevé de PPD et à un pourcentage significativement plus faible de PMD.– le score de pinopodes normal permet d'augmenté le taux de réussite de grossesses, le seuil optimal de score pinopodes obtenue aux 21 jours de cycle (LH+7) avec valeur seuil de 85 cellules.– Les pinopodes ressemblent morphologiquement aux structures
--	---

	<p>d'amarrage de l'endothélium pour l'initiation des interactions moléculaires pour capturer le blastocyste et que l'amas de pinopodes est un signal positif important pour une issue favorable, mais son pouvoir prédictif est inférieur au score de pinopodes.</p> <ul style="list-style-type: none">– Les changements des pinopodes dans le cycle naturel ou non stimulé soient plus variables car le développement du pinopode dépend de la progestérone.– les pinopodes groupés peuvent fournir une force adhésive plus forte et ont une plus grande opportunité de capturer un blastocyste en déplacement
--	--

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

Tableau IV: Etude synthétique de l'analyse immunologique « cellule naturel killer utérine »

D'après l'analyse de 5 /30 articles qui sont étudié le profil immunitaire pendant l'implantation, nous synthétisé les résultats présenté dans le tableau au-dessous.

Articles	Synthèse
<ul style="list-style-type: none"> • Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization (2017). • Immune profiles in the endometrium during implantation window and in the decidua of early pregnancy (2018). • Endometrial uNK cellcounts do not predict successful implantation in an IVF population (2019). • Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? (2020). • New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI (2020). 	<ul style="list-style-type: none"> – Une expression élevée de HLA-G était associée à l'obtention d'une grossesse après le traitement de FIV. – Aucune femme présentant une faible expression de HLA-G soluble n'a obtenu de grossesse, ce qui suggère qu'une expression élevée de HLA-G est une condition facilitant l'obtention d'une grossesse. – Une expression élevée du HLA-G est significativement associée à une augmentation du nombre de cellules CD56+, ainsi qu'à une diminution du nombre de cellules CD16+. – Une augmentation du nombre de cellules CD56+ pourrait servir d'indicateur de réussite de la grossesse. D'autre part, une augmentation des cellules CD16+ peut faciliter la cytotoxicité et, par conséquent, être associée à l'infertilité. – Le nombre le plus élevé de cellules uNK CD56+ pendant le cycle menstruel se situant au moment de l'implantation. – Les femmes ayant un bon pronostic et commençant un traitement de fertilité, le nombre de cellules uNK CD56+ était plus élevé dans la phase La régression logistique multinomiale a révélé une corrélation entre les deux extrêmes : Le nombre de cellules uNK CD56+ dans les phases pré-réceptives et post-

	<p>réceptives.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le rapport entre les macrophages CD163+ et les macrophages CD68+ était réduit dans le groupe ayant subi un échec d'implantation. – Les cellules pan-macrophages CD68+ et les macrophages M2 CD163+ sont plus nombreux dans le groupe des femmes en échec d'implantation. – Les cellules CD57+ et les CD83+ sont significativement plus nombreuses dans le groupe d'échec d'implantation.
--	---

Tableau V: Etude synthétique de l'approche Transcriptomique .

D'après l'analyse de 6/30 articles qui sont étudiés le profil d'expression génétique de l'endomètre réceptif nous avons synthétisé les résultats présentés dans le tableau ci-dessous.

Articles	Synthèse
1. Synthèse concernant les corrélations entre l'expression génétique spécifique et succès d'implantation en fonction de cycle naturelle chez les femmes fertiles (5/6 articles)	
<ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endométriale facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test. (2016) • 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? (2019) • Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, 	<ul style="list-style-type: none"> – Le profil génétique de l'endomètre au cours de la transcription de l'endomètre sécrétoire de la phase pré-réceptive (LH+1 à LH+5) au cycle réceptif (LH+7 à LH+9) en cycle naturel des femmes fertiles – le nombre de gènes différentiellement exprimés varie de 107 à 2878. Alors que le croisement des données transcriptomiques de toutes ces études révèle que seuls deux gènes sont communs à toute cette analyse : – SPP1 (secreted phosphoprotein 1) : gène codant pour une glycoprotéine impliquée dans l'adhésion cellulaire et la migration cellulaire au cours de l'implantation embryonnaire. Cette glycoprotéine est un ligand de l'intégrine $\alpha 3$ elle permet l'adhésion et la migration cellulaires lors de l'implantation embryonnaire, est

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

<p>biomarkers, and transcriptomics. (2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. (2012) • Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results(.2013) • La receptivity endometriale en aide medicale a la procreation : Une piste à ne pas oublier devant un echec d'implantation (2021) 	<p>régulée par la progestérone, et son expression maximale dans les cellules épithéliales de l'endomètre a été observée pendant la fenêtre d'implantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> – IL15 : est un gène régulé par la progestérone dans les cellules stromales de l'endomètre et est important en tant qu'agent chimiotactique et stimulateur de la réplication des cellules tueuses naturelles (NK).
<p>2. Synthèse consternant les corrélations entre l'expression génétique spécifique et succès d'implantation en fonction de cycle naturelle chez les femmes fertiles en cas de traitement de FIV et ICSI (5/6 articles)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endometriale facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test. 2016 • 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? 2019 	<ul style="list-style-type: none"> – D'après Les résultants des analyses de profil génétique d'endomètre réceptif en cycle naturel (LH+7 à LH+9) des patientes fertiles qui ont tombée enceinte lors d'un cycle de FIV ultérieur, 6 gènes ont apparu surexprimés de façon homogène dans cette population de patientes : – VEGFA (vascular endothelial growth factor A). – PLA2G2A (phospholipase A2 group IIA). – ALPL (alkaline phosphatase). – LIF (leukemia inhibitory factor). – NNMT (nicotinamide N-methyltransferase). – STC1 (stanniocalcin 1). <ul style="list-style-type: none"> ○ Les résultats de la comparaisant du profil

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

<ul style="list-style-type: none"> • Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and transcriptomics .(2008) • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data (2018) • La receptivity endometriale en aide medicale a la procreation : Une piste a ne pas oublier devant un echec d'implantation (2021). 	<p>génétique d'endomètres prélevés pendant la fenêtre théorique d'implantation en cycle naturel (LH+7 à LH+9) de patientes ayant déclaré une grossesse spontanément après une ou deux tentatives en ICSI à celui de patientes n'ayant pas déclaré de grossesse après au moins deux tentatives en ICSI sont que Seuls deux gènes différents de ceux rapportés précédemment ont été identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MSX1 (msh homeobox 1). ○ HOXA10 (homeobox A10).
<p>3. Synthèse concernant l'intérêt des Testes de La Réceptivité Endometriale dans l'identification des marqueurs génétique permettant le succès d'implantation en fonction de cycle naturelle chez les femmes fertile (5/6 articles)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endometriale facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test.(2016) • 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? (2019) • Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and 	<ul style="list-style-type: none"> – Le Win test fait la quantification de 11 ARNm qui sont exprimé différemment pendant la fenêtre d'implantation par qPCR au sein de deux biopsies endometriales prélevées a LH + 6 et a LH + 8 en cycle naturel. – L'ERA identifier le statut de réceptivité en cycle naturel (LH + 7) ou en cycle stimule (Pg + 5) grâce à l'évaluation de l'expression de 238 ARNm. – La comparaison entre les résultats obtenus de Win test et de test Endometrial Receptivity Array (ERA) montre que seul 4 ARNm commun entre les deux tests: – laminin b3 (LAMB3). – Microfibril associated protein 5 (MFAP5). – Osteopontin (SPP1). – Interleukine 15 (IL15). – la littérature semble avoir mis en évidence l'existence

<p>transcriptomics.(2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. (2018) • Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results(.2013) 	<p>d'une altération ou d'un décalage dans le temps de la fenêtre implantatoire chez certaines patientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> – La prise en compte de plusieurs facteurs semble pertinente comme l'âge maternel (des ovocytes mais pas de l'utérus), le nombre de transferts, les scores morpho cinétiques et la ploïdie des embryons transfèrent. – les résultats obtenu par le RT-PCR quantitatif valider le niveau d'expression de cinq gènes spécifiquement modulés au cours de la fenêtre d'implantation dans les cycles naturels ; dont quatre étaient signalés pour la première fois comme de nouveaux biomarqueurs de la réceptivité endometriale Tout cinq gènes de l'endomètre ont été surexprimés au cours de la phase de mi-sécrétion (LH + 7) par rapport à la phase de sécrétion précoce – (LH +2) : – laminin β3(LAMB3). – Microfibrillar associated protein5 (MFAP5). – Angiopoietin-like 1 (ANGPTL1). – Prokineticin 1 (PROK1). – Nuclear localized factor 2 (NLF2). – une autre comparaison des gènes de signature ERA avec une puce à ADN conçu avec 126 gènes, les troubles endométriaux ont montré que 61 gènes sont communément partagés par les deux modèles. Cette liste de 126 gènes contient également deux gènes qui ont été précédemment rapportés par d'autres à savoir : LAMB3 MFAP5.
---	---

4. Synthèse consternant l'effet de GNRH Agoniste et GNRH Antagoniste sur l'expression génétique de l'endomètre réceptif en cycle Stimulé (3/6 articles)

<ul style="list-style-type: none"> • 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt?(2019) • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data.(2018) • Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results.(2013) 	<ul style="list-style-type: none"> - D'après le résultat de quelques articles certain groupe de recherche disent qu'il ya une sorte de symétrie dans le profil transcriptomique pendant le passage de l'endomètre du pré-réceptif au stade réceptif entre les cycles naturels et stimulés, par contre il ya ceux qui le nient, ces groupes opposés montrent que les deux protocoles agonistes et antagonistes de la GnRH n'affectent que légèrement la répétitivité par rapport aux cycles naturel. tandis que d'autres résultats fourni des preuves d'un fort impact de ces protocoles sur la réceptivité. - Protocoles antagonistes de la GnRH: l'identification de 12 gènes (six régulés positivement et six régulés négativement) qui étaient exprimés de manière différentielle par rapport aux cycles naturels au moment de la fenêtre d'implantation : <ul style="list-style-type: none"> - la prosaposine (PSAP). - la protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline 5 (IGFBP5). - le procollagène-lysine (PLOD3). - les cellules non métastatiques 2 (NME2). - l'inhibiteur de la serpine peptidase (SERPING1). - la tyrosine 3-monooxygénase (YWHAB) . - Facteur d'épissage riche en sérine/arginine 6 (SRSF6). - MMTV de type sans ailes (WNT5A). - Transport d'ATPase H +. - Protocole agoniste de la GNRH : l'identification de six gènes qui étaient exprimés de manière différentielle par rapport aux cycles naturels. Parmi ces gènes, deux ont déjà été liés à l'implantation d'embryons : <ul style="list-style-type: none"> - le récepteur leucocytaire de type immunoglobuline (LIRB1).
---	--

	<ul style="list-style-type: none">- le gène de la protéine 1A modifiant la chromatine (CHMP1A).- l'optineurine (OPTN).- l'antigène CD63.- l'énoxase membre de la superfamille 1 (ENOSF1).- les cellules non métastatiques 2 (NME2).- Horcajadas et al ont identifié 142 gènes exprimés de manière différentielle entre les cycles naturels et stimulés. Ces gènes sont associés à plusieurs fonctions biologiques connues pour jouer un rôle dans la réceptivité endométriale, telles que l'angiogénèse, le développement des vaisseaux sanguins, la morphogénèse, la prolifération et la mort cellulaire. Fait intéressant, toutes ces fonctions ont été liées à la dérégulation du gène VEGF.- L'analyse de l'impact des doses standard et élevées d'un antagoniste de la GnRH par rapport au traitement avec un agoniste de la GnRH dans les cycles COS a montré que le profil génomique de l'endomètre en cycle naturel a été plus étroitement limité chez les femmes subissant une COS après un traitement quotidien avec un antagoniste de la GnRH que chez celles traitées avec un agoniste de la GnRH, soulignant ainsi la nécessité d'efforts supplémentaires pour optimiser les protocoles de COS.
--	--

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

Tableau VI : Etude synthétique de l'approche Protéomique

D'après l'analyse de 6/30 articles qui sont étudiés le profil d'expression protéomique de l'endomètre réceptif nous avons synthétisé les résultats présentés dans le tableau au dessous.

Articles	Synthèse
1. Synthèse concernant l'expression de profil protéomique de l'endomètre réceptif chez les Femme Fertile pendant une cycle naturelle (5/6 articles)	
<ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endométriale, facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test .(2016) • Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes(2020) • La réceptivité endométriale en aide médicale à la procréation : Une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation (2021) • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data.(2013) 	<ul style="list-style-type: none"> – Annexine A4 est la seule protéine en commun entre tous les résultats. – la surexpression d'ANXA4 est remarquée pendant la fenêtre théorique de l'implantation dans tous les articles analysés. – les résultats de toutes les études soulignent que seules deux protéines sont successivement en communs dans leurs expériences réalisées et validées par western blot et immunohistochimie : <ul style="list-style-type: none"> ○ La surexpression de l'Annexine A2 (ANXA2) ○ La sous expression de Stathmine 1 (STMN1). ○ Fait intéressant, la stathmine 1 et l'annexine A2, deux protéines liées au cytosquelette, présentent une régulation opposée cohérente dans l'endomètre réceptif par rapport à l'endomètre pré-réceptif. ○ Le Stathmin 1 est également connu sous le nom d'Op18 ou p19, est une phosphoprotéine de 19 kDa hautement conservée qui possède quatre résidus sérine à son extrémité N (et agit comme un régulateur de la dynamique des microtubules au cours de la progression du cycle cellulaire. Certaines preuves suggèrent que la stathmine 1 favorise le désassemblage des microtubules en augmentant le renouvellement des microtubules pour la réorganisation du cytosquelette. Il a été démontré que la phosphorylation de la stathmine 1 par différentes kinases désactive son activité de

<ul style="list-style-type: none"> • Deciphering the proteomic signature of human endometrial receptivity.(2014) 	<p>déstabilisation des microtubules, qui à son tour favorise la polymérisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alors que Les annexines participent au réarrangement du cytosquelette à la déstabilisation de la polarité apico-basale et à la redistribution de différentes molécules dans les cellules épithéliales de l'endomètre. Dans notre étude protéomique précédente, nous avons identifié l'annexine A2 (ANXA2) comme un marqueur cytosquelettique important dans l'endomètre humain récepteur avec une expression intense des cellules stromales.
<p>2. Synthèse concernant la corrélation entre l'expression de profil protéomique et génomique de l'endomètre réceptif chez les Femme Fertile pendant un cycle naturelle ou stimulé (5/6 articles)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Proteomic analysis of the human receptive versus non-receptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated.(2009) • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data.(2013) • Deciphering the proteomic signature of human 	<ul style="list-style-type: none"> – Puisque la majorité des protéines sont régulées par des modifications post-traductionnelles, on trouve une corrélation entre les résultats des profils transcriptomiques et protéomique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Annexine A2. ○ Oxydase monoamine A (MOA). ○ TAGLN : une cible directe de la migration épithéliale dépendante de la voie TGFβ/Smad 3, connue pour jouer un rôle dans le processus implantatoire ○ L-plastine : est un membre de la famille des protéines liant l'actine et son expression et est régulée par les stéroïdes ovariens. – Deux protéines retrouvées sous exprimé dans certain études : <ul style="list-style-type: none"> – STMN1 (stahmin 1) – PGRMC1 (progesterone receptor membrane component 1)

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

<p>endometrial receptivity.(2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endometriale , facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test .(2016) • Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes.(2020) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alors que une surexpression de : - APOL2 (apolipoprotein L2) - ALDH1A3 (aldehyde dehydrogenase 1 family member A3) - S100A10 (S100 calcium binding protein A10) a été identifié dans d'autres résultats.
<p>3. Synthèse concernant l'analyse des sécrétions utérine de l'endomètre réceptif chez les Femme Fertile pendant un cycle naturelle afin d'avoir l'expression des protéines. (3/6 articles)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Proteomic analysis of the human receptive versus non-receptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated.(2009) • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and 	<ul style="list-style-type: none"> - L'analyse des sécrétions utérines au début de la phase sécrétoire et pendant la fenêtre implantatoire théorique chez des femmes fertiles a permis de détecter la présence de 600 a 1500 protéines secrétées dans le fluide utérin, dont 82 a 367 protéines différentiellement exprimées. Parmi ces protéines, un panel de 4 protéines permettrait de diagnostiquer efficacement la fenêtre implantatoire théorique avec une sensibilité et une spécificité a 91,7 %: - Récepteur a la progestérone [PGR]. - Nicotinamide N-methyltransferase [NNMT].

<p>proteomic data.(2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deciphering the proteomic signature of human endometrial receptivity.(2014) 	<ul style="list-style-type: none"> – Transporteur de sulfate [SLC26A2]. – La lipocaline 2 [LCN2].
<p>4. Synthèse concernant les résultats des analyses de Western Blot et Immunolocalisation appliqué sur l'endomètre réceptif chez les Femme Fertile pendant un cycle naturelle. (5/6 articles)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Proteomic analysis of the human receptive versus non-receptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated.(2009) • Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data.(2013) • Deciphering the proteomic signature of human endometrial receptivity.(2014) • La réceptivité endometriale , facteur 	<ul style="list-style-type: none"> – Des études de validation à l'aide de western blots et d'immun localisation ont été réalisées pour : – Protéine du composant 1 de la membrane du récepteur de la progestérone (PGRMC1). – Annexine A6 (ANXA6) – D'après autre résultats, deux protéines nucléaires ont impliquées dans le traitement de l'ARN en relation avec la prolifération et/ou la maturation cellulaire : – Ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène L (HNRPL). – Facteur d'épissage riche en sérine/arginine 3 (SRSF3).

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

<p>cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test .(2016)</p> <ul style="list-style-type: none">• Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes.(2020).	
--	--

II. Etude analytique

De nombreux auteurs ont recherché des corrélations entre des facteurs utérins et le succès de l'implantation embryonnaire en PMA [60]. Nous nous sommes intéressés à l'importance de la réceptivité endométriale dans l'issue de l'implantation en PMA. Dans ce cadre, nous avons analysé 30 articles s'étalant de l'année 2008 jusqu'à 2021, ces derniers étudient les différents approches morphologique conventionnelle et innovante afin de mieux comprendre le mécanisme de la réceptivité endométriale.

L'EE est un marqueur histologique non invasif qui permet d'augmenter le taux d'implantation. Dans les cycles frais, plusieurs études ont trouvé une association positive entre l'épaisseur de l'endomètre et les résultats de la FIV [61, 62, 63,64], tandis que d'autres n'ont pas pu établir de corrélation significative entre l'épaisseur de l'endomètre et la grossesse après un traitement de FIV [65, 66]. D'après le tableau 02, nous avons synthétisé que un EE épais permet d'améliorer le taux de grossesses et de naissances vivants parce qu'un EE épais indique que l'endomètre est mature et bien développé. Il existe une relation significative entre l'EE et le taux d'implantations et de grossesses, alors que l'augmentation de l'EE entraîne une augmentation de taux d'implantations embryonnaires, taux de grossesses et le taux de naissances vivants. Au cours de traitement de PMA l'utilisation de protocole de stimulation d'agoniste long est plus efficace et donne un EE plus épais qui permet d'augmenter le taux de grossesses.

Une épaisseur endométriale supérieure à 8 mm a longtemps été utilisée comme marqueur d'une préparation endométriale adéquate dans les cycles TEC. Cependant, l'épaisseur optimale réelle de l'endomètre peut varier d'un individu à l'autre. Ainsi, l'épaisseur de l'endomètre dans les cycles de TEC est moins efficace que l'épaisseur de l'endomètre dans les cycles frais pour l'évaluation de la réceptivité endométriale.

Ces résultats indiquent qu'une épaisseur endométriale accrue permet de prédire une grossesse intra utérine normale chez les patientes qui présentent des saignements vaginaux et une grossesse de localisation inconnue au premier trimestre.

D'après tableau 03, les pinopodes se développent entre j19 et j21 du cycle sous l'influence de la progestérone. Elles sont plus fréquentes au niveau de l'épithélium glandulaire qu'en l'épithélium de surface. Leur expression maximale au niveau de l'épithélium glandulaire est plus précoce au 20e jour du cycle et au niveau de l'épithélium de surface au 22e jour.

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

L'existence d'un riche réseau artériolaire périglandulaire pourrait expliquer l'avance de maturation de l'épithélium glandulaire par rapport à celui de surface, alors qu'Acosta et al [67] rapportent que les cellules à pinopodes peuvent être observées durant une période de sept jours couvrant la fenêtre d'implantation. Selon leur développement, Il y a quatre aspects de pinopodes pendant la fenêtre d'implantation : les pinopodes en début de développement (PDD) : légère saillie à la surface des cellules épithéliales, les pinopodes moyennement développés (PMD) : protrusion plus importante, les pinopodes pleinement développés (PPD) : protrusion bien développée à bord convexe faisant saillie dans la lumière utérine et les pinopodes en régression (PER) : les contours membranaires du pinopode deviennent irréguliers avec affaissement du pôle apical.

Il y a une corrélation significative entre le développement de pinopodes et la fenêtre d'implantation chez les patients fertiles au qui ont des fausses couches récurrentes. Alors que la détection des pinopodes est un signe d'une meilleure synchronisation entre le développement embryonnaire et la maturation endométriale, La synchronisation basée sur la concomitance d'un blastocyste de jour 6 avec un endomètre contenant des PPD telle qu'elle a été introduite pour la première fois par Nikas (1999), fonctionne bien en clinique.

Un score de pinopodes normal permet d'augmenter le taux de réussite de grossesses, ce score a une valeur prédictive plus élevée pour la grossesse clinique, le seuil optimal de score pinopodes obtenue aux 21 jours de cycle avec valeur seuil de 85 cellules. Mais il y a d'autres résultats présentant une expression nulle des pinopodes ont pu concevoir lors de leurs premiers cycles d'ITE. Mais leur taux d'avortement spontané était également élevé. Les explications possibles de la réussite de la grossesse chez ces patientes avec une expression nulle du pinopode peuvent être les suivantes : (1) une stimulation ovarienne attribuée à la formation prématurée du pinopode [68]; (2) un embryon robuste qui pouvait survivre plusieurs jours en attendant le stade de maturité ; (3) des cellules épithéliales de l'endomètre qui peuvent être activées par la diaphonie embryo-maternelle [69,70]; (4) une surface luminale de l'endomètre qui peut être activée par la diaphonie embryonnaire. la surface luminale de l'endomètre étant très hétérogène [68, 71].

Les changements des pinopodes dans le cycle naturel ou non stimulé soient plus variables car le développement du pinopode dépend de la progestérone, non seulement de l'ampleur mais aussi de la durée de la stimulation de l'endomètre par la progestérone. La modification de l'administration de la progestérone et l'utilisation du transfert simultané d'embryons d'âges

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

différents chez les femmes les cas de développement asynchrone des pinopodes permettent d'améliorer l'efficacité des programmes utilisant la méthode de transfert des embryons congelés-décongelés chez les femmes présentant des échecs d'implantation multiples.

Cependant, le rôle précis des pinopodes reste mal connu jusqu'à ce jour. Certaines études rapportent que la formation des pinopodes est accompagnée de la perte des jonctions intercellulaires au niveau des cellules épithéliales, ce qui pourrait faciliter l'attachement du blastocyste et sa pénétration au sein de l'endomètre [72]. Dans cette analyse nous trouvons que les pinopodes ressemblent morphologiquement aux structures d'amarrage de l'endothélium pour l'initiation des interactions moléculaires pour capturer le blastocyste et que l'amas de pinopodes est un signal positif important pour une issue favorable, mais son pouvoir prédictif est inférieur au score de pinopodes. Les pinopodes groupés peuvent fournir une force adhésive plus forte et ont une plus grande opportunité de capturer un blastocyste en déplacement. Mais des résultats montrent que le regroupement des pinopodes est une condition suffisante mais pas nécessaire pour une grossesse réussie. Il est indéniable qu'une expression anormale des pinopodes n'est pas nécessairement liée à l'échec de l'implantation de l'embryon.

Une meilleure compréhension du mécanisme moléculaire impliqué dans la formation et la fonction du pinopode est nécessaire pour une meilleure compréhension du lien entre le pinopode et la réceptivité endométriale.

Pendant la fenêtre d'implantation, il y a une modification des acteurs immunitaires présents, avec l'apparition de cellules Natural Killer (uNK) spécifiquement utérine, différentes par leur phénotype et leurs fonctions des cellules NK sanguines. Ces cellules uNK ont une fonction pro-angiogénique permettant la formation du placenta et une faible toxicité spontanée protégeant le conceptus. L'équilibre entre les différentes cytokines soit pro-inflammatoires (Th1) soit anti-inflammatoires (Th2) permet l'implantation embryonnaire et le succès de la grossesse.

D'après tableau 4, une expression élevée du HLA-G était significativement associée à une augmentation du nombre de cellules CD56+, ainsi qu'à une diminution du nombre de cellules CD16+. Une prolifération accrue des cellules NK est le résultat d'interactions entre les cellules NK déciduales et le HLA-G exprimé à l'interface fœto-maternelle. Alors qu'une expression élevée de HLA-G était associée à l'obtention d'une grossesse après le traitement de FIV. En revanche, aucune femme présentant une faible expression de HLA-G soluble n'a obtenu de

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

grossesse, ce qui suggère qu'une expression élevée de HLA-G est une condition facilitant l'obtention d'une grossesse. Une étude a révélé que les femmes présentant de faibles taux sanguins de HLA-G en période préovulatoire étaient exposées à un risque d'avortement précoce après une FIV [73].

En outre, les cellules uNK font partie d'un système immunitaire décidual complexe qui coopère pour prévenir le rejet de l'allogreffe fœtal [74, 75]. Les cellules uNK induisent la prolifération des cellules T régulatrices (Tregs), une cellule T immunosuppressive spécialisée qui est essentielle pour une implantation réussie.

Une augmentation du nombre de cellules CD56+ pourrait servir d'indicateur de réussite de la grossesse. Alors que, une augmentation des cellules CD16+ peut faciliter la cytotoxicité et, par conséquent, être associée à l'infertilité, conformément aux résultats rapportés par d'autres études. Récemment, des résultats similaires ont rapportés par Eskiciglu et al (2016) avec la conclusion qu'une expression élevée de CD56 et une tendance à une expression plus faible de CD16 peuvent être des indicateurs de fertilité normale et de grossesse saine [76]. Comme l'expression de surface du CD56 est phénotypiquement caractéristique de la population des cellules uNK, la faible expression du CD56 chez les femmes infertiles, on peut impliquer que des mécanismes défectueux impliquant les cellules uNK sont des contributeurs clés dans la pathogenèse d'au moins certains cas d'infertilité.

La valeur pronostique du marqueur CD56 reste incertaine car les études limitées. Même ces dernières années, aucun consensus n'a été atteint sur la nécessité de quantifier les cellules NK CD56+, alors que la fonction et non le nombre de cellules NK est critique pour l'implantation de l'embryon.

Un système immunitaire fonctionnel de la décidue est essentiel pour une implantation et une grossesse réussie, et que des travaux supplémentaires sont nécessaires sur les rôles des cellules uNK et des Tregs dans ce contexte. La valeur de l'utilisation des cellules uNK comme indicateur de pronostic pour une implantation réussie sans tenir compte de l'état de la grossesse antérieure devient encore plus discutable.

L'expression positive et significative de l'ostéopontine (spp1) et de l'IL15 dans le cycle naturelle chez les femmes fertiles était prouvée dans tous les résultats des études que nous avons analysées, ce nous permet de considérer ces deux gènes comme des marqueurs de la réceptivité endométriale [77-79].

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

D'après les résultats de notre analyse, Chez les femmes infertiles, le profil génétique de l'endomètre réceptif au cours du cycle naturel (LH + 7 à LH + 9) montre des expressions géniques uniques et différentes chez les patientes fertiles qui sont tombées enceintes au cours du premier cycle de FIV et d'ICSI ou après quelques essais [105-103]. La plupart de ces gènes différemment exprimé sont impliqués dans le remodelage et la restructuration de l'endomètre afin de recevoir le fœtus correctement. Ces différences expression doivent donc être soigneusement étudiées avant l'application des techniques d'implantation dans les centres de PMA car elles peuvent être considérées comme des marqueurs de la fenêtre d'implantation dans les cas de FIV et ICSI.[30-78-79]

L'utilisation des testes a base transcriptomiques telle que le win-test, l'ERA, le RT-PCRq et les puces d'ADN a simplifié les choses d'un côté et nous a permis de restreindre un peu la zone de recherche, où la comparaison entre les résultats de ces testes ont révélé deux nouveaux gènes qui peuvent être considérés come des marqueurs de la RE qui sont LAMB3 et MFAP5. En plus de SPP1 et IL15 précédemment mentionner.[30-79]

D'après notre analyse certain groupe de recherche disent qu'il ya une sorte de symétrie dans le profil transcriptomique pendant le passage de l'endomètre du pré-réceptif au stade réceptif entre les cycles naturels et stimulés, par contre il ya ceux qui le nient, ces groupes opposés montrent que les deux protocoles agonistes et antagonistes de la GnRH n'affectent que légèrement la répétitivité par rapport aux cycles naturel. Tandis que d'autres résultats fourni des preuves d'un fort impact de ces protocoles sur la réceptivité. Dans ce cas, la différenciation des résultats réduit sa validité, on ne peut donc pas s'y fier, et il vaudrait mieux continuer les recherches pour arriver à un résultat final satisfaisant. D'après les résultats que nous avons interprété, nous pouvons considéré l'ANX A4 come un marqueur de la réceptivité endometriale , sa surexpression dans la fenêtre de l'implantation était montré dans tous les résultats analysé . Ainsi que les deux protéines liée au cytosquelette, stathmine 1 et Annexine A2, peut être considère comme des marqueurs de l'endomètre réceptif, leur rôle important a été démontré dans le processus de l'implantation [80].

D'après les résultats retrouvé, Il existe une relation d'intégration entre l'expression génétique et le profile protéomique dans l'endomètre réceptif [30-78-79-80].

On a remarque juste une différence dans le mode d'expression (surexpression /sous expression). Certains protéines sont surexprimé tandis que des autres sont sous exprimées, et cela est dû a la fonction spécifique de chaque protéines.

Chapitre III Etude analytique et synthétique (analyse d'articles)

L'analyse des sécrétions utérines au début de la phase sécrétoire et pendant la fenêtre d'implantation théorique chez la femme fertiles a permis l'enregistrement d'un panel de 4 protéines qui ont efficacement diagnostiqué la fenêtre d'implantation théorique avec une sensibilité et une spécificité de 91,7% , le Récepteur a la progestérone [PGR], Nicotinamide nmethyl transférase [NNMT], Transporteur de sulfate [SLC26A2] , et La lipocaline 2 [LCN2] . Tandis que les études de validation à l'aide de western blots et d'immun localisation a entraine l'expression de Protéine du composant 1 de la membrane du récepteur de la progestérone (PGRMC1) et l'Aannexine A6 (ANXA6). Deux protéines nucléaires ont impliquées dans le traitement de l'ARN en relation avec la prolifération et/ou la maturation cellulaire qui sont le Ribonucléoprotéine nucléaire hétérogène L (HNRPL) et Facteur d'épissage riche en sérine/arginine 3 (SRSF3) [30-81].

On conclu qu'il y a une corrélation entre les approches qu'on a étudié, alors que un EE optimale et épais c'est-à-dire un endomètre mature contient des pinopodes au niveau d'épithélium glandulaire et de surface qui sont bien développé et qui mener à la synchronisation entre l'embryon et l'endomètre réceptif, et que ce dernier contient un profil immunitaire équilibré qui participe à la formation de placenta et en plus un environnement et de faible toxicité, tous ces changements et modifications de l'endomètre sont contrôlé par une expression spécifique des gènes telle que l'Ostéopontine SPP1 qui participe au remodelage de la matrice extracellulaire et la processus de l'adhésion cellulaire tandis que le développement des pinopodes , et IL15 qui est important en tant qu'agent chimiotactique et stimulateur de la réplication des cellules uNK , avec l'interaction des plusieurs cytokines, chimokines et voies de signalisations, on note aussi la présence d'une corrélation entre le profile génétique et l'expression des protéines, où Annexine A4 , Annexine A2 (ANXA2) et Stathmine 1 (STMN1) ont considérés comme les protéine les plus remarquées [30-78-79-80-81]

Avant un traitement de PMA il est favorable de réalisé un bilan de réceptivité endometriale, et donc l'étude des différentes approches qui permet d'identifier les marqueurs de la réceptivité endometriale et donc précisé le moment idéale où l'endomètre est réceptif et apte a recevoir l'embryon. Cette étude permet d'améliorer le taux d'implantation embryonnaire et donc augmenter le taux des grossesses réussit.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La compréhension clinique de la réceptivité utérine et du dialogue précoce de l'embryon avec l'endomètre devient un des enjeux majeurs de la reproduction. Notre étude a décrit comment l'échographie peut aider à documenter, anticiper, voire potentialiser, ce dialogue dans un contexte sans consensus ni diagnostic, ni thérapeutique.

L'échographie apporte des données essentielles sur la prolifération endométriale ainsi que sur la vascularisation endométriale, qui permettent d'affiner notre connaissance et notre compréhension des problèmes mais reste un outil insuffisant pour prédire la réussite de l'implantation embryonnaire que se soit pour un cycle naturel ou stimulé

Les techniques Omics ont permis une avancée majeure dans le domaine de l'AMP en permettant l'identification de biomarqueurs de la réceptivité endométriale. L'identification de tels biomarqueurs va permettre de révolutionner les pratiques et la prise en charge de patientes en AMP, Le Win-Test, en déterminant le moment où l'endomètre est le plus réceptif, et sa stratégie de remplacement dans le respect de la synchronisation du dialogue fœto-maternel, optimise les chances de réussite en FIV.

A ce jour, l'étude de ces approches n'est pas bien développée dans les articles sur la réceptivité endométriale, alors que les études de rôle précis des pinopodes et les cellules uNK dans la réceptivité endométriale sont moins fréquentes, et c'est aussi pour les analyses transcriptomique et protéomique, malgré leurs résultats positifs les études étaient très aléatoires avec la multiplicité des cas étudiés et leurs différences dans chaque étude, ce qui a conduit à l'impossibilité de déterminer un lien entre les résultats obtenus.

La fiabilité des tests de réceptivité endométriale ne fait pas consensus dans la communauté scientifique et leur place dans la prise en charge en PMA reste controversée, c'est pourquoi leur utilisation en pratique clinique n'est soutenue à ce jour par aucune recommandation officielle. Il serait intéressant de continuer et développer les études sur ces approches, et de réaliser un bilan de réceptivité qui contient tous ces tests avant la réalisation d'une technique de PMA, ce qui permet d'augmenter le taux d'implantation et donc d'augmenter les chances de succès de Procréation médicalement assistée.

Références

Bibliographiques

Références

1. Somasundaram, I. (2016). Endometrial stem cells and its potential applications, Springer.
2. Glasser, S. R., J. D. Aplin, et al. (2002). The endometrium, CRC Press.
3. Trévoux, R. (2009). L'endomètre présent et avenir, John Libbey Eurotext.
4. OUGUELLIT, S. (2013). Sarcomes utérins: Approche diagnostique et thérapeutique. A propos de 10 cas avec revue de la littérature.
5. Franz 3rd, W. (1988). "Basic review: endocrinology of the normal menstrual cycle." Primary care 15(3): 607-616.
6. Bergeron, C. (2006). Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC, Elsevier SAS, Paris), Gynécologie.
7. Rol, N. (2015). Echecs répétés d'implantation en fécondation in vitro: exploration de la cavité utérine par l'échographie vaginale avec accentuation de contraste et état des lieux de l'analyse fonctionnelle de l'endomètre.
8. Brennan, A. and M. Hickey (2019). "Physiology of Endometrial Development through the Cycle and Implantation." How to Prepare the Endometrium to Maximize Implantation Rates and IVF Success: 1.
9. Maksem, J. A., S. J. Robboy, et al. (2009). Endometrial cytology with tissue correlations, Springer Science & Business Media.
10. Dallenbach-Hellweg, G., D. Schmidt, et al. (2010). Atlas of endometrial histopathology, Springer Science & Business Media.
11. Aplin, J. D., S. R. Glasser, et al. (2008). The endometrium: molecular, cellular and clinical perspectives, Informa.
12. Porcu, G., H. Déchaud, et al. (2004). "Réceptivité utérine et implantation embryonnaire: apport de l'échographie et du doppler dans leur évaluation en fécondation in vitro. Revue de la littérature et mise au point." EMC-Gynécologie-Obstétrique 1(4): 145-155.
13. Rihaoui, S., E. Bessueille, et al. (2007). "Menstruations normales." EMC, Gynécologie (35-A-10).
14. Agnus, E. (2013). La contraception hormonale: mode d'action, risques et alternatives, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
15. Zhioua, A., H. Elloumi, et al. (2012). "Analyse morphométrique de l'endomètre humain en période d'implantation. Étude en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission." Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 41(3): 235-242.

16. Salamonsen, L. A., E. Dimitriadis, et al. (2003). "Complex regulation of decidualization: a role for cytokines and proteases—a review." *Placenta* 24: S76-S85.
17. Gu, Y., G. Jow, et al. (1994). "Apoptosis in decidual tissue regression and reorganization." *Endocrinology* 135(3): 1272-1279.
18. Gellersen, B. and J. Brosens (2003). "Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in humane endometrium: a decidualizin gaffair." *The Journal of endocrinology* 178(3): 357-372.
19. Widmaier, E. P., H. Raff, et al. (2013). *Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme: Vander, Chenelière éducation.*
20. Giudice, L. C. (2003). "Elucidating endometrial function in the post-genomic era." *Human Reproduction Update* 9(3): 223-235.
21. Chen, G. T., S. Getsios, et al. (1999). "Cadherin-11 is a hormonally regulated cellular marker of decidualization in human endometrial stromal cells." *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research* 52(2): 158-165.
22. King, A. (2000). "Uterine leukocytes and decidualization." *Human Reproduction Update* 6(1): 28-36.
23. Moffett-King, A. (2002). "Natural killer cells and pregnancy." *Nature Reviews Immunology* 2(9): 656-663.
24. Salamonsen, L. A. (1999). "Role of proteases in implantation." *Reviews of reproduction* 4: 11-22.
25. Knapinska, A. and G. B. Fields (2012). "Chemical biology for understanding matrix metallo proteinase function." *Chem biochem* 13(14): 2002-2020.
26. Chen, G., Q. Feng, et al. (1992). "Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor type-1 in human endometrium." *Sheng li xuebao: [ActaphysiologicaSinica]* 44(5): 502-509.
27. Deryugina, E. I. and J. P. Quigley (2012). "Cell surface remodeling by plasmin: a new function for an old enzyme." *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012.
28. Hauterive, S. P., M. Tsampalas, et al. (2007). "Y a-t-il un marqueur décisif de l'implantation embryonnaire?" *Médecine Thérapeutique/médecine de la reproduction* 9(6): 389-398.
29. Martel, D., R. Frydman, et al. (1987). "Scanning electron microscopy of post ovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment." *Journal of Endocrinology* 114(2): 319-NP.

30. Baron, C., D. Haouzi, et al. (2021). "La réceptivité endométriale en aide médicale à la procréation: Une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation." *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 49(2): 128-136.
31. Gridelet, V. (2015). *L'implantation embryonnaire: étude des récepteurs endométriaux à l'hCG/LH blastocytaire et intérêt de la mesure du G-CSF folliculaire*, Université de Liège, Liège, Belgique.
32. Lédée, N., M. Petitbarat, et al. (2011). "New pre-conception immune biomarkers for clinical practice: interleukin-18, interleukin-15 and TWEAK on the endometrial side, G-CSF on the follicular side." *Journal of reproductive immunology* 88(2): 118-123.
33. Hanna, J., D. Goldman-Wohl, et al. (2006). "Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface." *Nature medicine* 12(9): 1065-1074.
34. Santi, A., R. S. Felser, et al. (2011). "Increased endometrial placenta growth factor (PLGF) gene expression in women with successful implantation." *Fertility and sterility* 96(3): 663-668.
35. Maisonpierre, P. C., C. Suri, et al. (1997). "Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis." *Science* 277(5322): 55-60.
36. Gallos, I. D., M. Khairy, et al. (2018). "Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers." *Reproductive biomedicine online* 37(5): 542-548.
37. Babayev, E., K. Matevossian, et al. (2020). "Baseline Endometrial Thickness or Endometrial Thickness Change in Response to Estrogen Is Not Predictive of Frozen Embryo Transfer Success in Medicated Cycles." *Reproductive Sciences* 27(12): 2242-2246.
38. Kehila, M., S. Kebaili, et al. (2010). "Influence de l'épaisseur de l'endomètre sur l'implantation embryonnaire en fécondation in vitro. A propos de 414 cas." *LA TUNISIE MEDICALE* 88(12): 928-932.
39. Rarani, F. Z., F. Borhani, et al. (2018). "Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs." *Journal of cellular physiology* 233(12): 9145-9158.
40. Diao, L., S. Cai, et al. (2020). "New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI." *Placenta* 99: 180-188.

41. Lédée, N., M. Petitbarat, et al. (2020). "The uterine immune profile: A method for individualizing the management of women who have failed to implant an embryo after IVF/ICSI." *Journal of reproductive immunology*: 103207.
42. Rafia, M. (2006). "Prise en charge de la grossesse extra-utérine au service de gynécologie-obstétrique" B"(A propos de 86 cas)."
43. Bissonnette, L. (2015). *Biomarqueurs de la réceptivité endométriale humaine: du fondamental aux applications cliniques*, Université Montpellier.
44. Haouzi, D., Decaud, H., Assou, S., De Vos, J., & Hamamah, S. (2012). Aperçu de la réceptivité de l'endomètre humain à partir de données transcriptomiques et protéomiques. *Biomédecine de la reproduction en ligne* , 24 (1), 23-34
45. Mishra, A., Sullivan, L. et Caligiuri, MA (2014). Voies moléculaires : signalisation de l'interleukine-15 dans la santé et dans le cancer. *Recherche clinique sur le cancer* , 20 (8), 2044-2050
46. Gridelet, V. (2015). *L'implantation embryonnaire: étude des récepteurs endométriaux à l'hCG/LH blastocytaire et intérêt de la mesure du G-CSF folliculaire*, Université de Liège, Liège, Belgique.
47. Baron, C., D. Haouzi, et al. (2021). "La réceptivité endométriale en aide médicale à la procréation: Une piste à ne pas oublier devant un échec d'implantation." *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 49(2): 128-136.
48. Cotinot, C. (2014). "Impact des polluants environnementaux sur le développement de l'appareil génital féminin." *La Lettre du gynécologue*(390): 12-15.
49. Horcajadas, J. A., A. Riesewijk, et al. (2004). "Determinants of endometrial receptivity." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1034(1): 166-175.
50. Dominguez, F., T. Garrido-Gomez, et al. (2009). "Proteomic analysis of the human receptive versus non-receptive endometrium using differential in-gel electrophoresis and MALDI-MS unveils stathmin 1 and annexin A2 as differentially regulated." *Human reproduction* 24(10): 2607-2617.
51. Aplin, J. D. (2006). "Embryo implantation: the molecular mechanism remains elusive." *Reproductive biomedicine online* 13(6): 833-839.
52. Haouzi, D., F. Bayane, et al. "La réceptivité endométriale, facteur crucial dans l'obtention d'une grossesse en FIV: apport du win test."
53. Haouzi, D., L. Bissonnette, et al. (2014). "Endometrial receptivity profile in patients with premature progesterone elevation on the day of HCG administration." *BioMed research international* 2014.

54. Pascale .H. (2003). " Assistance médicale à la procréation : éthique et législation, aspects biologiques et médicaux".
55. David, D. and P. Revidi (2000). "Assistance médicale à la procréation et problèmes de filiation." *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie* (37. 204 G40). Paris: Elsevier.
56. Weil Med E. Chir. (1999). "Problème psychologique de l'assistance médicale à la procréation En cycl". (Paris –France) *Gynécologie*.
57. Haouzi, D., H. Dechaud, et al. (2012). "Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data." *Reproductive biomedicine online* 24(1): 23-34.
58. El Fekih, S. (2018). Impact des facteurs maternels et paternels sur les résultats de FIV/ICSI et investigations génétiques des spermatozoïdes d'hommes infertiles, Brest
59. Glenn, T. L., A. M. Kotlyar, et al. (2021). "The Impact of Intracytoplasmic Sperm Injection in Non-Male Factor Infertility—A Critical Review." *Journal of Clinical Medicine* 10(12): 2616.
60. Noyes, N., H.-C. Liu, et al. (1995). "Implantation: Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization." *Human reproduction* 10(4): 919-922.
61. Wu, Y., X. Gao, et al. (2014). "Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration." *Reproductive Biology and Endocrinology* 12(1): 1-5.
62. ub, M. L., A. Van Arsdale, et al. (2009). "Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort." *Reproductive Biology and Endocrinology* 7(1): 1-7.
63. Kovacs, P., S. Matyas, et al. (2003). "The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome." *Human reproduction* 18(11): 2337-2341.
64. Zhao, J., Q. Zhang, et al. (2014). "Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle." *Reproductive biomedicine online* 29(3): 291-298.
65. Dietterich, C., J. H. Check, et al. (2002). "Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization–embryo transfer." *Fertility and Sterility* 77(4): 781-786.
66. Arce, H., E. Velilla, et al. (2016). "Association between endometrial thickness in oocyte donation cycles and pregnancy success rates." *Reproduction, Fertility and Development* 28(9): 1288-1294.

67. Acosta, A. A., L. Elberger, et al. (2000). "Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women." *Fertility and Sterility* 73(4): 788-798.
68. Nikas, G. (1999). "Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice." *Human reproduction* 14(suppl_2): 99-106.
69. Saadeldin, I. M., H. J. Oh, et al. (2015). "Embryonic–maternal cross-talk via exosomes: potential implications." *Stem cells and cloning: advances and applications* 8: 103.
70. Simón, C., M. a. J. Gimeno, et al. (1997). "Embryonic regulation of integrins $\beta 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 1$ in human endometrial epithelial cells in vitro." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82(8): 2607-2616
71. Quinn, C. and R. Casper (2009). "Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity." *Human reproduction update* 15(2): 229-236.
72. Bartosch, C., J. M. Lopes, et al. (2011). "Human endometrium ultrastructure during the implantation window: a new perspective of the epithelium cell types." *Reproductive sciences* 18(6): 525-539.
73. Pfeiffer, K. A., V. Rebmann, et al. (2000). "Soluble HLA levels in early pregnancy after in vitro fertilization." *Human immunology* 61(6): 559-564.
74. Kahn, D. A. and D. Baltimore (2010). "Pregnancy induces a fetal antigen-specific maternal T regulatory cell response that contributes to tolerance." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(20): 9299-9304.
75. Fu, B., X. Li, et al. (2013). "Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal–fetal interface." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(3): E231-E240.
76. Eskicioğlu, F., A. T. Özdemir, et al. (2016). "The association of HLA-G and immune markers in recurrent miscarriages." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29(18): 3056-3060.
77. Aghajanova, L., A. Hamilton, et al. (2008). *Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics*. Seminars in cell & developmental biology, Elsevier.
78. Garrido-Gómez, T., M. Ruiz-Alonso, et al. (2013). "Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results." *Fertility and Sterility* 99(4): 1078-1085.
79. Messaoudi, S., I. E. Kasmi, et al. (2019). "15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt?" *Fertility research and practice* 5(1): 1-9.

80. Hernández-Vargas, P., M. Muñoz, et al. (2020). "Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes." *Human reproductions update* 26(2): 264-301.
81. Garrido-Gómez, T., A. Quiñonero, et al. (2014). "Deciphering the proteomic signature of human endometrial receptivity." *Human reproduction* 29(9): 1957-1967.

Annexes

1. Les approches morphologiques conventionnelles

a. Imagerie médicale

Titre	Auteur	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Influence de l'épaisseur de l'endomètre EE sur l'implantation embryonnaire en fécondation in vitro .À-propos de 414 cas 	<p>Mehdi Kehila, Sahbi Kebaili, Iheb Bougmiza, S Meddeb, Sassi Boughizane, Hedi Khairi, Mounir Ajina (2010)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Le taux de grossesses global était associé de façon significative à l'EE le jour de l'induction de l'ovulation et il est associé de façon significative au taux de FSH initial. – Ils ont En analysé les chances de succès de la tentative de PMA pour chaque classe d'épaisseur de l'endomètre : le meilleur taux de grossesses était obtenu avec une EE le jour de l'induction de l'ovulation >12 mm et les chances d'obtenir une grossesse dans ce cas étaient multipliées par 2,71 par rapport à une EE ≤12 mm – Étudié la relation entre l'EE le jour de l'induction de l'ovulation et le taux de grossesse pour chaque type d'PMA à part (FIV classique ou ICSI) : – -L'EE le jour de l'induction de l'ovulation ne paraît pas influencer l'issue de la tentative de FIV classique. – -En cas d'ICSI, l'EE le jour de l'induction de l'ovulation était associé de façon significative aux chances de succès de la tentative. – Le meilleur taux de grossesses était obtenu avec une EE >12mm et le taux minimale d'EE pour laquelle une grossesse a été observée était de 6mm. – Ils ont étudié la relation entre l'EE le jour de l'induction de l'ovulation et le protocole utilisé : L'association était très significative (P<0.001). – Une EE >12 mm était dans 66 % des cas associée au protocole de stimulation agoniste long

		<ul style="list-style-type: none"> - Une EE \leq 7 mm était par contre associée au protocole agoniste court dans 84% des cas.
<ul style="list-style-type: none"> • Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles 	<p>Tao Zhang, MMed, Zhou Li, PhD, Xinling Ren, PhD, Bo Huang, PhD, Guijin Zhu, MMed, Wei Yang, MMed, Lei Jin, PhD(2018).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lors de la subdivision des cycles en cycles de grossesse et non en cycles de grossesse, des différences significatives ont été observées entre les 2 groupes, qui incluaient l'EE à la fois dans les cycles TEC et le jour de la récupération des ovocytes. - Lorsque les cycles ont été subdivisés en fonction de la naissance vivante ou non, des différences significatives ont été observées, y compris l'âge maternel à la fois dans les cycles TEC et le jour de la récupération des ovocytes, la durée de l'infertilité, le nombre de blastocystes transférés et l'EE le jour de la récupération des ovocytes. - Au jour du prélèvement des ovocytes, le taux de grossesse clinique variait de 50,0% chez les patientes avec une EE de 6 mm et à 84,2% chez les patientes avec une EE > 16 mm, avec un taux de naissances vivantes de 33,3% à 63,2%. - Au début de la supplémentation en progestérone dans les cycles TEC, avec une augmentation de l'EE de 6 à > 14 mm, suivait par augmentation du taux de grossesse et de taux de naissances vivantes de 26,1% à 46,2%. - Le taux d'avortement spontané variait avec l'EE, mais n'a montré aucune augmentation constante avec l'augmentation de l'EE. - l'EE le jour du prélèvement des ovocytes et le nombre de blastocystes transférés étaient associés à une amélioration du taux de grossesse clinique et du taux de naissances vivantes, tandis que l'âge maternel était négativement corrélé avec la

		<p>grossesse clinique et la naissance vivante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'EE dans le TEC et le profil de l'endomètre, n'ont pas contribué de manière significative à l'issue de la grossesse. - l'EE le jour du début de la supplémentation en progestérone dans les cycles TEC n'avait pas de corrélation significative avec la grossesse clinique et la naissance vivante. - l'EE le jour de la récupération des ovocytes a montré une association significative avec les résultats cliniques des cycles TEC avec un seuil de 8,75 mm selon la courbe ROC concernant la naissance vivante.
<ul style="list-style-type: none"> • Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst 	<p>Wei Yang, MMed, Tao Zhang, MMed, Zhou Li, PhD, Xinling Ren, PhD, Bo Huang, PhD, Guijin Zhu, MMed, Lei Jin, PhD (2018).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le profil endométriale, la FSH de base et la durée de l'infertilité n'ont pas contribué de manière significative à l'issue de la grossesse. Alors que l'EE était positivement corrélée avec la grossesse clinique, mais n'ont montré aucune avec la naissance vivante. - Le seuil de l'EE était de 8,25 mm pour la grossesse clinique, ce qui fait de ce seuil un mauvais indicateur global de l'issue de la grossesse après une TEC. - Le taux de grossesse clinique, le taux de naissance vivante et le taux d'avortement spontané ont été évalués pour chaque millimètre l'EE afin d'avoir une compréhension plus précise de l'association entre l'épaisseur de l'endomètre et la grossesse. - Le taux de grossesse clinique était compris entre 55,7 % chez les patientes présentant une l'EE de 7 mm à 71,2 % chez les patientes présentant un EE

		<p>de >12 mm, avec un taux de naissance vivante allant de 42,9 % à 52,1 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les taux de grossesse clinique ont augmenté de manière significative avec l'augmentation de l'EE uniquement dans le groupe A (modèle à triple ligne, endomètre hypoéchogène avec des parois externes hyperéchogènes bien définies et une ligne centrale échogène), mais n'ont pas augmenté de manière significative avec l'augmentation de l'EE dans le groupe B (modèle sans triple ligne, endomètre hyperéchogène iso-échogène ou homogène avec une ligne centrale échogène mal définie ou absente avec une ligne centrale échogène mal définie ou absente). - Les taux d'avortements spontanés n'ont pas plus de changement significatif avec l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre, tant dans les groupes A que B. - Les résultats suggèrent une corrélation entre l'EE et la grossesse clinique, alors qu'aucune association n'a été observée entre la forme de l'endomètre et les résultats cliniques. - Ni l'EE, ni le modèle l'EE, ni la combinaison de l'épaisseur et de la configuration de l'endomètre ne pouvaient prédire la naissance vivante après les cycles TEC.
<ul style="list-style-type: none"> • Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize 	<p>Ioannis D Gallos, Mohammed Khairy, Justin Chu1, Madhurima Rajkhowa,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'épaisseur maximale moyenne de l'endomètre enregistrée était de 11,3 mm. - Le taux de naissances vivantes a augmenté de manière significative avec l'augmentation d'EE. - La perte de grossesse atteignait 10% avec l'augmentation d'EE. - Les taux d'implantation étaient plus élevés lorsque

<p>pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfer</p>	<p>Aurelio Tobias, Alison Campbell, Ken Dowell, Simon Fishel, Arri Coomarasamy (2018)</p>	<p>l'EE augmentait.</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'utilisation du seuil de 10 mm signifierait que le taux de fausses couches au-dessus de ce seuil serait inférieur à ce qu'il serait en dessous du seuil. - Les pertes de grossesse sont moins fréquentes avec l'augmentation de l'EE et les naissances vivantes par transfert d'embryon sont plus probables lorsque l'EE est inférieure ou égale à 7 mm.
<ul style="list-style-type: none"> • Comparison of the endometrial receptivity array to endometrial thickness, estradiol and progesterone levels as a marker for endometrial receptivity prior to frozen embryo transfer. 	<p>Alexa, S. T. (2019).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - But - L'épaisseur de l'endomètre (EE) et les taux d'œstradiol (E2) et de progestérone (P4) sont traditionnellement utilisés comme marqueurs de la réceptivité de l'endomètre lors de la préparation du transfert d'embryons congelés (TEC) chez les patientes ayant subi une fécondation in vitro (FIV). Ils proposent que l'utilisation de ces marqueurs de réceptivité connus en conjonction avec les résultats de l'Endometrial Receptivity Array (ERA) augmente la sensibilité de la détection de la réceptivité endométriale optimale pour le transfert d'embryon et l'implantation. - Résultats - En utilisant SAS, des comparaisons par paires ont été faites pour les 4 résultats de l'ERA et un test T a été effectué en utilisant une erreur standard regroupée. - Les 4 résultats ERA ont été comparés à E2, P4, au nombre d'heures de P4 administrées avant la biopsie/le transfert, à l'EE et à l'IP et l'IR de l'artère utérine.

		<ul style="list-style-type: none">- Parmi ces variables, seules les heures de P4 administrées au cours d'un cycle ERA modifié étaient significatives ($p < 0,0001$).- En outre, l'E2 et le nombre d'heures de P4 pendant le cycle modifié étaient les plus élevés chez les patientes ayant un résultat pré-réceptif (moyenne 457,1 et 140,3) et l'IMC était le plus élevé chez les patientes ayant un résultat post-réceptif.- Les différences de moyennes indépendantes du résultat de l'ERA sont minimales pour les niveaux de P4, les heures de P4 données avant la biopsie, l'EE.- Malgré l'identification de résultats plus élevés pour certaines des variables, aucune des différences n'était statistiquement significative.- En outre, il n'y avait pas de différence significative dans le résultat de la grossesse des cycles modifiés pour les résultats de l'ERA précédemment réceptifs par rapport aux résultats non réceptifs.- Seul le nombre d'heures de P4 administrées pendant le cycle modifié d'une patiente a eu un effet significatif sur le résultat de l'ERA. Il semblerait donc qu'il n'existe pas de relation linéaire entre ces variables, y compris le résultat de l'ERA, et qu'il n'existe pas de relation significative entre un résultat de l'ERA et l'issue de la grossesse, ce qui suggère une relation plus complexe qui mérite d'être explorée plus avant.- Une meilleure compréhension de l'effet cumulatif permet d'obtenir des taux d'implantation plus élevés, ce qui réduit le nombre total de transferts nécessaires, le coût total et la charge émotionnelle
--	--	--

		<p>pour la patiente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF 	<p>Vlatka Tomic · Miro Kasum · Katarina Vucic (2020).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – La qualité de l'embryon et l'EE étaient plus élevées chez les femmes enceintes que chez les non enceintes – Une différence statistiquement significative dans l'implantation réussie jusqu'à ce qu'un plateau de 10 mm. – Selon la qualité de l'embryon, le taux d'implantation le plus élevé a été trouvé avec des embryons à 8 cellules au jour 3, ayant une fragmentation $\leq 10\%$, des blastomères symétriques et une absence de blastomères multinucléés, c'est-à-dire dits «embryons de qualité supérieure». – Une EE d'au moins 7 mm s'avère être le seuil optimale pour une implantation réussie en CN-FIV. – Dans cette étude après valeur seuil de 10 mm, la différence d'EE entre les femmes enceinte et non enceinte s'était pas statistiquement significative. – Une EE inférieure (mais pas inférieure à 7 mm) et une qualité embryonnaire élevée étaient des prédicteurs d'une grossesse réussie et vice versa. mais avec une qualité embryonnaire inférieure à l'optimum (fragmentation 20 % de fragmentation, 6 à 8 cellules au jour 3) et une épaisseur endométriale inférieure à 7 mm les chances de réussite d'une grossesse sont faibles.

<ul style="list-style-type: none"> • Baseline Endometrial Thickness or Endometrial Thickness Change in Response to Estrogen Is Not Predictive of Frozen Embryo Transfer Success in Medicated Cycles 	<p>Elnur Babayev , Karine Matevossian, Caroline Hensley , John X. Zhang¹ ,Serdar E. Bulun. (2020).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Aucune différence n'a été observée au niveau de l'association de l'EE au départ (l'EEb) et de modification de l'épaisseur de l'endomètre (l'EEΔ) dans les cycles aboutissant à une grossesse clinique par rapport aux transferts infructueux. – Lorsque le seuil de 7 mm a été utilisé, l'EE le jour du début de la supplémentation en progestérone (EEp) n'était pas non plus différente entre les groupes. – Cette étude a démontré que l'EEde base, la modification de l'EE en réponse aux œstrogènes et l'EE au début de la supplémentation en progestérone lorsque le seuil de 7 mm est utilisé ne sont pas associés aux taux de grossesse clinique dans les cycles TEC médicamenteux. – Cette étude n'a pas démontré de relation significative entre l'EE de base, l'EE le jour du début de la progestérone et la modification de l'EE en réponse aux œstrogènes, et les taux de grossesse clinique dans les cycles TEC médicamenteux. – L'IMC a montré une relation linéaire positive significative avec l'épaisseur initiale de l'endomètre.
<ul style="list-style-type: none"> • Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted 	<p>Renato Silva Martins, António Helio Oliani, Denise Vaz Olianiand José Martinez de Oliveira.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Une morphologie et un volume clairs de l'endomètre ont été obtenus dans les 169 cycles à l'aide d'une échographie transvaginale 3D dans le cadre d'observations en série continues. – Les femmes ont été divisées en deux groupes en fonction de la valeur de l'hCG au 12e jour après le transfert d'embryon et la confirmation

<p>reproductive technology cycles</p>		<p>échographique de la grossesse clinique : le groupe négatif (72,8%) et le groupe positif (27,2%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La morphologie de l'endomètre n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes. - L'épaisseur de l'endomètre sur un profil sagittal 2D unique n'a montré aucune différence statistique au départ et au jour 6 après la stimulation ovarienne contrôlée. - Une différence statistiquement significative n'a été constatée qu'à un stade ultérieur de la stimulation ovarienne contrôlée - au jour 8 et lors des évaluations suivantes. Le volume utérin était comparable entre les deux groupes, sans différence statistique entre les deux. - Le volume endométrial et le volume endométrial ajusté ont montré une différence statistique à partir du sixième jour après la stimulation ovarienne contrôlée. - Le groupe positif présentait des valeurs statistiquement plus élevées dans toutes les observations, sauf au moment basal avant la stimulation ovarienne contrôlée. - Comparaison de la différence entre deux mesures consécutives (taux de croissance de l'endomètre) pour les volumes endométrial et endométrial ajusté, et la différence globale entre la valeur finale et la mesure basale initiale, ils ont pu noter avec une différence statistique que les valeurs étaient plus élevées dans le groupe positif sur les phases initiales du développement endométrial et dans l'évaluation globale. - Un seuil ≥ 5 mm dans la prédiction de la réceptivité
--	--	---

		<p>endométriale a été utilisé avec une bonne sensibilité (85%) et une faible spécificité (69%) dans une application de groupe ; dans un cadre individuel, il avait une bonne valeur prédictive négative (90,1%) et une faible valeur prédictive positive (81,1%), avec une précision diagnostique de 75%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La morphologie de l'endomètre ne s'est pas avérée utile et aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes. - L'EE en 2-D n'a montré aucune différence aux premiers stades de la stimulation ovarienne contrôlée, mais une différence significative a pu être observée après le 8e jour de stimulation. - Le volume endométrial continu en série était significativement plus élevé dans le groupe positif. - L'utilisation d'un seuil ≥ 5 ml d'EE dans la prédiction de la réceptivité endométriale avait une bonne sensibilité et une faible spécificité et peut être utilisé comme un bon test pour exclure le succès. - Cette étude a montré que l'analyse du volume 3D de l'endomètre ainsi que le volume 3D ajusté de l'endomètre peuvent identifier un endomètre réceptif dès le sixième jour de la stimulation ovarienne contrôlée, et les résultats montrent également une grande précision dans la détection de l'endomètre non réceptif (avec une valeur négative prédictive élevée de 90,1%.
<ul style="list-style-type: none"> • The effect of endometrial thickness on pregnancy 	<p>Zhang ShaodiID , Li Qiuyuan, Yin Yisha,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le taux d'implantation, le taux de fausses couches précoces, le taux de grossesses cliniques et le taux de naissances vivantes étaient significativement différents entre les groupes qui présentaient une

<p>Outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which undergo hormone replacement therapy</p>	<p>Zhang Cuilian (2020).</p>	<p>EE différente.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le taux d'implantation, le taux de grossesse clinique et le taux de naissance vivante ont augmenté avec l'augmentation de chaque millimètre d'épaisseur de l'endomètre jusqu'à 8,7 mm. – Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les femmes enceintes et non enceintes en ce qui concerne le taux de grossesse ectopique, les semaines de gestation à l'accouchement et le poids du nouveau-né à la naissance. – Les associations entre l'EE et le taux de fausses couches précoces, le taux de grossesses extra-utérines, les semaines gestationnelles à l'accouchement et le poids des nouveau-nés à la naissance n'étaient pas significatives. – L'EE est un prédicteur significatif non linéaire des résultats cliniques, et son point d'inflexion est de 8,7 mm. Le taux d'implantation, le taux de grossesse clinique et le taux de naissance vivante ont augmenté de respectivement, avec l'augmentation de chaque millimètre d'EE jusqu'à 8,7 mm. – Lorsque l'EE était > 8,7 mm, les résultats cliniques n'ont pas augmenté de manière significative mais ont plutôt eu tendance à être stables. – Le taux de naissances vivantes serait optimal lorsque l'EE était comprise entre 8,7 et 14,5 mm. – Si l'endomètre était trop fin ou trop épais, le taux de naissances vivantes serait réduit. – Les taux de grossesse clinique et de naissance vivante ont diminué de manière lorsque l'EE était
--	------------------------------	---

		de 6-7 mm
<ul style="list-style-type: none"> • ULTRASOUND IMAGING PREDICTS ENDOMETRIAL RECEPTIVITY – A DECREASE IN ENDOMETRIAL THICKNESS (COMPACTION) PRIOR TO EMBRYO TRANSFER IS ASSOCIATED WITH AN INCREASE IN CLINICAL PREGNANCY RATE IN SYNTHETIC FROZEN 	<p>Paul A. Bergh, MD, Richard Thomas Scott, Jr., MD (2020).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les images de 406 cycles répondaient aux critères d'inclusion. – Une diminution de 10 % ou plus de l'EE (compaction) a entraîné un taux de grossesse clinique continue de 74,6 % contre 60,3 % en l'absence de compaction. – La sensibilité et la spécificité de l'utilisation d'un seuil de 10 % étaient de 20,8 % et 88,1 %, respectivement. – Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'âge, l'IMC ou la qualité des embryons. – lorsqu'on comparait ceux qui s'étaient compactés d'au moins 10 % à ceux qui ne l'étaient pas. – Une régression logistique tenant compte de l'âge et de l'IMC a révélé qu'une compaction endométriale de 10 % ou plus augmentait significativement le taux de grossesse clinique en cours. – Une diminution de l'EE après l'initiation de la progestérone a entraîné un taux plus élevé de grossesse en cours dans notre étude. – Ces résultats soutiennent les études récentes sur la compaction de l'endomètre en tant que marqueur potentiel non marqueur non invasif de la réceptivité de l'endomètre.

<p>EUPLOID IVF CYCLES.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • The predictive value of endometrial thickness in 3117 fresh IVF/ICSI cycles for ectopic pregnancy 	<p>Tingfeng Fanga, Manqi Chena, Wenchang Yua, Tingting Maa, Zheng Sub, David Yiu Leung Chanc, Mingpeng Zhaoc, Qiaolan Zhengd, Wenjun Wanga, (2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le groupe EP, les proportions de femmes ayant subi une ICSI étaient significativement plus faibles que celles ayant subi une FIV + ICSI. - L'incidence de l'EP a diminué de 55% avec un EE > 10 mm par rapport à un EE 10 mm - Un EE mince était un facteur de risque d'EP après l'ART. - La valeur seuil EE pour la prédiction de l'IUP était de 10,65 mm. Lorsque l'EE était > 10 mm, le risque EP diminuait d'environ 50 %. - La mesure de l'EE serait bénéfique pour l'identification précoce de l'EP. - Une diminution du risque d'EP a été trouvée chez les patients avec une EE > 10 mm avant le transfert d'embryon. Un certain EE est nécessaire pour réduire l'incidence de l'EP.

b. Morphométrie

Titre	Auteur	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal pinopode and cytokine expression affecting endometrial receptivity in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. 	<p>S. Mukherjee, S. Rajani, B. N. Chakravart. (2010).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les niveaux d'intégrine avb3 et de LIF dans l'épithélium des femmes présentant des fausses couches idiopathiques récurrentes étaient significativement bas par rapport au groupe témoin. – Le niveau de L-sélectine dans l'épithélium était également réduit mais la différence n'était pas significative. La surface d'expression du pinopode était également réduite de manière significative dans le groupe étudié. – L'expression de l'Intégrin avb3, du LIF et du Pinopode est significativement réduite dans l'endomètre des femmes souffrant de fausses couches récurrentes idiopathiques. Ainsi, ils peuvent être utilisés comme biomarqueurs possibles pour prédire la réceptivité endométriale dans les fausses couches idiopathiques récurrentes.
<ul style="list-style-type: none"> • No correlation between pinopode formation and LIF and MMP2 expression in endometrium during implantation window. 	<p>Mateusz Mikołajczyk, Jana Skrzypczak, Przemysław Wirstlein (2011).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Aucune différence dans le stade de développement des pinopodes ni dans la surface endométriale couverte n'a été remarquée entre les groupes étudiés et le groupe témoin. – Aucune corrélation entre le développement des pinopodes et la couverture endométriale n'a été remarquée chez les patientes infertiles, alors qu'une telle corrélation a été observée dans le groupe de contrôle fertile et le groupe de fausses couches récurrentes – Aucune corrélation n'a été observée entre le stade de développement des pinopodes et l'expression de LIF ou de MMP2 dans aucun des groupes

		<p>examinés.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il y avait une corrélation entre le stade de développement des pinopodes et le pourcentage de surface luminale couverte de l'endomètre chez les témoins fertiles et les femmes présentant des fausses couches récurrentes - Un développement correct des pinopodes, une expression abondante des pinopodes sur la surface luminale de l'endomètre, ou les deux, sont nécessaires pour une implantation réussie. - Il n'y avait pas non plus de différence dans le recouvrement de la surface luminale de l'endomètre entre les groupes, ce qui suggère que l'effet des pinopodes dépend du développement synchrone des pinopodes et de leur recouvrement de la surface de l'endomètre. - L'expression des pinopodes complètement développés était étroitement corrélée avec l'expression des LIF à la surface de l'endomètre
<ul style="list-style-type: none"> • Optimization of cryocycles by using pinopode detection in patients with multiple implantation failure: preliminary report 	<p>I Sudoma , Y Goncharova , V Zuki. (2011).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les patients présentant un échec d'implantation multiple examinés en utilisant microscope électronique à balayage ont montré des pinopodes bien formés. - 11 de 21 patientes du groupe au protocole modifié sont devenues enceintes après la première tentative de transfert embryonnaire synchronisé suite à la recherche de pinopodes. En revanche, seules 3 des 25 patientes du protocole standard sont devenues enceintes .L'explication plausible de cette différence significative est une meilleure synchronisation entre le développement embryonnaire et la maturation endométriale obtenue par la détection du pinopode chez ces

		<p>patientes dont la formation de pinopodes n'est pas synchronisée.</p> <ul style="list-style-type: none">– Les pinopodes ne sont pas un marqueur utile de la fenêtre d'implantation.– Les pinopodes étaient dans la plupart des cas confinés à P6-P10 et leur détection s'est avérée utile pour un meilleur timing du transfert d'embryon.– Une meilleure synchronisation entre le développement embryonnaire et la maturation de l'endomètre obtenue par détection de pinopode.– La formation de pinopodes ne se produise pas simultanément et les pinopodes deviennent matures à des jours différents après le début de l'administration de progestérone (traitement de FIV).– Chez les patientes présentant des échecs d'implantation multiples, les anomalies sévères de la formation des pinopodes (décalage de la maturation des pinopodes de plus d'un jour (P6, P10), développement asynchrone, pinopodes arrêtés) se produisent dans 74,5% des cas (41 femmes).– La modification de l'administration de progestérone et l'utilisation du transfert simultané d'embryons d'âge différent dans les cas de développement de pinopodes mal synchronisés permettent d'améliorer l'efficacité des programmes utilisant des embryons congelés-décongelés chez les femmes présentant des échecs d'implantation multiples.
--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> • Analyse morphométrique de l'endomètre humain en période d'implantation. Étude en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission. 	<p>A. Zhiouaa, H. Elloumia,, S. Fourati , G. Merdassia, A. Ben Ammarb, B.S. Sajia, A. Chakerc, F. Zhiouac, M.H. Jaafourab. (2011).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Pendant la fenêtre d'implantation, la membrane apicale de certaines cellules épithéliales développe des projections apicales nommées pinopodes. Ces dernières se développent entre j19 et j21 du cycle sous l'influence de la progestérone. – Les cellules à pinopodes sont plus fréquentes au niveau glandulaire qu'en surface. Leur expression maximale au niveau de l'épithélium glandulaire est plus précoce au 20e jour du cycle et au niveau de l'épithélium de surface au 22e jour. L'existence d'un riche réseau artériolaire périglandulaire pourrait expliquer l'avance de maturation de l'épithélium glandulaire par rapport à celui de surface. – Il y a quatre aspects de pinopodes pendant la fenêtre d'implantation : les PDD : légère saillie à la surface des cellules épithéliales ; les PMD : protrusion plus importante ; les PPD : protrusion bien développée à bord convexe faisant saillie dans la lumière utérine et les PER : les contours membranaires du pinopode deviennent irréguliers avec affaissement du pôle apical. – Ces pinopodes sont des structures dynamiques de morphologie variable qui passent par différents stades de maturation et quand elles atteignent leur maximum de développement, elles commencent à s'isoler progressivement du reste de la cellule par la mise en place à leur base d'une série de système de jonction. – Des molécules d'adhésion ont été identifiées au niveau des pinopodes et certaines études ont démontré l'attachement préférentiel du blastocyste aux régions de l'endomètre pourvues de
--	--	--

		<p>pinopodes, mais cela n'a pas été confirmé in vivo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Clinical validation of pinopode as a marker of endometria l receptivity: a randomized controlled trial 	<p>Zhang Qiong, M.D., Hao Jie, M.D., Wang Yonggang, M.D., Xu Bin, M.D., Zhao Jing, M.D., and Li Yanping, Ph.D.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Lors des premiers cycles de TE congelée-décongelée (TEC) (y compris les cycles frais annulés), 43 des 167 patientes ont conçu, et le taux de RCP était de 25,75 %. À la fin de l'essai de phase I, 229 des 360 patientes avaient réussi à concevoir un enfant, – Aucune expression du pinopode n'a été détectée chez 89 patientes, et seulement 16,85 % d'entre elles ont conçu au cours du premier cycle ET (15/89). La moitié de leurs grossesses s'est terminée par un avortement spontané (7/15), et 34,83 % (31/89) d'entre elles se sont transformées en RIF. – La valeur seuil optimale du score pinopode est au jour LHβ7 pour une grossesse clinique accumulée réussie, et la valeur seuil optimale était de 85. – Les patients pouvaient également être divisés en deux groupes en fonction du le groupe de pinopodes : un groupe positif (110 patients) et négatif (250 patients). Les patients présentant un score pinopode normal avaient un taux de réussite de grossesse plus élevé et ont nécessité moins de cycles d'ET. – 136 patientes ont été recrutées au début ; seul 08 patients présentant un scoring pinopode anormal

		<p>ont été randomisés dans un rapport de 2:1 : iET (71 patients) et ET traditionnelle (37 patients). Aucune différence n'a été détectée dans les caractéristiques démographiques des participantes et les paramètres endométriaux entre les deux groupes.</p> <ul style="list-style-type: none">- La longueur du cilium devient plus courte lorsque les cellules épithéliales perdent leurs microvillosités de surface. C'est le moment optimal pour calculer le moment où les pinopodes matures s'expriment au jour LHβ7.- Le score pinopode a une valeur prédictive plus élevée pour la grossesse clinique. L'épithélium luminal joue un rôle central dans le contrôle de la réceptivité de l'endomètre. Les pinopodes ressemblent morphologiquement aux structures d'amarrage de l'endothélium pour l'initiation des interactions moléculaires pour capturer le blastocyste.- Cette étude a prouvé que l'amas de pinopodes est un signal positif important pour une issue favorable, mais son pouvoir prédictif est inférieur au score de pinopodes. Par rapport aux pinopodes dispersés, les pinopodes groupés peuvent fournir une force adhésive plus forte et ont une plus grande opportunité de capturer un blastocyste en déplacement. Mais les résultats montrent que le regroupement de pinopodes est une condition suffisante mais pas nécessaire pour une grossesse réussie.- 16,85% des patientes présentant une expression nulle des pinopodes ont pu concevoir lors de leurs premiers cycles de TE. Mais leur taux
--	--	---

		<p>d'avortement spontané était également élevé.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ET individuelle basée sur le scoring des pinopodes est une solution prometteuse pour les patientes RIF - L'élucidation du mécanisme moléculaire impliqué dans la moléculaire impliqué dans la formation et la fonction du pinopode est nécessaire pour une meilleure compréhension du lien entre le pinopode et la réceptivité et la réceptivité endométriale.
<ul style="list-style-type: none"> • Pinopode score around the time of implantation is predictive of successful implantation following frozen embryo transfer in hormone replacement cycles 	<p>X.Y. Jin^{1,†}, L.J. Zhao^{1,†}, D.H. Luo¹, L. Liu¹, Y.D. Dai¹, X.X. Hu¹, Y.Y. Wang¹, X. Lin¹, F. Hong¹, T.C. Li², and S.Y. Zhang¹, 2017.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les biopsies de l'endomètre ont été obtenues les jours suivants : (i) jour P + 3, n = 6 ; (ii) jour P + 4, n = 6 ; (iii) jour P + 5, n = 11 ; (iv) jour P + 6, n = 13 ; et (v) jour P + 7, n = 10. - Il existe «3 types de pinopode : pinopode développé PD, pinopode en pleinement développé PPD et pinopode en régressions PR . - Le nombre de total pinopodes TP a augmenté doucement et a atteint un pic le jour P + 6, puis a légèrement baissé le jour P + 7. - Le pourcentage de PD / TP a commencé à baisser le jour P + 5, comparé avec le jour P + 4, puis a continué à baisser le jour P + 6, par rapport au jour P + 5 - Le pourcentage de PPD / TP avait augmenté rapidement au jour P + 5, par rapport au jour P + 4 et a atteint un pic le jour P + 6, puis a chuté rapidement au jour P + 7 - Le pourcentage de PR / TP a augmenté rapidement au jour P + 6, par rapport jour P + 5 et atteint un

		<p>pic au jour P + 7, par rapport au jour P + 6.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de RP/TP n'était pas significativement différent entre les deux groupes, mais les participantes qui ont conçu avaient un pourcentage significativement plus élevé de PPD/TP et un pourcentage significativement plus faible de DP/TP que les participantes qui n'ont pas conçu. - La grossesse était associée à un pourcentage significativement plus élevé de PLF/TP et à un pourcentage significativement plus faible de DP/TP, ils ont calculé un indice pinopode en attribuant un score de 1 à chaque point de pourcentage de PLF et un score de -1 à chaque point de pourcentage de DP. - La valeur seuil du score pinopode ayant la sensibilité et la spécificité les plus élevées était de -26,48 - Le taux de grossesse et le taux d'implantation d'embryons des femmes présentant un score pinopode normal (ou élevé) étaient significativement plus élevés que ceux des femmes présentant un score de pinopode faible. - La progestérone dans les cycles de TSH, nous avons constaté que le pourcentage de PPD/TP et le pourcentage de DP/TP étaient significativement différents d'un cycle à l'autre. - Les taux réduits d'implantation et de grossesse étaient associés à une augmentation du DP et à une diminution du PPD, bien que toutes les participantes aient reçu le même TSH. - Dans cette étude ils ont décrit plus précisément, en termes quantitatifs, comment les sous-types de
--	--	---

		<p>pinopodes changent quotidiennement au cours de la fenêtre d'implantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les pinopodes chez l'homme sont présents pendant une plus longue période, soit plus de cinq jours ou plus. – Les changements dans le cycle naturel ou non stimulé soient plus variables car le développement du pinopode dépend de la progestérone, non seulement de l'ampleur mais aussi de la durée de la stimulation de l'endomètre par la progestérone. – La morphologie et le nombre de pinopodes ne doivent pas être considérés comme un marqueur de faible pertinence clinique.
--	--	---

2. Les approches innovantes

a. Analyse immunologique

Titre	Auteur	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization 	<p>Louise Kofod, Anette Lindhard, Michael Bzorek, Jens Ole Eriksen ; Lise Grupe Larsen, Thomas Vauvert F. Hviid. 2017.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les patientes infertiles sont divisé quatre groupes : groupe hydrosalpinx, groupe salpingectomie, groupe salpingectomisé, groupe ayons infertilité inexpliqué. – Dans les quatre groupes de patientes, Les cellules FoxP3+ positives sont apparues à la fois seules et en petits groupes groupés dans le stroma. La majorité des cellules positives avaient un aspect en forme de haricot représentant très probablement des cellules T. – Le modèle de distribution anatomique des cellules CD56+ et CD16+ est principalement une dispersion dans le stroma endométrial. – Dans chacun des groupes d'infertilité, le nombre

		<p>moyen de cellules FoxP3+ par mm2 était plus élevé par rapport aux contrôles fertiles, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives.</p> <ul style="list-style-type: none">- Par rapport aux témoins fertiles (373,93±140,17), chaque groupe de femmes infertiles présentait une quantité absolue de cellules CD56+ par mm2 dans l'endomètre significativement plus faible- Les deux groupes présentant une infertilité liée à un facteur tubaire ont montré un nombre de cellules CD16+ significativement plus faible.- Le nombre absolu de cellules CD16+ dans chacun des groupes d'infertilité, exprimé en nombre de cellules CD16+ par mm2, ainsi que le pourcentage de cellules CD16+, étaient similaires à ceux du groupe témoin.- Deux anticorps ont été utilisés pour détecter l'expression de HLA-G dans l'endomètre.- Pour le groupe hydrosalpinx, seulement 56% exprimaient des cellules HLA-G+ ; pour le groupe salpingectomie, ce chiffre était de 73% ; et pour le groupe infertile inexpliqué, il était de 71%.- L'intensité de la coloration HLA-F de l'épithélium de surface de l'endomètre (score H) n'était pas significativement différente entre les groupes.- Le score H moyen était plus faible pour chacun des groupes d'infertilité par rapport aux témoins fertiles.- Les femmes présentant un hydrosalpinx avaient un nombre significativement plus élevé de cellules CD56+ endométriales par mm2 que les femmes salpingectomisées.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - Une tendance non significative vers un nombre accru de cellules CD16+ endométriales par mm² a été observée dans le groupe avec hydrosalpinx par rapport aux femmes salpingectomisées (374,18±127,40 vs 283,27±90,83). - Une corrélation positive moyenne significative similaire a été observée entre HLA-F et le pourcentage de cellules CD56+ dans le stroma endométrial (rho=.283, P=.027, n=61, Spearman's), avec des niveaux élevés de HLA-F associés à un pourcentage élevé de cellules CD56+. - Le pourcentage de cellules CD56+ était plus élevé, mais de manière non significative, chez les femmes présentant une forte expression du HLA-G par rapport aux femmes présentant une faible expression du HLA-G (P=.064). - En comparaison avec les femmes ayant une faible expression du HLA-G, une diminution significative du nombre de cellules CD16+ par mm² a été trouvée chez les femmes ayant une forte expression du HLA-G (moyenne 382,14±SD 161,89 vs 244,07±113,53 ; P=.037). - les femmes infertiles qui ont obtenu une grossesse avaient une expression de sHLA-G significativement plus élevée dans l'endomètre. - Le nombre de cellules HLA-G+ (4H84 mAb) ne différait pas non plus en fonction du succès de la grossesse. - Le pourcentage de cellules CD56+ dans l'endomètre était significativement plus élevé chez les femmes ayant réussi à obtenir une grossesse que chez celles qui n'en ont pas obtenu.
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none">- Chez les femmes ayant obtenu une grossesse, des tendances non significatives d'un nombre inférieur de cellules CD16+ par mm² et d'un pourcentage inférieur de cellules CD16+ ont été observées par rapport aux femmes n'ayant pas obtenu de grossesse.- Une expression élevée de HLA-F était associée à un nombre accru de cellules CD56+ et à un pourcentage accru de cellules CD56+.- Une expression élevée du HLA-F peut être importante pour obtenir une grossesse en raison de la corrélation positive avec le nombre de cellules CD56+ uNK, et de l'association observée entre une quantité élevée de cellules CD56+ et la grossesse.- Une expression élevée du HLA-G était significativement associée à une augmentation du nombre de cellules CD56+, ainsi qu'à une diminution du nombre de cellules CD16+.- Une expression élevée de sHLA-G était associée à l'obtention d'une grossesse après le traitement de FIV.- Aucune femme présentant une faible expression de HLA-G soluble n'a obtenu de grossesse, ce qui suggère qu'une expression élevée de HLA-G est une condition facilitant l'obtention d'une grossesse.- La surveillance des taux de cellules uNK dans l'endomètre préimplantatoire peut avoir une valeur pronostique clinique.- Une augmentation du nombre de cellules CD56+ pourrait servir d'indicateur de réussite de la grossesse. D'autre part, une augmentation des
--	--	--

		<p>cellules CD16+ peut faciliter la cytotoxicité et, par conséquent, être associée à l'infertilité,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre de cellules CD56+ était réduit dans chacun des groupes d'infertilité par rapport au groupe de femmes fertiles normales. - Les femmes présentant un hydrosalpinx, comparées aux femmes salpingectomisées, ont un nombre significativement plus élevé de cellules CD56+ et une tendance à avoir plus de cellules CD16+ dans l'endomètre mi-lutéal, ce qui pourrait altérer la réceptivité de l'endomètre.
<ul style="list-style-type: none"> • Immune profiles in the endometrium during implantation window and in the decidua of early pregnancy 	<p>L. Li 1, L.Wang1, C. Huang1, J.Wu2, Y.Wu1, Y. Zeng2018.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les données IHC ont montré que les cellules NK CD56+ et les macrophages CD68+ étaient significativement plus nombreux dans les tissus décimés. étaient significativement plus nombreux dans la decidua de grossesses normales que dans la decidua de grossesses terminales. normales, par rapport à celles de l'endomètre ($p < 0,001$). - Sur D'autre part, le nombre de cellules Tc CD8+ et de cellules Treg Foxp3+ ne présentait pas de ne présentait aucun changement évident entre ces deux groupes. Plus encore intéressant, les cellules NK CD56+ et les macrophages CD68+ étaient largement infiltrés ou recrutés dans la caduque à la cinquième semaine de gestation, voire plus tôt. plus tôt. En revanche, les cellules T CD8+ n'ont commencé à proliférer qu'après la semaine 8. semaine gestationnelle 8. - Après la grossesse, les cellules NK et les macrophages sont les principales cellules immunitaires effectrices qui, dans un premier temps, s'attaquent à la decidua. principales

		<p>cellules immunitaires effectrices qui s'infiltrent et se recrutent en premier lieu dans la decidua pour maintenir une grossesse normale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un échantillon de plus grande taille devrait être inclus pour vérifier les résultats actuels et pour élucider les mécanismes sous-jacents.
<ul style="list-style-type: none"> • Endometrial uNK cell counts do not predict successful implantation in an IVF population 	<p>J.F. Donoghue¹, P. Paiva^{1,†}, W.T. Teh^{1,2,3}, L.M.Cann¹, C.Nowell⁴, H. Rees⁵, S. Bittinger⁵, V.Obers⁶, J.N. Bulmer⁷, C. Stern^{2,3}, J.McBain^{2,3}, and P.A.W. Rogers¹ 2019.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il n'y avait pas de différences significatives dans la proportion des sous-populations de cellules uNK CD56+ ou CD16+ chez les femmes avec RIF et PRIF par rapport à IS. - Une augmentation significative du pourcentage de cellules CD56+ par rapport aux cellules CD16+ dans l'endomètre des femmes atteintes d'IS et de RIF. - Ces données indiquent que les cellules CD56+ sont plus prédominantes dans l'endomètre par rapport aux cellules CD16+, indépendamment du statut de réussite de l'implantation. - Il y avait cependant une augmentation significative de la proportion de cellules uNK distales par rapport aux artérioles proches dans le groupe IS. e groupe RIF et le groupe PRIF. - La proportion croissante d'uNKs les plus proches des artérioles n'est significativement corrélée à l'augmentation de la POD que dans le groupe IS, alors qu'il n'y a pas de corrélation entre la proportion d'uNKs et l'augmentation de la POD dans le groupe RIF. - Une grossesse antérieure (P) a réduit de manière significative le pourcentage de cellules CD56+ par rapport à l'absence de grossesse antérieure (N) dans les groupes IS et RIF.

		<ul style="list-style-type: none">- Le pourcentage moyen de cellules CD56+ dans les groupes sans grossesse antérieure pour les patientes IS et RIF était significativement plus élevé que celui des groupes IS et RIF avec grossesse antérieure.- Les corrélations entre l'augmentation de la POD et l'augmentation des cellules CD56+ endométriales n'étaient significatives que chez les femmes IS sans grossesse antérieure, et ces données étaient basées sur les échantillons de quatre femmes seulement.- Le nombre d'uNK n'était pas un indicateur pronostique utile du succès de l'implantation.- Aucune différence dans les populations d'uNK entre les femmes classées dans les groupes de contrôle RIF et IS en fonction de leurs résultats antérieurs de FIV.- Il n'y avait pas de différences dans les résultats de FIV chez les femmes présentant ou non un taux élevé de cellules uNK.- L'évaluation histopathologique du nombre de cellules uNK dans le cadre de l'examen clinique des femmes subissant des procédures de procréation assistée n'apporte aucun avantage supplémentaire dans la prédiction de l'implantation.- Une grossesse antérieure était associée à une réduction significative du nombre de cellules uNK CD56+ endométriales chez les patientes IS et RIF.
--	--	---

<p>• Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function?</p>	<p>Malene Hviid Saxtorph, Gry Persson, Trine Hallager, Kathrine Birch Petersen, Jens O. Eriksen, Lise Grupe Larsen, Nick Macklon, Thomas Vauvert F. Hviid 2020.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lorsque les phases ERA étaient prédites par le nombre de cellules CD56+ uNK. Dans le groupe échec récurrent de l'implantation (RIF), le nombre de cellules CD56+ uNK était plus élevé dans la phase d'ERA post-réceptive que dans la phase d'ERA pré-réceptive (P = 0,018). Dans le groupe de la première FIV, le nombre de cellules uNK CD56+ était plus élevé dans la phase de l'ERA réceptive par rapport à la phase de l'ERA pré-réceptive (P = 0,05). - 112 échantillons ont été utilisés dans les analyses de corrélation entre la description histologique et le nombre de cellules uNK CD56+ et les phases ERA, respectivement. - Les analyses ont révélé une tendance entre les deux phases sécrétoires et les catégories de cellules uNK CD56+ (P = 0,015). Cependant, aucune différence entre les phases n'a été observée lorsque le nombre de cellules uNK CD56+ a été analysé (Kruskal-Wallis ; P = 0,330). Une corrélation entre les deux phases sécrétoires et les phases ERA a été trouvée (P < 0,001). - Des associations globales ont été trouvées entre la densité des cellules CD56+ uNK dans les catégories faible, moyenne et élevée et le test ERA. - Les femmes ayant un bon pronostic et commençant un traitement de fertilité, le nombre de cellules uNK CD56+ était plus élevé dans la phase La régression logistique multinomiale a révélé une corrélation entre les deux extrêmes : Le nombre de cellules uNK CD56+ dans les
--	---	--

		<p>phases pré-réceptives et post-réceptives. réceptive par rapport à la phase d'EER pré-réceptive.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre le plus élevé de cellules uNK CD56+ pendant le cycle menstruel se situant au moment de l'implantation. - Les femmes atteintes de RIF ont en général un nombre plus faible de cellules CD56+ uNK, peut-être en raison d'un recrutement altéré. - Aucune association claire n'a été trouvée entre les macrophages M2 et les cellules T régulatrices. - Une femme présentant une " sécrétion précoce " après l'examen histologique a peu de chances d'être tardive ou post-réceptive avec ERA. - Aucune corrélation entre les niveaux de p-progestérone et le nombre de cellules uNK CD56+ n'a été observée. Bien qu'il existe un parallèle dans les changements des niveaux de progestérone et la quantité de cellules uNK CD56+ au cours du cycle menstruel. - Une corrélation positive entre le nombre de cellules uNK CD56+ et l'ERA était évidente - Le nombre de cellules uNK CD56+ a tendance à augmenter avec la maturation de la réceptivité endométriale exprimée par le test ERA.
<ul style="list-style-type: none"> • New endometrial immune cell-based score (EI-score) for the 	<p>Lianghui Dia, Songchen Cai a,1, Chunyu Huang b, Longfei Li a, Shuyi Yu a,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il s'agit d'une étude rétrospective utilisant des échantillons de patients obtenus auprès de ceux qui ont reçu leur premier traitement de FIV/ICSI. - Il n'y avait pas de différences statistiques entre le groupe de femmes enceintes et le groupe de

<p>prediction of implantation success for patients undergoing IVF/ICSI</p>	<p>Linlin Wang a, Su Liu a, Yuye Li a,, Yong Zeng a, 2020.</p>	<p>femmes ayant échoué à l'implantation en ce qui concerne l'âge (P =0,758) ou les données endocriniennes de base, notamment la FSH (P = 0,681), la LH (P =0,843) et la P4 (P = 0,334).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Huit marqueurs de cellules immunitaires ont été évalués afin de déterminer la corrélation entre le nombre de cellules immunitaires de l'endomètre et l'issue de la grossesse. - CD56 représente les cellules natural killer (NK), CD68 représente les pan-macrophages, CD163 représente les macrophages M2, FOXP3 représente les cellules T régulatrices (Treg), CD1a représente les cellules dendritiques immatures (imDC), CD83 représente les DC matures (mDC), CD8 représente les cellules T cytotoxiques et CD57 représente les cellules NK et T matures. - Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les cellules NK CD56+, les cellules Treg FOXP3+, les imDC CD1a+, les mDC CD83+ et les cellules T CD8+. mDC et les cellules T CD8+. - Mais des différences significatives pour les panmacrophages CD68+ (P < 0,001), les cellules mDC CD83+ (P < 0,001), les cellules NK et T matures CD57+ (P < 0,001) et les cellules T (P < 0,001). Ces trois populations étaient significativement plus nombreuses dans le groupe ayant subi un échec d'implantation que dans le groupe ayant obtenu une grossesse. - Les pourcentages de pan-macrophages CD68+ (P <0,001) et de macrophages M2 CD163+ (P = 0,029) étaient statistiquement significatifs entre le
---	--	---

		<p>groupe des femmes enceintes et celui des femmes ayant échoué l'implantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le rapport entre les macrophages M2 CD163+ et les macrophages CD68+ dans le groupe ayant subi un échec d'implantation était significativement plus faible que dans le groupe de femmes enceintes. – Le score EI est une échelle visuelle calculée par le poids des pan-macrophages CD68+, des macrophages M2 CD163+ et de la stratégie de transfert. – Il n'y avait pas de différences significatives dans les cellules NK CD56+, les cellules Treg FOXP3+, les CD1a+ imDC, les CD83+ mDC et les cellules T CD8+ entre les femmes enceintes et les femmes en échec d'implantation. – Les cellules pan-macrophages CD68+ et les macrophages M2 CD163+ étaient plus nombreux dans le groupe des femmes en échec d'implantation. – Les cellules CD57+ étaient significativement plus nombreuses dans le groupe d'échec d'implantation. les CDM CD83+ étaient également plus nombreux dans le groupe des échecs d'implantation – Dans cette étude, ils ont apporté de nouvelles preuves que le transfert d'embryons congelés-décongelés était plus susceptible d'échouer dans les populations présentant des macrophages élevés. – Le seuil du score EI a été suggéré pour l'intervention à 72 points dans cette étude. – •Les données révèlent un modèle unique de
--	--	--

		caractéristiques immunologiques de l'endomètre chez les femmes qui ont réussi le premier traitement de FIV/ICSI.
--	--	--

b. Analyse transcriptomique

Titre	Auteurs	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endometrial e facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test . 	<p>D. Haouzi, F .Bayane, H. Boudrar, S. Hamamah 2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> – La modification du profil d'expression génétique de l'endomètre à la cour de la transcription de l'endomètre sécrétoire de la phase pré réceptive (LH+1 à LH+5) a col réceptive (LH+7 à LH+9) en cycle naturel. le nombre de gènes différentiellement exprimé variant de 107 à 2878. – « corson et al _ mirkin et al _ talbi et al _ diaz gimeno _ rieswejiket al _ haouzi et al » – Le croisement des données transcriptomique de toutes ces études révèle que seul deux gènes sont communs à toute cette analyse : <ul style="list-style-type: none"> ○ SPP1(secreted phosphoprotéine 1) :gène codant pour une glycoprotéine impliqué dans l'adhésion cellulaire et la migration cellulaire au cour de l'implantation embryonnaire ○ IL15 : gène régulé par la progestérone. – Important modification des systèmes d'adhésion cellulaire et de remodelage de la matrice EC facilitant probablement l'opposition, l'adhésion puis l'invasion trophoblastique ; les chimokines et les cytokines sont aussi des groupes fonctionnelles majoritairement rapporté. – Allegra et al : analyse le profil transcriptomique de l'endomètre réceptive en cycle naturel (LH+7 à LH+9) (patientes qui sous traitement ovarien pour une procédure ICSI ; déclarons une grossesse a identifié 6 gènes sur exprimés de façon homogène dans cette population de patientes : <ul style="list-style-type: none"> ○ VEGFA (vascular endothelial growth factor A). ○ PLA2G2A (phospholipase A2 group IIA).

		<ul style="list-style-type: none"> ○ ALPL (alkaline phosphatase). ○ LIF (leukemia inhibitory factor). ○ NNMT (nicotinamide N-methyltransferase). ○ STC1 (stanniocalcin 1). <p>– Même équipe : comparaisant du profil transcriptomique d'endomètres prélevés pendant la fenêtre théorique d'implantation en cycle naturel (LH+7 à LH+9) de patientes ayant déclaré une grossesse spontanément après une ou deux tentatives en ICSI à celui de patientes n'ayant pas déclaré de grossesse après au moins deux tentatives en ICSI. Seuls deux candidats différents de ceux rapportés précédemment ont été identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MSX1 (msh homeobox 1) . ○ HOXA10 (homeobox A10). <p>– On retrouve une corrélation entre les taux d'ARNm et de protéines puisque la majorité des protéines sont régulées par des modifications post-traductionnelles.</p> <p>– surexprimés dans l'endomètre réceptif dans trois études transcriptomiques sur six , avec une corrélation dans deux études protéomique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ l'annexine A4 : le seul gène qui a été identifié dans 5 études transcriptomique parmi les 8. ○ l'annexine A2 . ○ l'oxydase monoamine A (MOA). <p>– sur-exprimés dans l'endomètre réceptif dans deux des six études transcriptomiques avec une corrélation dans l'une des deux études protéomiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TAGLN (transgelin 2) . ○ LCP1 (L-plastin).
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - sous-exprimés dans deux des six études transcriptomiques avec une corrélation dans le niveau protéique : <ul style="list-style-type: none"> o STMN1 (stahmin 1) : Mirkin et al. o PGRMC1 (progesterone receptor membrane component 1) - sur-exprimés dans l'endomètre réceptif de l'étude de Haouzi et al. Avec corrélation dans le niveau protéique : <ul style="list-style-type: none"> o APOL2 (apolipoprotein L2). o ALDH1A3 (aldehyde dehydrogenase 1 family member A3). o S100A10 (S100 calcium binding protein A10).
<p>- La receptivity endometrial e en aide medicale a la procreation : Une piste a ne pas oublier devant un echec d'implantati on</p>	<p>C. Baron , D. Haouzi , A. Gala , A. Ferrieres-Hoa , E. Vintejoux S. Brouillet , S.Hamamah 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Approche invasive : - Analyse le profil transcriptomique de biopsies endometriales prélevées pendant la fenêtre implantatoire théorique et ont comparant les résultats avec ceux de biopsies endometriales prélevées pendant la phase proliférative ou la phase sécrétoire précoce du cycle menstruel (Tableaux 2A et 2B). - Les études comparant les résultats obtenus entre la phase proliférative et la fenêtre implantatoire théorique rapportent une expression majoritairement diminuée des ARN pendant la période de réceptivité endometriale (Tableau 2A). - Les résultats obtenus entre la phase sécrétoire précoce et la fenêtre implantatoire théorique sont hétérogènes , avec trois études rapportant une augmentation majoritaire de l'expression de certains ARNm pendant la fenêtre implantatoire , alors que quatre autres études ont plutôt observer une sous expression des ARNm

		<p>pendant la fenêtre d'implantation (Tableau 2B).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deux méta-analyses ont tenté de synthétiser l'ensemble des résultats disponibles. Les deux méta-signatures rapportaient une surexpression de la majorité des transcrits différentiellement exprimés pendant la fenêtre implantatoire théorique. - Tests basés sur une Approche Transcriptomique : - Win test : - Ce test a été développée par l'équipe du Pr Hamamah, Le principe du test repose sur la quantification de ces 11 ARNm par qPCR au sein de deux biopsies endométriales prélevées à LH + 6 et à LH + 8 en cycle naturel ou à PG + 5 et à PG + 7 en cycle artificiel, permettant ainsi de diagnostiquer le statut de la fenêtre implantatoire théorique (réceptif / partiellement réceptif / non réceptif) et de choisir en conséquence le moment optimal pour la réalisation du transfert embryonnaire. - le test Endometrial Receptivity Array (ERA) : - ce test a été publié par l'équipe du Pr Carlos Simon. Le test ERA permet d'identifier le statut de réceptivité en cycle naturel (LH + 7) ou en cycle stimulé (Pg + 5) grâce à l'évaluation de l'expression de 238 ARNm. - On trouve 4 ARNm communs entre les deux tests : <ul style="list-style-type: none"> o laminin b3 (LAMB3). o microfibril associated protein 5 (MFAP5). o osteopontin (SPP1). o interleukine 15 (IL15). - la littérature semble avoir mis en évidence l'existence d'une altération ou d'un décalage dans
--	--	--

		<p>le temps de la fenêtre implantatoire chez certaines patientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> – les approches invasives ont un intérêt limité car la biopsie endométriale ne peut être réalisée sur le même cycle que celui du transfert embryonnaire à cause de son caractère délétère sur l'implantation. – la frontière entre une réceptivité endométriale « saine » et « altérée » reste encore floue. – La prise en compte de plusieurs facteurs semble pertinente comme l'âge maternel (des ovocytes mais pas de l'utérus), le nombre de transferts, les scores morpho cinétiques et la ploïdie des embryons transfèrent . Pour autant, les échecs d'implantation sont difficiles à vivre pour tous les patients. – l'utilisation de tests efficaces de la réceptivité endométriale des les premiers cycles de FIV pourrait également présenter un intérêt. – la fiabilité des tests de réceptivité endométriale ne fait pas consensus dans la communauté scientifique et leur place dans la prise en charge en AMP reste controversée .c'est pourquoi leur utilisation en pratique clinique n'est soutenue à ce jour par aucune recommandation officielle. Seule les réalisations d'essais cliniques randomisés de large échelle permettra de définir leurs indications potentielles en AMP et d'élaborer une conduite à tenir clinique claire quant à leur utilisation dans le cadre des transferts embryonnaires personnalisés.
<ul style="list-style-type: none"> – 15 years of transcriptomic analysis on 	<p>Soumaya Messaoudi1 , Imane EL</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Dans cette revue, nous avons examiné les publications des profils transcriptomiques de femmes fertiles et infertiles pendant la phase sécrétoire des cycles naturels et stimulés afin de

<p>endometrial receptivity: what have we learnt?</p>	<p>Kasmi1, Amelie Bourdieu1, Kimberley Crespo1, Laurence Bissonnette1, Cecile Le Saint1, François Bissonnette Isaac-Jacques Kadoch 2019</p>	<p>comprendre les résultats tirée du profil génétique de l'endomètre.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes fertiles / Cycles naturels : - Talbi et al / Haouzi et al /Riesewijk et al / Diaz Gimeno et al : ont comparé l'expression génétique de la réceptivité humain d'un pré-récepteur (LH + 1/5) à un stade réceptif (LH + 7/9) chez les patients fertiles dans un cycle naturel. le nombre de gènes exprimés de manière différentielle entre l'endomètre pré-réceptif et l'endomètre réceptif est extrêmement variable dans ces études, à partir de 107 à 2878 gènes. - Parmi toutes ces études, seuls deux gènes étaient communs : <ul style="list-style-type: none"> o Ostéopontine, SPP1 (phosphoprotéine sécrétée 1) o Interleukine (IL) IL15. - Haouzi et al / 2009 / ; RT-PCR quantitatif : valider le niveau d'expression de cinq gènes spécifiquement modulés au cours de la fenêtre d'implantation dans les cycles naturels ; dont quatre étaient signalés pour la première fois comme de nouveaux biomarqueurs de la réceptivité endométriale Tout cinq gènes de l'endomètre ont été surexprimés au cours de la phase de mi-sécrétion (LH + 7) par rapport à la phase de sécrétion précoce (LH +2). - laminin β3(LAMB3). - Microfibrillar associated protein5 (MFAP5). - Angiopoietin-like 1 (ANGPTL1). - Prokineticin 1 (PROK1). - Nuclear localized factor 2 (NLF2). - une comparaison des gènes de signature ERA avec
---	---	---

		<p>une puce à ADN conçu avec 126 gènes, les troubles endométriaux ont montré que 61 gènes sont communément partagé par les deux modèles. Cette liste de 126 gènes contient également deux gènes qui ont été précédemment rapportés par d'autres à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAMB3 - MFAP5. - Une autre étude sur les femmes fertiles qui est tombée enceinte lors d'un cycle de FIV ultérieur, analysé le profil d'expression génique de l'endomètre à LH + 7/9, un ou deux cycles menstruels avant leur cycle de FIV . Seul 6 gènes: <ul style="list-style-type: none"> o VEGFA (vascular endothelial growth factor A). o PLA2G2A (phospholipase A2 group IIA). o ALPL (alkaline phosphatase). o LIF (leukemia inhibitory factor). o NNMT (nicotinamide N-methyltransferase) . o STC1 (stanniocalcin 1). - Femmes fertiles / Cycles Stimulée : - En 2008/ Horcajadas et al : ont rapporté que le cycle ovarienne induisait une retard génomique de l'endomètre réceptif par rapport aux cycles naturelle. - Les auteurs ont comparé les profils endométriaux des cycles stimulés et naturels pendant la transition du pré-récepteur (LH / humain gonadotrophine chorionique (hCG) + 1 jusqu'à LH / hCG + 5) à la phase réceptive (LH / hCG + 7 et LH / hCG + 9), et a noté que le profil hCG + 9 est plus étroitement lié au profil LH + 7 que le profil hCG + 7. - L'effet des cycles stimulés sur l'approche
--	--	---

		<p>transcriptomique a été étudiés afin de comprendre les changements dans les profils de l'endomètre réceptif pendant cycle stimulé et pour identifier le protocole de stimulation ovarienne qui minimise l'impact sur la réceptivité endometriale .</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>2012, Haouzi et al</u> : l'existence d'un profil transcriptomique commun pendant le passage de l'endomètre du pré-réceptif au le stade réceptif entre les cycles naturels et stimulés. – Certains groupes ont montré que les deux protocoles agonistes et antagonistes de la GnRH n'affectent que légèrement la répétitivité par rapport aux cycles naturel tandis que d'autres ont fourni des preuves d'un fort impact de ces protocoles sur la réceptivité.
<ul style="list-style-type: none"> – Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data 	<p>Delphine Haouzi , Herve Dechaud , Said Assou , John De Vos ; Samir Hamamah 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Analyser les nouvelles connaissances sur réceptivité endométriale induite par les technologies OMICS, à savoir : – Signature génique, protéique ou moléculaire utilisée comme biomarqueurs de la réceptivité de l'endomètre et leur valeur prédictive dans la prévision de l'issue de la grossesse pendant la FIV – Le profilage transcriptomique pour déterminer l'impact des protocoles de stimulation ovarienne pendant la FIV. – Profils transcriptomiques de la réceptivité endometriale humain / Cycles naturels : – Carson et al., 2002; Diaz-Gimeno et al., 2011; Haouzi et al., 2009a; Mirkin et al., 2005; Riesewijk et al., 2003; Talbi et al., 2006) : ont rapporté des modifications dans les profils d'expression génique associées à la transition de l'endomètre pré réceptif (LH + 1/5) à réceptif (LH

		<p>+ 7/9) ; seuls deux gènes étaient communes à toutes ces études :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ l'ostéopontine SPP1 : glycoprotéine impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaire lors de l'implantation embryonnaire. ○ l'interleukine (IL) 15 : un gène régulé par la progestérone. <p>– Haouzi et al.(2009) : Ils ont comparé la liste des gènes qu'ils ont trouvés significativement modifiés entre les groupes LH+2 et LH+7 avec ceux d'autres études de transcription dans des échantillons d'endomètre au cours du cycle naturel. Une nouvelle approche de prédiction appliquée aux expériences de puces à ADN a ensuite été utilisée pour identifier des biomarqueurs vraisemblablement impliqués dans la susceptibilité de l'endomètre (liste de prédicteurs de 54 gènes).</p> <p>– Cette liste de prédicteurs a ensuite été recoupée avec la liste de gènes spécifiquement modulés pendant la fenêtre d'implantation pour identifier de nouveaux biomarqueurs de la réceptivité de l'endomètre. Plusieurs nouveaux gènes prédictifs de la réceptivité de l'endomètre, mais non répertoriés dans les précédents rapports d'analyse de puces à ADN, ont été sélectionnés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – MFAP5 – ANGPTL1 (angiopoietin-like 1) – PROK1 (prokineticin 1) et NLF2 – (facteur nucléaire localisé 2). – Dont chacun joue un rôle dans le remodelage de la matrice extracellulaire de la cellule endothéliale microenvironnement, l'angiogènes et la formation
--	--	---

		<p>du fenestration endothéliale.</p> <ul style="list-style-type: none"> – (Allegra et al., 2009) : Une étude récente a analysé le profil d'expression génique de l'endomètre à LH + 7/9, un ou deux cycles menstruels avant l'administration d'un analogue de (GnRH), chez des patientes qui sont tombées enceintes après des cycles d'ICSI). – Seuls six gènes se sont révélés être surexprimés de manière homogène dans les biopsies de l'endomètre de patientes devenues enceintes par la suite : – Facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGFA). – Phospholipase A2 groupe IIA (PLA2G2A). – Phosphatase alcaline (ALPL). – Facteur d'inhibition de la leucémie (LIF) . – Nicotinamide N méthyltransférase (NNMT). – STanniocalcine 1 (STC1). – Cycles stimulés pour FIV ou ICSI – Horcajadas et coll. (2008) : la stimulation ovarienne induisait un retard génomique fonctionnel de l'endomètre réceptif par rapport à l'endomètre en cycle naturel . – Haouzi et al (2009) : une nouvelle conception d'étude utilisant des analyses d'échantillons appariés pour comparer les profils d'expression génique du passage de l'endomètre des stades pré-réceptifs et réceptifs entre cycle Naturelle et cycles stimulés chez le même patients – (Horcajadas et al., 2005, 2008; Liu et al., 2008; Mirkin et al., 2004; Simon et al., 2005) : comparaient des échantillons LH + 7/9 et HCG + 7/9 .Cette approche a montré :
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> – l'existence d'un profil transcriptomique commun au cours de l'endomètre passer du stade pré-réceptif au stade réceptif entre cycles naturels et stimulés. – une signature transcriptomique endométriale spécifique associée aux protocoles de stimulation ovarienne. – (Haouzi et al., 2009b) : de nombreux autres gènes, qui étaient régulés à la hausse dans l'endomètre récepteur naturel et sont connus pour être impliqués dans les fonctions biologiques associées au processus d'implantation, n'ont pas été identifiés dans l'endomètre récepteur stimulé. Ces fonctions biologiques comprenaient la voie de signalisation du facteur de croissance transformant (TGF) - , les cascades du complément et de la coagulation et la migration trans-endothéliale des leucocytes. – (Liu et al., 2008; Macklon et al., 2008) : D'autres voies de signalisation altérées dans l'endomètre récepteur sous cycles stimulés ont été signalées, notamment l'adhésion cellulaire, l'interaction cytokine-cytokine, la signalisation Wnt et la régulation de la transduction du signal. – Protocoles antagonistes de la GnRH, Mirkin et al. (2004) : ont identifié 12 gènes (six régulés positivement et six régulés négativement) qui étaient exprimés de manière différentielle par rapport aux cycles naturels au moment de la fenêtre d'implantation : <ul style="list-style-type: none"> – la prosaposine (PSAP). – la protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline 5 (IGFBP5).
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - le procollagène-lysine (PLOD3). - les cellules non métastatiques 2 (NME2). - l'inhibiteur de la serpine peptidase (SERPING1). - la tyrosine 3-monooxygénase (YWHAB) . - Facteur d'épissage riche en sérine/arginine 6 (SRSF6). - MMTV de type sans ailes (WNT5A). - Transport d'ATPase H + . - Protocole agoniste de la GNRH , Mirkin et al .(2004) : il ont identifié six gènes qui étaient exprimés de manière différentielle par rapport aux cycles naturels. Parmi ces gènes, deux ont déjà été liés à l'implantation d'embryons : - le récepteur leucocytaire de type immunoglobuline (LIRB1). - le gène de la protéine 1A modifiant la chromatine (CHMP1A). - l'optineurine (OPTN). - l'antigène CD63. - l'énolase membre de la superfamille 1 (ENOSF1). - les cellules non métastatiques 2 (NME2). - Horcajadas et al. (2008): ont identifié 142 gènes exprimés de manière différentielle entre les cycles naturels et stimulés. Ces gènes sont associés à plusieurs fonctions biologiques connues pour jouer un rôle dans la réceptivité endométriale , telles que l'angiogénèse, le développement des vaisseaux sanguins, la morphogénèse, la prolifération et la mort cellulaire. Fait intéressant, toutes ces fonctions ont été liées à la dérégulation du gène VEGF. - la comparaison gène-expression-profil lors de la transition de pré-réceptif à réceptif de l'endomètre
--	--	---

		<p>dans les cycles naturels et stimulés (LH+2 versus LH+7 versus HCG+2 versus HCG+5) a révélé que le nombre de gènes communs était plus élevé sous les protocoles longs GnRH antagoniste qu'agoniste , suggérant que la GnRH -antagonistes imitent plus étroitement la réceptivité physiologique de l'endomètre .</p>
<p>– Uterine receptivity to human embryonic implantation : Histology, biomarkers, and transcriptomics</p>	<p>L. Aghajanov , A.E. Hamilton, L.C. Giudice 2008</p>	<p>– Cinq études ont été publiées, dans un court laps de temps «Kao et al ./ Carson et al / Riesewijk et al./ Borthwick et al./ Mirkin et al. » rapportant le transcriptome de l'endomètre humain pendant la fenêtre d'implantation.</p> <p>– Toutes les études ont utilisé la même plate-forme de puces à ADN pour effectuer leur analyse. Cela permet une comparaison entre les études ; cependant, il existe des différences dans le type d'analyse des données, ainsi que dans le nombre d'échantillons de patients utilisés, l'âge des sujets, les phases du cycle comparées et le regroupement ou non des échantillons.</p> <p>– La principale différence entre les études provient de l'analyse des étapes fonctionnellement et structurellement différentes du cycle menstruel (prolifératif et sécrétoire), qui se reflète par la grande variabilité des gènes sur/sous exprimés.</p> <p>– Riesewijk et al : ont réalisé une analyse par microarray de l'endomètre des mêmes femmes à LH+2 et à LH+7, ce qui minimise la variabilité inter-patiente.</p> <p>– Kao et al, Carson et al, Borthwick et al, Riesewijk et al et Mirkin et al : Les gènes dont la fonction biologique était inconnue représentaient l'un des plus grands groupes de gènes régulés. Les</p>

		<p>protéines de surface cellulaire, les composants marqueurs extracellulaires et les facteurs de croissance/cytokines représentent une grande partie des gènes sur exprimé en phase de sécrétion intermédiaire dans ces études, ainsi que des gènes codant pour la signalisation intracellulaire et les protéines du cycle cellulaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les gènes immunitaires étaient également représentés dans quatre études sur cinq, impliquant un rôle important pour les cellules et les processus immunitaires dans l'endomètre avant et pendant la fenetre de l'implantation. - Nous avons analysé les études ci-dessus dans le but d'identifier les gènes communs présents dans toutes les études et qui changent de manière similaire au cours de la période réceptive dans l'endomètre mi-sécrétoire. - Horcajadas et al. et Mirkin et al : Il y a très peu de gènes qui ont été régulés de manière significative et similaire pendant la fenêtre d'implantation dans au moins quatre des cinq rapports. Les transcrits régulés à la hausse communs(surexpression) aux études sont : <ul style="list-style-type: none"> o l'ostéopontine (SPPI) : la régulation positive significative de l'ostéopontine dans les cinq études est remarquable, car il est reconnu qu'elle est impliquée dans le processus d'implantation. Cette glycoprotéine est un ligand de l'intégrine $\alpha 3$ elle permet l'adhésion et la migration cellulaires lors de l'implantation embryonnaire, est régulée par la progestérone, et son expression maximale dans les cellules épithéliales de l'endomètre a été observée dans la fenêtre
--	--	--

		<p>d'implantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Apolipoprotéine D. ○ Dickkopf/DKK1. ○ Monoamine oxydase A (MAOA) : est localisée dans la membrane externe des mitochondries et catalyse la désamination oxydative d'une variété de monoamines en utilisant la flavine adénine dinucléotide comme cofacteur . <p>– Henriquez et al : ont rapporté une surexpression du gène et de la protéine MAOA dans la sécrétion médiane par rapport à l'endomètre sécrétoire précoce, et une diminution de l'expression de la MAOA chez les receveurs d'ovocytes donneurs avec échec d'implantation.</p> <p>– Interleukine-15 (IL15) :est un gène régulé par la progestérone dans les cellules stromales de l'endomètre et est important en tant qu'agent chimiotactique et stimulateur de la réplication des cellules tueuses naturelles (NK) .</p> <p>– Protéine kinase kinase 5 activée par un mitogène (MAP3K5) :est un membre des cascades de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK). L'expression et l'activation de cette voie dans l'endomètre humain est augmentée dans la phase sécrétoire, en particulier dans la phase mi-sécrétoire . L'altération de sa phosphorylation peut être impliquée dans la pathogenèse de l'endométriose .</p>
<p>– Profiling the gene signature of endometrial receptivity:</p>	<p>Tamara Garrido-Gomez, María Ruiz-Alonso, David</p>	<p>– L'identification correcte de la fenêtre d'implantation appropriée chez une patiente donnée, à l'aide de biomarqueurs de réceptivité de l'endomètre, peut aider à prévenir l'échec de la reproduction résultant d'un mauvais timing de la</p>

<p>clinical results</p>	<p>Blesa Patricia Diaz-Gimeno, Felipe Vilella, Carlos Simon 2013</p>	<p>fenêtre d'implantation de l'endomètre (WOI).</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'analyse transcriptomique globale de l'endomètre humaine réalisée au cours de la dernière décennie nous a permis de mieux comprendre une signature génomique capable d'identifier l'endomètre réceptivité. – En conséquence, un outil génomique nommé Endometrial Receptivity Array (ERA), basé sur un microarray personnalisé, a été développé, et avec lui un algorithme informatique de prédiction bioinformatique spécialement formé a été créé pour identifier le moment WOI dans l'endomètre. – La connaissance de la biologie de l'endomètre accumulée au cours de la dernière décennie a permis d'étudier la transcriptomique de l'endomètre humain sous de nombreuses perspectives différentes . – Tout d'abord, les profils génomiques dans les différentes phases du cycle menstruel, et en particulier pendant la déциdualisation, ont été étudiés – Deuxièmement, le transcriptome de l'endomètre chez les patientes présentant des échecs d'implantation répétitifs a été analysé et comparé à celui des patientes fertiles. – Troisièmement, des patientes en bonne santé et des femmes atteintes de pathologies de l'endomètre, telles que le cancer de l'endomètre ou l'endométriose, ont été comparées. – Enfin, les modifications du modèle d'expression génique au cours des cycles de stimulation ovarienne contrôlée (COS) et de remplacement hormonal ont été étudiées.
--------------------------------	--	---

		<ul style="list-style-type: none">- Ces études fondamentales ont conduit à la définition d'une signature génomique de la réceptivité endométriale humaine qui peut être utilisée comme stratégie pour surmonter les problèmes de subjectivité causés par les variations inter et intracycles de la datation de la réceptivité endométriale.- Une publication de notre groupe a comparé les profils d'expression du génome entier de l'endomètre pré-réceptif 2 jours après le pic de LH (LH+2) par rapport à l'endomètre réceptif 7 jours après le pic de LH (LH+7). Des échantillons ont été prélevés sur les mêmes femmes fertiles au cours du même cycle, et des puces à ADN contenant 375 gènes, y compris des cytokines humaines, des chimiokines et des facteurs de transcription qui leur sont liés, ont été utilisées.- Cela nous a permis d'identifier 211 gènes qui étaient exprimés différemment dans l'endomètre pré-réceptif (LH+2) par rapport à l'endomètre réceptif (LH+7), dont certains étaient déjà connus, notamment :<ul style="list-style-type: none">o la protéine placentaire 14o ostéopontineo l'intégrine $\alpha 3$o l'IL-1Rtl.- Cependant, nous avons également identifié de nombreux autres gènes qui n'avaient pas été identifiés auparavant dans l'endomètre humain et dont l'expression différentielle entre les phases LH+2 et LH+7 n'avait pas encore été décrite. Bien qu'une signature génomique définitive reste loin d'être claire, l'ostéopontine était systématiquement
--	--	--

		<p>surexprimé dans toutes les études, et des enzymes et molécules importantes impliquées dans le métabolisme des lipides, la réponse immunitaire, la régulation du cycle cellulaire et la liaison ionique ont été identifiées dans les tissus endométriaux à différents stades de réceptivité .</p> <p>– Nous avons également analysé l'impact des doses standard et élevées d'un antagoniste de la GnRH par rapport au traitement avec un agoniste de la GnRH dans les cycles COS (cycle ovarienne stimulé). Le profil génomique de l'endomètre en cycle naturel a été plus étroitement limité chez les femmes subissant une COS après un traitement quotidien avec un antagoniste de la gnRH que chez celles traitées avec un agoniste de la GnRH, soulignant ainsi la nécessité d'efforts supplémentaires pour optimiser les protocoles de COS.</p>
<p>– Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle</p>	<p>D. Haouzi, K. Mahmoud, M.Fourar, K. Bendhaou, H. Dechaud, J. De Vos, T. Reme D. Dewailly6, and S. Hamamah</p>	<p>- Cette étude visait à identifier les gènes exprimés dans l'endomètre humain pendant la fenêtre d'implantation qui pourraient être utilisés comme tels marqueurs.</p> <p>- Une série de patientes(n =31)ont subi des biopsies endométriales (n =62, 2 par patiente) pendant la phase sécrétoire précoce, 2 jours après le pic de LH (LH + 2) et la phase mi-sécrétoire (LH + 7) du même cycle naturel qui a précédé une nouvelle tentative d'ICSI pour le facteur d'infertilité masculine. Les échantillons ont été analysés à l'aide de puces à ADN et les profils d'expression génique au moment de la fenêtre d'implantation ont été calculés. L'analyse de la biologie des</p>

	2009	<p>systèmes a permis d'identifier les voies biologiques qui étaient surreprésentées dans cette signature. Une nouvelle approche de prédiction de classe appliquée aux expériences de puces à ADN a ensuite été utilisée pour identifier des biomarqueurs potentiellement impliqués dans la réceptivité de l'endomètre.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cinq gènes exprimés pendant la fenêtre d'implantation étaient tous surexprimé dans les échantillons LH + 7 par rapport à LH + 2 – Laminine b3. – Protéine associée aux microfibrilles 5 . – Angiopoïétine 1 – Facteur de croissance endothélial vasculaire dérivé des glandes endocrines. – Facteur 2 nucléaire localisé. – L'augmentation de l'expression a été validée par RT-PCR quantitative. <p>Cinq gènes ont été identifiés pour la première fois comme étant surexprimé pendant la fenêtre d'implantation et sont proposés comme nouveaux biomarqueurs pour l'exploration de la réceptivité de l'endomètre.</p>
--	------	--

c. Analyse protéomique

Titre	Auteurs	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> • La réceptivité endometrial e facteur cruciale dans l'obtention d'une grossesse en FIV : apport du win test . 	<p>D. Haouzi, F .Bayane, H. Boudrar, S. Hamamah 2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> – La modification du profil d'expression génétique de l'endomètre à la cour de la transcription de l'endomètre sécrétoire de la phase pré réceptive (LH+1 à LH+5) a col réceptive (LH+7 à LH+9) en cycle naturel. le nombre de gènes différentiellement exprimé variant de 107 à 2878. – « corson et al _ mirkin et al _ talbi et al _ diaz gimeno _ rieswejiket al _ haouzi et al » – Le croisement des données transcriptomique de toutes ces études révèle que seul deux gènes sont communs à toute cette analyse : <ul style="list-style-type: none"> ○ SPP1(secreted phosphoprotéine 1) :gène codant pour une glycoprotéine impliqué dans l'adhésion cellulaire et la migration cellulaire au cour de l'implantation embryonnaire ○ IL15 : gène régulé par la progestérone. – Important modification des systèmes d'adhésion cellulaire et de remodelage de la matrice EC facilitant probablement l'opposition, l'adhésion puis l'invasion trophoblastique ; les chimokines et les cytockines sont aussi des groupes fonctionnelles majoritairement rapporté. – Allegra et al : analyse le profil transcriptomique de l'endomètre réceptive en cycle naturel (LH+7 à LH+9) (patientes qui sous traitement ovarien pour une procédure ICSI ; déclarons une grossesse a identifié 6 gènes sur exprimés de façon homogène dans cette population de patientes : <ul style="list-style-type: none"> ○ VEGFA (vascular endothelial growth factor A). ○ PLA2G2A (phospholipase A2 group IIA).

		<ul style="list-style-type: none"> ○ ALPL (alkaline phosphatase). ○ LIF (leukemia inhibitory factor). ○ NNMT (nicotinamide N-methyltransferase). ○ STC1 (stanniocalcin 1). <p>– Même équipe : comparaisant du profil transcriptomique d'endomètres prélevés pendant la fenêtre théorique d'implantation en cycle naturel (LH+7 à LH+9) de patientes ayant déclaré une grossesse spontanément après une ou deux tentatives en ICSI à celui de patientes n'ayant pas déclaré de grossesse après au moins deux tentatives en ICSI. Seuls deux candidats différents de ceux rapportés précédemment ont été identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MSX1 (msh homeobox 1) . ○ HOXA10 (homeobox A10). <p>– On retrouve une corrélation entre les taux d'ARNm et de protéines puisque la majorité des protéines sont régulées par des modifications post-traductionnelles.</p> <p>– surexprimés dans l'endomètre réceptif dans trois études transcriptomiques sur six , avec une corrélation dans deux études protéomique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ l'annexine A4 : le seul gène qui a été identifié dans 5 études transcriptomique parmi les 8. ○ l'annexine A2 . ○ l'oxydase monoamine A (MOA). <p>– sur-exprimés dans l'endomètre réceptif dans deux des six études transcriptomiques avec une corrélation dans l'une des deux études protéomiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TAGLN (transgelin 2) . ○ LCP1 (L-plastin).
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - sous-exprimés dans deux des six études transcriptomiques avec une corrélation dans le niveau protéique : <ul style="list-style-type: none"> o STMN1 (stahmin 1) : Mirkin et al. o PGRMC1 (progesterone receptor membrane component 1) - sur-exprimés dans l'endomètre réceptif de l'étude de Haouzi et al. Avec corrélation dans le niveau protéique : <ul style="list-style-type: none"> o APOL2 (apolipoprotein L2). o ALDH1A3 (aldehyde dehydrogenase 1 family member A3). o S100A10 (S100 calcium binding protein A10).
<p>- La receptivity endometrial e en aide medicale a la procreation : Une piste a ne pas oublier devant un echec d'implantation</p>	<p>C. Baron , D. Haouzi , A. Gala , A. Ferrieres-Hoa , E. Vintejoux S. Brouillet , S.Hamamah 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Approche invasive : - Analyse le profil transcriptomique de biopsies endometriales prélevées pendant la fenêtre implantatoire théorique et ont comparant les résultats avec ceux de biopsies endometriales prélevées pendant la phase proliférative ou la phase sécrétoire précoce du cycle menstruel (Tableaux 2A et 2B). - Les études comparant les résultats obtenus entre la phase proliférative et la fenêtre implantatoire théorique rapportent une expression majoritairement diminuée des ARN pendant la période de réceptivité endometriale (Tableau 2A). - Les résultats obtenus entre la phase sécrétoire précoce et la fenêtre implantatoire théorique sont hétérogènes , avec trois études rapportant une augmentation majoritaire de l'expression de certains ARNm pendant la fenêtre implantatoire , alors que quatre autres études ont plutôt observer une sous expression des ARNm

		<p>pendant la fenêtre d'implantation (Tableau 2B).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deux méta-analyses ont tenté de synthétiser l'ensemble des résultats disponibles. Les deux méta-signatures rapportaient une surexpression de la majorité des transcrits différentiellement exprimés pendant la fenêtre implantatoire théorique. - Tests basés sur une Approche Transcriptomique : - Win test : - Ce test a été développée par l'équipe du Pr Hamamah, Le principe du test repose sur la quantification de ces 11 ARNm par qPCR au sein de deux biopsies endométriales prélevées à LH + 6 et à LH + 8 en cycle naturel ou à PG + 5 et à PG + 7 en cycle artificiel, permettant ainsi de diagnostiquer le statut de la fenêtre implantatoire théorique (réceptif / partiellement réceptif / non réceptif) et de choisir en conséquence le moment optimal pour la réalisation du transfert embryonnaire. - le test Endometrial Receptivity Array (ERA) : - ce test a été publié par l'équipe du Pr Carlos Simon. Le test ERA permet d'identifier le statut de réceptivité en cycle naturel (LH + 7) ou en cycle stimulé (Pg + 5) grâce à l'évaluation de l'expression de 238 ARNm. - On trouve 4 ARNm communs entre les deux tests : <ul style="list-style-type: none"> o laminin b3 (LAMB3). o microfibril associated protein 5 (MFAP5). o osteopontin (SPP1). o interleukine 15 (IL15). - la littérature semble avoir mis en évidence l'existence d'une altération ou d'un décalage dans
--	--	--

		<p>le temps de la fenêtre implantatoire chez certaines patientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - les approches invasives ont un intérêt limité car la biopsie endométriale ne peut être réalisée sur le même cycle que celui du transfert embryonnaire à cause de son caractère délétère sur l'implantation. - la frontière entre une réceptivité endométriale « saine » et « altérée » reste encore floue. - La prise en compte de plusieurs facteurs semble pertinente comme l'âge maternel (des ovocytes mais pas de l'utérus), le nombre de transferts, les scores morpho cinétiques et la ploïdie des embryons transfèrent . Pour autant, les échecs d'implantation sont difficiles à vivre pour tous les patients. - l'utilisation de tests efficaces de la réceptivité endométriale des les premiers cycles de FIV pourrait également présenter un intérêt. - la fiabilité des tests de réceptivité endométriale ne fait pas consensus dans la communauté scientifique et leur place dans la prise en charge en AMP reste controversée .c'est pourquoi leur utilisation en pratique clinique n'est soutenue à ce jour par aucune recommandation officielle. Seule les réalisations d'essais cliniques randomisés de large échelle permettra de définir leurs indications potentielles en AMP et d'élaborer une conduite à tenir clinique claire quant à leur utilisation dans le cadre des transferts embryonnaires personnalisés.
<ul style="list-style-type: none"> - 15 years of transcriptomic analysis on 	<p>Soumaya Messaoudi1 , Imane EL</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dans cette revue, nous avons examiné les publications des profils transcriptomiques de femmes fertiles et infertiles pendant la phase sécrétoire des cycles naturels et stimulés afin de

<p>endometrial receptivity: what have we learnt?</p>	<p>Kasmi1, Amelie Bourdieu1, Kimberley Crespo1, Laurence Bissonnette1, Cecile Le Saint1, François Bissonnette Isaac-Jacques Kadoch 2019</p>	<p>comprendre les résultats tirée du profile génétique de l'endomètre.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Femmes fertiles / Cycles naturels : - Talbi et al / Haouzi et al /Riesewijk et al / Diaz Gimeno et al : ont comparé l'expression génétique de la réceptivité humain d'un pré-récepteur (LH + 1/5) à un stade réceptif (LH + 7/9) chez les patients fertiles dans un cycle naturel. le nombre de gènes exprimés de manière différentielle entre l'endomètre pré-réceptif et l'endomètre réceptif est extrêmement variable dans ces études, à partir de 107 à 2878 gènes. - Parmi toutes ces études, seuls deux gènes étaient communs : <ul style="list-style-type: none"> o Ostéopontine, SPP1 (phosphoprotéine sécrétée 1) o Interleukine (IL) IL15. - Haouzi et al / 2009 / ; RT-PCR quantitatif : valider le niveau d'expression de cinq gènes spécifiquement modulés au cours de la fenêtré d'implantation dans les cycles naturels ; dont quatre étaient signalés pour la première fois comme de nouveaux biomarqueurs de la réceptivité endometriale Tout cinq gènes de l'endomètre ont été surexprimés au cours de la phase de mi-sécrétion (LH + 7) par rapport à la phase de sécrétion précoce (LH +2). - laminin β3(LAMB3). - Microfibrillar associated protein5 (MFAP5). - Angiopoietin-like 1 (ANGPTL1). - Prokineticin 1 (PROK1). - Nuclear localized factor 2 (NLF2). - une comparaison des gènes de signature ERA avec
---	---	--

		<p>une puce à ADN conçu avec 126 gènes, les troubles endométriaux ont montré que 61 gènes sont communément partagé par les deux modèles. Cette liste de 126 gènes contient également deux gènes qui ont été précédemment rapportés par d'autres à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAMB3 - MFAP5. - Une autre étude sur les femmes fertiles qui est tombée enceinte lors d'un cycle de FIV ultérieur, analysé le profil d'expression génique de l'endomètre à LH + 7/9, un ou deux cycles menstruels avant leur cycle de FIV . Seul 6 gènes: <ul style="list-style-type: none"> o VEGFA (vascular endothelial growth factor A). o PLA2G2A (phospholipase A2 group IIA). o ALPL (alkaline phosphatase). o LIF (leukemia inhibitory factor). o NNMT (nicotinamide N-methyltransferase) . o STC1 (stanniocalcin 1). - Femmes fertiles / Cycles Stimulée : - En 2008/ Horcajadas et al : ont rapporté que le cycle ovarienne induisait une retard génomique de l'endomètre réceptif par rapport aux cycles naturelle. - Les auteurs ont comparé les profils endométriaux des cycles stimulés et naturels pendant la transition du pré-récepteur (LH / humain gonadotrophine chorionique (hCG) + 1 jusqu'à LH / hCG + 5) à la phase réceptive (LH / hCG + 7 et LH / hCG + 9), et a noté que le profil hCG + 9 est plus étroitement lié au profil LH + 7 que le profil hCG + 7. - L'effet des cycles stimulés sur l'approche
--	--	---

		<p>transcriptomique a été étudiés afin de comprendre les changements dans les profils de l'endomètre réceptif pendant cycle stimulé et pour identifier le protocole de stimulation ovarienne qui minimise l'impact sur la réceptivité endometriale .</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>2012, Haouzi et al</u>: l'existence d'un profil transcriptomique commun pendant le passage de l'endomètre du pré-réceptif au le stade réceptif entre les cycles naturels et stimulés. - Certains groupes ont montré que les deux protocoles agonistes et antagonistes de la GnRH n'affectent que légèrement la répétitivité par rapport aux cycles naturel tandis que d'autres ont fourni des preuves d'un fort impact de ces protocoles sur la réceptivité.
<p>- Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data</p>	<p>Delphine Haouzi , Herve Dechaud , Said Assou , John De Vos ; Samir Hamamah 2021</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Analyser les nouvelles connaissances sur réceptivité endométriale induite par les technologies OMICS, à savoir : - Signature génique, protéique ou moléculaire utilisée comme biomarqueurs de la réceptivité de l'endomètre et leur valeur prédictive dans la prévision de l'issue de la grossesse pendant la FIV - Le profilage transcriptomique pour déterminer l'impact des protocoles de stimulation ovarienne pendant la FIV. - Profils transcriptomiques de la réceptivité endometriale humain / Cycles naturels : - Carson et al., 2002; Diaz-Gimeno et al., 2011; Haouzi et al., 2009a; Mirkin et al., 2005; Riesewijk et al., 2003; Talbi et al., 2006) : ont rapporté des modifications dans les profils d'expression génique associées à la transition de l'endomètre pré réceptif (LH + 1/5) à réceptif (LH

		<p>+ 7/9); seuls deux gènes étaient communes à toutes ces études :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ l'ostéopontine SPP1 : glycoprotéine impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaire lors de l'implantation embryonnaire. ○ l'interleukine (IL) 15 : un gène régulé par la progestérone. <p>– Haouzi et al.(2009) : Ils ont comparé la liste des gènes qu'ils ont trouvés significativement modifiés entre les groupes LH+2 et LH+7 avec ceux d'autres études de transcription dans des échantillons d'endomètre au cours du cycle naturel. Une nouvelle approche de prédiction appliquée aux expériences de puces à ADN a ensuite été utilisée pour identifier des biomarqueurs vraisemblablement impliqués dans la susceptibilité de l'endomètre (liste de prédicteurs de 54 gènes).</p> <p>– Cette liste de prédicteurs a ensuite été recoupée avec la liste de gènes spécifiquement modulés pendant la fenêtre d'implantation pour identifier de nouveaux biomarqueurs de la réceptivité de l'endomètre. Plusieurs nouveaux gènes prédictifs de la réceptivité de l'endomètre, mais non répertoriés dans les précédents rapports d'analyse de puces à ADN, ont été sélectionnés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – MFAP5 – ANGPTL1 (angiopoïetin-like 1) – PROK1 (prokinéticin 1) et NLF2 – (facteur nucléaire localisé 2). – Dont chacun joue un rôle dans le remodelage de la matrice extracellulaire de la cellule endothéliale microenvironnement, l'anxiogènes et la formation
--	--	--

		<p>du fenestration endothéliale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Allegra et al., 2009) : Une étude récente a analysé le profil d'expression génique de l'endomètre à LH + 7/9, un ou deux cycles menstruels avant l'administration d'un analogue de (GnRH), chez des patientes qui sont tombées enceintes après des cycles d'ICSI). - Seuls six gènes se sont révélés être surexprimés de manière homogène dans les biopsies de l'endomètre de patientes devenues enceintes par la suite : - Facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGFA). - Phospholipase A2 groupe IIA (PLA2G2A). - Phosphatase alcaline (ALPL). - Facteur d'inhibition de la leucémie (LIF) . - Nicotinamide N méthyltransférase (NNMT). - STanniocalcine 1 (STC1). - Cycles stimulés pour FIV ou ICSI - Horcajadas et coll. (2008) : la stimulation ovarienne induisait un retard génomique fonctionnel de l'endomètre réceptif par rapport à l'endomètre en cycle naturel . - Haouzi et al (2009) : une nouvelle conception d'étude utilisant des analyses d'échantillons appariés pour comparer les profils d'expression génique du passage de l'endomètre des stades pré-réceptifs et réceptifs entre cycle Naturelle et cycles stimulés chez le même patients - (Horcajadas et al., 2005, 2008; Liu et al., 2008; Mirkin et al., 2004; Simon et al., 2005) : comparaient des échantillons LH + 7/9 et HCG + 7/9 .Cette approche a montré :
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> – l'existence d'un profil transcriptomique commun au cours de l'endomètre passer du stade pré-réceptif au stade réceptif entre cycles naturels et stimulés. – une signature transcriptomique endométriale spécifique associée aux protocoles de stimulation ovarienne. – (Haouzi et al., 2009b) : de nombreux autres gènes, qui étaient régulés à la hausse dans l'endomètre récepteur naturel et sont connus pour être impliqués dans les fonctions biologiques associées au processus d'implantation, n'ont pas été identifiés dans l'endomètre récepteur stimulé. Ces fonctions biologiques comprenaient la voie de signalisation du facteur de croissance transformant (TGF) - , les cascades du complément et de la coagulation et la migration trans-endothéliale des leucocytes. – (Liu et al., 2008; Macklon et al., 2008). : D'autres voies de signalisation altérées dans l'endomètre récepteur sous cycles stimulés ont été signalées, notamment l'adhésion cellulaire, l'interaction cytokine-cytokine, la signalisation Wnt et la régulation de la transduction du signal. – Protocoles antagonistes de la GnRH, Mirkin et al. (2004) : ont identifié 12 gènes (six régulés positivement et six régulés négativement) qui étaient exprimés de manière différentielle par rapport aux cycles naturels au moment de la fenêtre d'implantation : <ul style="list-style-type: none"> – la prosaposine (PSAP). – la protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline 5 (IGFBP5).
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - le procollagène-lysine (PLOD3). - les cellules non métastatiques 2 (NME2). - l'inhibiteur de la serpine peptidase (SERPING1). - la tyrosine 3-monooxygénase (YWHAB) . - Facteur d'épissage riche en sérine/arginine 6 (SRSF6). - MMTV de type sans ailes (WNT5A). - Transport d'ATPase H + . - Protocole agoniste de la GNRH , Mirkin et al .(2004) : il ont identifié six gènes qui étaient exprimés de manière différentielle par rapport aux cycles naturels. Parmi ces gènes, deux ont déjà été liés à l'implantation d'embryons : - le récepteur leucocytaire de type immunoglobuline (LIRB1). - le gène de la protéine 1A modifiant la chromatine (CHMP1A). - l'optineurine (OPTN). - l'antigène CD63. - l'énolase membre de la superfamille 1 (ENOSF1). - les cellules non métastatiques 2 (NME2). - Horcajadas et al. (2008): ont identifié 142 gènes exprimés de manière différentielle entre les cycles naturels et stimulés. Ces gènes sont associés à plusieurs fonctions biologiques connues pour jouer un rôle dans la réceptivité endométriale , telles que l'angiogénèse, le développement des vaisseaux sanguins, la morphogénèse, la prolifération et la mort cellulaire. Fait intéressant, toutes ces fonctions ont été liées à la dérégulation du gène VEGF. - la comparaison gène-expression-profil lors de la transition de pré-réceptif à réceptif de l'endomètre
--	--	---

		<p>dans les cycles naturels et stimulés (LH+2 versus LH+7 versus HCG+2 versus HCG+5) a révélé que le nombre de gènes communs était plus élevé sous les protocoles longs GnRH antagoniste qu'agoniste , suggérant que la GnRH -antagonistes imitent plus étroitement la réceptivité physiologique de l'endomètre .</p>
<p>– Uterine receptivity to human embryonic implantation : Histology, biomarkers, and transcriptomics</p>	<p>L. Aghajanov , A.E. Hamilton, L.C. Giudice 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Cinq études ont été publiées, dans un court laps de temps «Kao et al ./ Carson et al / Riesewijk et al./ Borthwick et al./ Mirkin et al. » rapportant le transcriptome de l'endomètre humain pendant la fenêtre d'implantation. – Toutes les études ont utilisé la même plate-forme de puces à ADN pour effectuer leur analyse. Cela permet une comparaison entre les études ; cependant, il existe des différences dans le type d'analyse des données, ainsi que dans le nombre d'échantillons de patients utilisés, l'âge des sujets, les phases du cycle comparées et le regroupement ou non des échantillons. – La principale différence entre les études provient de l'analyse des étapes fonctionnellement et structurellement différentes du cycle menstruel (prolifératif et sécrétoire), qui se reflète par la grande variabilité des gènes sur/sous exprimés. – Riesewijk et al : ont réalisé une analyse par microarray de l'endomètre des mêmes femmes à LH+2 et à LH+7, ce qui minimise la variabilité inter-patiente. – Kao et al, Carson et al, Borthwick et al, Riesewijk et al et Mirkin et al : Les gènes dont la fonction biologique était inconnue représentaient l'un des plus grands groupes de gènes régulés. Les

		<p>protéines de surface cellulaire, les composants marqueurs extracellulaires et les facteurs de croissance/cytokines représentent une grande partie des gènes sur exprimé en phase de sécrétion intermédiaire dans ces études, ainsi que des gènes codant pour la signalisation intracellulaire et les protéines du cycle cellulaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les gènes immunitaires étaient également représentés dans quatre études sur cinq, impliquant un rôle important pour les cellules et les processus immunitaires dans l'endomètre avant et pendant la fenetre de l'implantation. - Nous avons analysé les études ci-dessus dans le but d'identifier les gènes communs présents dans toutes les études et qui changent de manière similaire au cours de la période réceptive dans l'endomètre mi-sécrétoire. - Horcajadas et al. et Mirkin et al : Il y a très peu de gènes qui ont été régulés de manière significative et similaire pendant la fenêtre d'implantation dans au moins quatre des cinq rapports. Les transcrits régulés à la hausse communs(surexpression) aux études sont : <ul style="list-style-type: none"> o l'ostéopontine (SPPI) : la régulation positive significative de l'ostéopontine dans les cinq études est remarquable, car il est reconnu qu'elle est impliquée dans le processus d'implantation. Cette glycoprotéine est un ligand de l'intégrine $\alpha 3$ elle permet l'adhésion et la migration cellulaires lors de l'implantation embryonnaire, est régulée par la progestérone, et son expression maximale dans les cellules épithéliales de l'endomètre a été observée dans la fenêtre
--	--	--

		<p>d'implantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Apolipoprotéine D. ○ Dickkopf/DKK1. ○ Monoamine oxydase A (MAOA) : est localisée dans la membrane externe des mitochondries et catalyse la désamination oxydative d'une variété de monoamines en utilisant la flavine adénine dinucléotide comme cofacteur . <p>– Henriquez et al : ont rapporté une surexpression du gène et de la protéine MAOA dans la sécrétion médiane par rapport à l'endomètre sécrétoire précoce, et une diminution de l'expression de la MAOA chez les receveurs d'ovocytes donneurs avec échec d'implantation.</p> <p>– Interleukine-15 (IL15) :est un gène régulé par la progestérone dans les cellules stromales de l'endomètre et est important en tant qu'agent chimiotactique et stimulateur de la réplication des cellules tueuses naturelles (NK) .</p> <p>– Protéine kinase kinase 5 activée par un mitogène (MAP3K5) :est un membre des cascades de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK). L'expression et l'activation de cette voie dans l'endomètre humain est augmentée dans la phase sécrétoire, en particulier dans la phase mi-sécrétoire . L'altération de sa phosphorylation peut être impliquée dans la pathogenèse de l'endométriose .</p>
<p>– Profiling the gene signature of endometrial receptivity:</p>	<p>Tamara Garrido-Gomez, María Ruiz-Alonso, David</p>	<p>– L'identification correcte de la fenêtre d'implantation appropriée chez une patiente donnée, à l'aide de biomarqueurs de réceptivité de l'endomètre, peut aider à prévenir l'échec de la reproduction résultant d'un mauvais timing de la</p>

<p>clinical results</p>	<p>Blesa Patricia Diaz-Gimeno, Felipe Vilella, Carlos Simon 2013</p>	<p>fenêtre d'implantation de l'endomètre (WOI).</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'analyse transcriptomique globale de l'endomètre humaine réalisée au cours de la dernière décennie nous a permis de mieux comprendre une signature génomique capable d'identifier l'endomètre réceptivité. - En conséquence, un outil génomique nommé Endometrial Receptivity Array (ERA), basé sur un microarray personnalisé, a été développé, et avec lui un algorithme informatique de prédiction bioinformatique spécialement formé a été créé pour identifier le moment WOI dans l'endomètre. - La connaissance de la biologie de l'endomètre accumulée au cours de la dernière décennie a permis d'étudier la transcriptomique de l'endomètre humain sous de nombreuses perspectives différentes . - Tout d'abord, les profils génomiques dans les différentes phases du cycle menstruel, et en particulier pendant la décidualisation, ont été étudiés - Deuxièmement, le transcriptome de l'endomètre chez les patientes présentant des échecs d'implantation répétitifs a été analysé et comparé à celui des patientes fertiles. - Troisièmement, des patientes en bonne santé et des femmes atteintes de pathologies de l'endomètre, telles que le cancer de l'endomètre ou l'endométriose, ont été comparées. - Enfin, les modifications du modèle d'expression génique au cours des cycles de stimulation ovarienne contrôlée (COS) et de remplacement hormonal ont été étudiées.
--------------------------------	--	---

		<ul style="list-style-type: none">- Ces études fondamentales ont conduit à la définition d'une signature génomique de la réceptivité endométriale humaine qui peut être utilisée comme stratégie pour surmonter les problèmes de subjectivité causés par les variations inter et intracycles de la datation de la réceptivité endométriale.- Une publication de notre groupe a comparé les profils d'expression du génome entier de l'endomètre pré-réceptif 2 jours après le pic de LH (LH+2) par rapport à l'endomètre réceptif 7 jours après le pic de LH (LH+7). Des échantillons ont été prélevés sur les mêmes femmes fertiles au cours du même cycle, et des puces à ADN contenant 375 gènes, y compris des cytokines humaines, des chimiokines et des facteurs de transcription qui leur sont liés, ont été utilisées.- Cela nous a permis d'identifier 211 gènes qui étaient exprimés différemment dans l'endomètre pré-réceptif (LH+2) par rapport à l'endomètre réceptif (LH+7), dont certains étaient déjà connus, notamment :<ul style="list-style-type: none">o la protéine placentaire 14o ostéopontineo l'intégrine $\alpha 3$o l'IL-1Rtl.- Cependant, nous avons également identifié de nombreux autres gènes qui n'avaient pas été identifiés auparavant dans l'endomètre humain et dont l'expression différentielle entre les phases LH+2 et LH+7 n'avait pas encore été décrite. Bien qu'une signature génomique définitive reste loin d'être claire, l'ostéopontine était systématiquement
--	--	--

		<p>surexprimé dans toutes les études, et des enzymes et molécules importantes impliquées dans le métabolisme des lipides, la réponse immunitaire, la régulation du cycle cellulaire et la liaison ionique ont été identifiées dans les tissus endométriaux à différents stades de réceptivité .</p> <p>– Nous avons également analysé l'impact des doses standard et élevées d'un antagoniste de la GnRH par rapport au traitement avec un agoniste de la GnRH dans les cycles COS (cycle ovariene stimulé). Le profil génomique de l'endomètre en cycle naturel a été plus étroitement limité chez les femmes subissant une COS après un traitement quotidien avec un antagoniste de la gnRH que chez celles traitées avec un agoniste de la GnRH, soulignant ainsi la nécessité d'efforts supplémentaires pour optimiser les protocoles de COS.</p>
<p>– Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle</p>	<p>D. Haouzi, K. Mahmoud, M.Fourar, K. Bendhaou, H. Dechaud, J. De Vos, T. Reme D. Dewailly6, and S. Hamamah</p>	<p>- Cette étude visait à identifier les gènes exprimés dans l'endomètre humain pendant la fenêtre d'implantation qui pourraient être utilisés comme tels marqueurs.</p> <p>- Une série de patientes(n =31)ont subi des biopsies endométriales (n =62, 2 par patiente) pendant la phase sécrétoire précoce, 2 jours après le pic de LH (LH + 2) et la phase mi-sécrétoire (LH + 7) du même cycle naturel qui a précédé une nouvelle tentative d'ICSI pour le facteur d'infertilité masculine. Les échantillons ont été analysés à l'aide de puces à ADN et les profils d'expression génique au moment de la fenêtre d'implantation ont été calculés. L'analyse de la biologie des</p>

	2009	<p>systèmes a permis d'identifier les voies biologiques qui étaient surreprésentées dans cette signature. Une nouvelle approche de prédiction de classe appliquée aux expériences de puces à ADN a ensuite été utilisée pour identifier des biomarqueurs potentiellement impliqués dans la réceptivité de l'endomètre.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cinq gènes exprimés pendant la fenêtre d'implantation étaient tous surexprimé dans les échantillons LH + 7 par rapport à LH + 2 - Laminine b3. - Protéine associée aux microfibrilles 5 . - Angiopoïétine 1 - Facteur de croissance endothélial vasculaire dérivé des glandes endocrines. - Facteur 2 nucléaire localisé. - L'augmentation de l'expression a été validée par RT-PCR quantitative. <p>Cinq gènes ont été identifiés pour la première fois comme étant surexprimé pendant la fenêtre d'implantation et sont proposés comme nouveaux biomarqueurs pour l'exploration de la réceptivité de l'endomètre.</p>
--	------	--