



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 368

# Traitement de l'atrophie de l'endomètre par greffe de cellules souches mésenchymateuses d'origine adi- peuse: étude pilote

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE  
14/12/2022 PAR

**Mlle. Soumia CHAHBALANI**

Née le 21 Aout 1997 à Marrakech

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

## MOTS-CLÉS:

Cellules souches mésenchymateuses -  
Graisse Greffe - Régénération endométriale

---

## JURY

**Mme. H. RAIS**

Professeur d'anatomie-pathologique

PRÉSIDENTE

**Mr. Y. AITBENKADOUR**

Professeur de Gynécologie et obstétrique.

RAPPORTEUR

**Mr. A. BELBACHIR**

Professeur agrégé d'Anatomie-pathologique

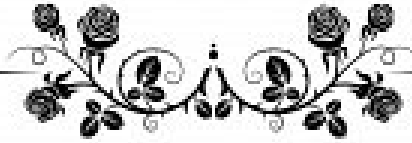
JUGES

**Mme. F. HAZMIRI**

Professeur agrégé d'Histologie-embryologie



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ ۝  
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي  
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝  
صدق الله العظيم





# Serment d'Hippocrate

*Au moment*

*d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je  
m'engage solennellement à  
consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qu'ils sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je n'entraînerai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune*

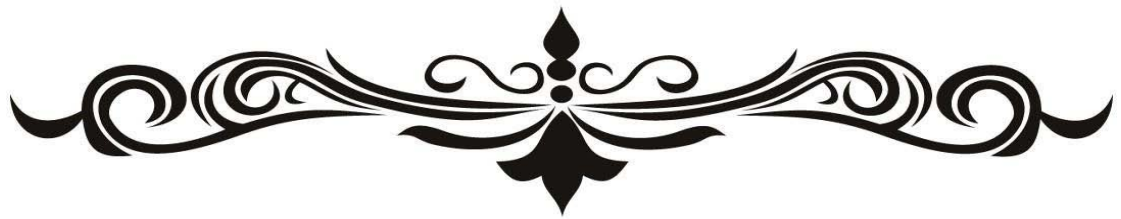
*considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'utiliserai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

***Déclaration Genève, 1948***



**LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUYAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vicedoyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vicedoyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL

FEZZAZI Vicedoyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine ELHOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumatologie-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUELHASSANT Aoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANEI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Btissam	Ophthalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HAROUC Karam	Gynécologie-obstétrique
AITAMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAROUafa	Dermatologie
AITBENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AITBENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KADDOURISaid	Médecine interne
AIT-SABI Imane	Pédiatrie	KAMILIEIOuafi ElAouni	Chirurgie pédiatrique

ALJSoumaya	Radiologie	KHALLOUKIMohammed	Anesthésie-réanimation
AMALSaid	Dermatologie	KHATOURIALi	Cardiologie
AMINEMohamed	Epidémiologie-clinique	KHOUCANIMouna	Radiothérapie
AMMARHaddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANINajib	Neurologie
AMROLamyae	Pneumo-phtisiologie	KRATIKhadija	Gastro-entérologie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	KRIETMohamed	Ophthalmologie
ARSALANELamiae	Microbiologie-Virologie	LAGHMARIMehdi	Neurochirurgie
ASMOUKIHamid	Gynécologie-obstétrique	LAKMICHIMohamed dAmine	Urologie
ATMANEEIMehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillofaciale
BAIZRIHicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAOUADInass	Néphrologie
BASRAOUIDounia	Radiologie	LOUHABNisrine	Neurologie
BASSIRAhlam	Gynécologie-obstétrique	LOUZIAbdelouahed	Chirurgie-générale
BELBARAKARhizlane	Oncologie médicale	MADHARSi Mohamed	Traumatologie-orthopédie
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BENDRISSLaila	Cardiologie	MANSOURINadia	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BENALIAbdeslam	Psychiatrie	MAOULAININEFadl mrabhrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHAYassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGADOMar	Traumatologie-orthopédie
BENELKHAIATBENOMARRidouan	Chirurgie-générale	MATRANEAboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMAMohamedAmine	Traumatologie-orthopédie	MLIHATOUATI	Oto-Rhino-Laryngologie

		Mohammed	
BENJELLOUNHARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie-réanimation
BENJILAL Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFIDKamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MSOUGGARYassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUATA Aicha	Pédiatrie	NAJEBYoussef	Traumato-orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJISYoussef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMIHicham	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANERadouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OUALI DRISSI Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHASofia	Physiologie
CHELLAKSaliha	Biochimie-chimie	OULADSAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF DRISSI ELGANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	QAMOUSSYoussef	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie	RADANoureddine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAISHanane	Anatomie pathologique
ELADIBA Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
ELANSARINawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abde nasser	Anesthésie-réanimation
ELBARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
ELBOUCHT Ilmane	Rhumatologie	SARFI smail	Urologie
ELBOUIH Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	SORANabila	Microbiologie-Virologie
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
ELHAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	TASSINoura	Maladies infectieuses
ELHATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZIMohamed Illias	Hématologie-clinique
ELHOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
ELIDRISSISLITINENadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
ELKARIMISaloua	Cardiologie	ZAHLANEMouna	Médecine interne
ELKHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUISanaa	Pharmacologie
ELKHAYARIMina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
ELMGHARITABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
ELMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANIMohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardiovasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillofaciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie et cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAHHicham	Pneumo-phtisiologie
AITBATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale



ALJALILAbdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MESSAOUDIRedouane	Ophtalmologie
ARABIHafid	Médecine physique etréadaptationfonctionnelle	MOUHSINEAbdelilah	Radiologie
ARSALANEAdil	ChirurgieThoracique	NADERYoussef	Traumatologie-orthopédie
ASSERRAJIMohammed	Néphrologie	NASSIMSABAHTaoufik	Chirurgie Réparatrice etPlastique
BELBACHIRAnass	Anatomie-pathologique	RHARRASSIIsam	Anatomie-patologique
BELHADJAYoub	Anesthésie-Réanimation	SALAMATarik	Chirurgiepédiatrique
BOUZERDAAbdelmajid	Cardiologie	SEDDIKIRachid	Anesthésie-Réanimation
CHRAAMohamed	Physiologie	SERGHINIIsam	Anesthésie-Réanimation
ELHAOUATIRachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABIKhalid	Chirurgie réparatrice etplastique
ELKAMOUNIYoussef	MicrobiologieVirologie	ZARROUKIYoussef	Anesthésie-Réanimation
ELMEZOUARIEIMoustafa	ParasitologieMycologie	ZIDANEMoulayAbdelfattah	ChirurgieThoracique
ESSADIIsmaïl	OncologieMédicale	BELGHMAIDISarah	OPhtalmologie
GHAZIMirieme	Rhumatologie	BENNAOUIFatiha	Pédiatrie
HammouneNabil	Radiologie	FENNANEHicham	ChirurgieThoracique
ABDELFETTAHYouness	RééducationetRéhabilitationFon ctionnelle	REBAHIHoussam	Anesthésie-Réanimation
ELBAZMeriem	Pédiatrie	ZOUIZRAZahira	ChirurgieCardio-vasculaire
FDILNaima	Chimie de CoordinationBio- organique		

#### ProfesseursAssistants

NometPrénom	Spécialité	NometPrénom	Spécialité
AABBASSIBouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILIMohammed	Cardiologie
ABALLANajoua	Chirurgiepédiatrique	ELOUARDIYoussef	Anesthésieréanimation
ABOUDOURIBMaryem	Dermatologie	EL-QADIRYRabiy	Pédiatrie
ABOULMAKARIMSiham	Biochimie	FASSIFIHRIMohamedjawad	Chirurgiegénérale
ACHKOUNAbdessalam	Anatomie	GEBRATILhoucine	Chimiephysique
AHBALATariq	Chirurgiegénérale	HAJHOUIFarouk	Neurochirurgie
AITERRAMIAdil	Gastro-entérologie	HAJJIFouad	Urologie
AKKARachid	Gastro-entérologie	HAMRIAsma	ChirurgieGénérale
AMINEAbdellah	cardiologie	HAZIMERaja	Immunologie
ARROBadil	Chirurgie réparatrice etplastique	IDALENEMalika	Maladiesinfectieuses
AZAMIMohamedAmine	Anatomiepathologique	JALLALHamid	Cardiologie
AZIZZakaria	Stomatologie et chirmaxillofaciale	KHALLIKANESaid	Anesthésie-réanimation
AZIZMounia	Néphrologie	LACHHABZineb	Pharmacognosie
BAALLALHassan	Neurochirurgie	LAHLIMIFatimaEzzahra	Hématologieclinique
BABAHicham	Chirurgiegénérale	LAHMINIWidad	Pédiatrie
BELARBIMarouane	Néphrologie	LAMRANIHANCHIASmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIHHatim	Neurochirurgie	LOQMANSouad	Microbiologie et toxicologieenvironnemental e
BELLASRISalah	Radiologie	MAOUJOUDOmar	Néphrologie
BENAMEURYassir	Médecinenucléaire	MEFTAHAZzelarab	Endocrinologie et maladiesmétaboliques
BENANTARLamia	Neurochirurgie	MILOUDIMohcine	Microbiologie-Virologie
BENCHAFAllias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUIAhmed	Rhumatologie
BENYASSYoussef	Traumatologie- orthopédie	MOULINESouhail	Microbiologie-virologie
BENZALIMMeriam	Radiologie	NASSIHHouda	Pédiatrie
BOUHAMIDIAhmed	Dermatologie	OUEIAGLINABIHFadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTEBadr	Radiologie	OUMERZOUKJawad	Neurologie
CHAHBIZakaria	Maladiesinfectieuses	RAGGABIamine	Neurologie
CHEGGOURMouna	Biochimie	RAISSIAbderrahim	Hématologieclinique
CHETOUIAbdelkhalek	Cardiologie	RHEZALIManal	Anesthésie-réanimation
CHETTATIMariam	Néphrologie	ROUKHSIRedouane	Radiologie

DAMIAbdallah	MédecineLégale	SAHRAOUIHoussamEddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUIMouna	Radiothérapie	SALLAHIHicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREKFouzia	Anesthésie-réanimation	SAYAGHSanae	Hématologie
DOULHOUSNEHassan	Radiologie	SBAAIMohammed	Parasitologie-mycologie
EL-AKHIRIMohammed	Oto-rhino-laryngologie	SBAIAsma	Informatique
ELAMIRIMyAhmed	Chimie de Coordinationbio- organnique	SIRBOURachid	Médecine d'urgence et decatastrophes
ELFADLIMohammed	Oncologiemédicale	SLIOUIBadr	Radiologie
ELFAKIRIKarima	Pédiatrie	WARDAKarima	Microbiologie
ELGAMRANIYounes	Gastro-entérologie	YAHYAOUIHicham	Hématologie
ELHAKKOUNIAwatif	Parasitologiemycologie	YANISSESiham	Pharmaciegalénique
ELJADIHamza	Endocrinologie etmaladiesmétaboliques	ZBITOUMohamedAnas	Cardiologie
ELKHASSOUIAmine	Chirurgiepédiatrique	ZIRAOUIOualid	Chimiethérapeutique
ELATIQIOumkeltoum	Chirurgieréparatrice etplastique	ZOUITABtissam	Radiologie

**LISTEARRÉTÉE26/09/2022**



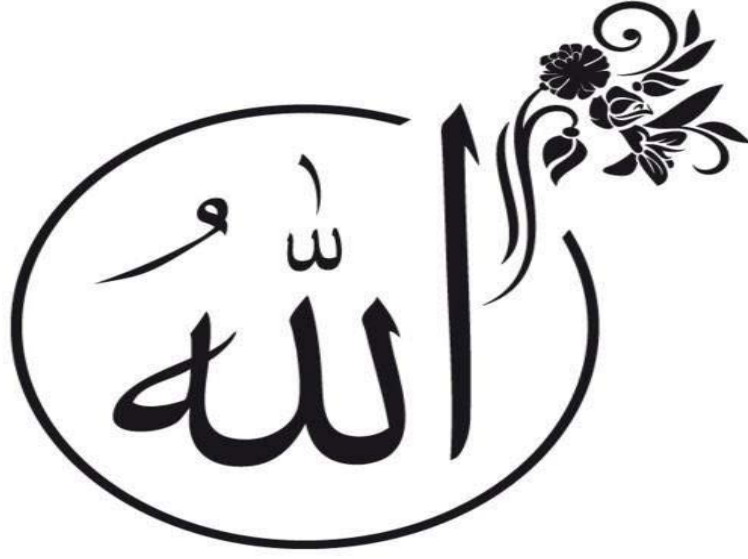
# **DEDICACES**



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse.*



 *Jedédiecettethèse ...*



## **ALLAH,**

*I'm grateful for all the experiences, be they good or bad, you've put in my path. They shaped me into the person I am today, and made me realize how much one needs to work on themselves because perfection is something we can only aspire to but never really get a grip on.*

*I'm grateful for the people you sent my way, too. Some turned into family, others I lost touch with, but they all taught me things I live by now a days.*

*There were days where I questioned my own abilities, but never did I question your benevolence nor did my faith in You falter. This is probably what gave me a sense of peace during the dreadful days where I found no energy in me to strive.*

*I'm infinitely grateful. I will always be.*

«الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات»

**To my dear parents**

*Nothing in the world can express the respect or the gratitude I have for all the sacrifices you've done for me, thank you for your efforts*

*I've realised my little girl dream. I pray to Allah to give you health and long life so that I can repay just a small fraction of what you gave me*

**My beloved Father Khalid CHAHBALANI**

*All the ink in the world could not suffice to express my feelings and my gratitude. You have been the best father, you have given me everything without counting the cost, and you educated me, loved me and supported me both morally and materially. You have watched over me and nurtured me with tenderness. I owe you what I am today, what I will be tomorrow and I will eternally love you my best to remain your pride and never disappoint you.*

**MY mother Fatimzehra RAJOUSS, my first and most supportive**  
*To the sweetest and most wonderful of all mothers, no dedication can convey the depth of my gratitude and the degree of affection and respect I feel for you. You were always by my side to comfort me and you never stopped supporting and encouraging me. Your prayers have been a great support to me and an enormous source of strength and courage throughout my journey. It will take more than words to express my love for you. It is thank you for your constant presence and support that I had to overcome long years of study.*

**My Brother Anas CHAHBALANI, partner in crime** My precious little brother, you've been the best sibling I could ever ask for. I was the one being overprotective of you when you were a child now you're all grown up supporting me and helping me whenever I'm in need, I've loved you since the moment I held you in my arms

**My aunt Fatiha RAJOUSS, My second mother** Having you in my life is a blessing. Thank you for all the wonderful moments we had together since I was born, for your support, your advice, and your incomparable love. I love you so much, and I cannot express my gratitude to you. You have filled me with affection since I was a child, always treating me as one of your own. I hope that I have fulfilled the hopes you had for me and that I could pay tribute to you someday

**My cousin Karima, My big sister**  
You have been there through all the ups and downs, you've welcomed me with open arms, consistently encouraged me with actions that left me with no words.  
You comforted me during the hard times, you enlightened me when I lacked inspiration. Thank you I never gave up. Thank you, for being the sister, the best friend, the confidant and the touch of tenderness that embraces my existence. To all our beautiful memories since we were children and our magical bond! May you always remain as focused and as kind as you are, and may you reach everything you have dreamed of and worked hard to achieve.

**My cousins Youssef and Fatimezhra**

*Thank you for your encouragement and support throughout these years. I dedicate this work to you in recognition of the great affection you have shown me and to express to you all the gratitude and love I have for you.*

**To Ahmed ELFAHIMI and Hafida HAMDANI**

*The role model everyone should look up to, I'm so lucky you've been such an important part of this journey. Can't thank you enough for all the laughs, support, encouragement and all the joyful moments we had together.*

*I dedicate this work to you in recognition of the love you offer me daily and your exceptional kindness. May God the Almighty keep you and give you health and happiness.*

**To my best friend Abir ELFAHIMI and brother**

**in law Omar TOUZANI**

*We are related by blood but our friendship is by your choice. You have always been there for me, your generosity, kindness, goodness and all those beautiful things that make you special and unique.*

*Thank you for all the inside jokes, the occasional pranks and the constant support. I hope we'll have more joyful memories together.*



**To Abdou ELFAHIMI and Amal LOURAH**

*Thank you for your great support that always made me stronger. May my work be a testimony of my great love and respect*

**To Dr Raouia DAAFOUI, my first friend in the uni**

*In the memory of all the night talks we had about our dreams and ambitions, all the shifts, and tears during this eventful journey. Thank you for the laughs, for the emotional support, for making this journey bearable and fun. I'm so glad I had the chance to share it with you and hope our friendship will last even if our career paths are different, love you bestie.*

**To Dr Anas CHAFRI**

*Thank you for the wonderful friendship, a genuine and generous person that I can rely on*

**To Dr Imane CHAAOUD**

*My partner in crime, I would like to take this opportunity to tell you how important you are to me. Our laughter and good humor have stood up to all the trials and tribulations imposed by this journey. Thank you for all the moments we had, hope we'll share plenty of more memories together, I love you*

**To Dr Oumaima RAFIK**

*Our friendship is very precious to me, thank you infinitely for having answered present whenever I needed it the most, and for having supported and encouraged me so much every moment of this journey, I love you dear.*

**To my dear friends Dr. Fatimzehra BZIZ, Dr Khaoula BOUTRAIH,  
Dr Reda CHANTA OUI, and Dr Hanaa KASSAR**

*In memory of the wonderful times we had and the strong bond that unites us.*

*Abig thank you for your support, your encouragement, your help. With all my affection and esteem, I wish you much success and happiness, both in your professional as well as in your private life.*

*I pray to God that our friendship and brotherhood will be eternal.*

**To Doctor Meriem NAFIDI, resident in the Gynecology department**

*I couldn't do this work without your precious help. I can't thank you enough for your kindness, patience, generosity, support, availability and your precious advice in the realization of this work. I dedicate this work to you as a token of my great affection and gratitude.*

**to all my friends Hajar ANTER, Ilyas BIDID,  
Oumaima BOUNAR**

*I am deeply grateful for what you have done for me, Thank you.*

**TO ALL THOSE WHO ARE DEAR TO ME AND WHOM  
I HAVE OMITTED UNINTENTIONALLY TO MENTION**

*No dedication can express the respect that I bring to you as well as my gratitude for*

*all the sacrifices made for my training, my education and my well-*

*being. May God Almighty provide you with health, happiness*



***REMERCIEMENTS***



**A notre cher Maître et Présidente**  
**dethèse Professeur H. RAIS, Professeur l'enseignant supérieur**  
**urde**

**l'Anatomie pathologique et Chef du service de l'Anatomie pathologique**  
**au CHUM Mohammed VI de Marrakech,**

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines vous valent beaucoup d'admiration et de respect. Puissent des générations avoir la chance de profiter de votre savoir de votre sagesse et de votre bonté.*

*Permettez-moi de vous exprimer mes très sincères remerciements et mon profond respect*

**A notre cher maître et Rapporteur de thèse Professeur Y. AITBENKADOUR,**  
**Professeur de l'enseignement supérieur de Gynécologie et Obstétrique**

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger notre travail. Que vos sérieux, vos précieuses recommandations, votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles et humaines ne peuvent que susciter ma grande estime. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.*

*Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fier d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

**À notre Maître et Juge de thèse Professeur A. BELBACHIR**

**Professeur agrégé d'Anatomie pathologique**

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire part de ce honorable jury et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder. Votre présence constitue pour nous un grand honneur. Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*

**À notre maître et juge de thèse Professeur F. HAZMIRI**

**Professeur agrégé d'Histologie-embryologie**

**cytogénétique** *Jesuis particulièrement touché par la gentillesse avec*

*laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration. Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect et ma haute considération.*

*Un grand merci à tous les professeurs de la FMPPM.*



# **ABRÉVIATIONS**



## ListedesAbréviations

<b>AIU</b>	:	AdhésionsIntraUtérine
<b>CSM</b>	:	Cellulesouchesmésenchymateuses
<b>CSMA</b>	:	Cellules souches mésenchymateuses d'origines adipeuses <b>PRP</b>
<b>PRP</b>	:	Plasmaricheenplaquettes
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalier universitaire <b>NK</b>
<b>NK</b>	:	CelluleNaturelKiller
<b>SOPK</b>	:	Syndrome ovarienne poly kystiques <b>IOP</b>
<b>IOP</b>	:	InsuffisanceOvarienneprimaire
<b>SA</b>	:	SyndromeAsherman
<b>E2</b>	:	Estrogènes
<b>FIV</b>	:	Fécondationinvitro
<b>GNRH</b>	:	hormone de libération de gonadotrophines <b>NO</b>
<b>NO</b>	:	OxydeNitrique
<b>GF</b>	:	Facteur de croissance <b>EMT</b>
<b>EMT</b>	:	épaisseurdel'endomètre
<b>BNCSM</b>	:	Cellules souches mésenchymateuses dérivée de la Moelle osseuse <b>MO</b>
<b>MO</b>	:	Moelleosseuse
<b>EMSC</b>	:	Cellules souches mésenchymateuses dérivée de l'endomètre <b>MENSC</b>
<b>MENSC</b>	:	Cellulesouches dérivéedusangmenstruel
<b>UCMSC</b>	:	Cellules souches mésenchymateuses dérivée du cordon ombilcale <b>IV</b>
<b>IV</b>	:	Intraveineuse
<b>HAMSC</b>	:	Cellulesouchesmésenchymateusesderivéeduliquideamniotique



# **PLAN**






<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>MATERIELSETMETHODES</b>	<b>05</b>
<b>I. Objectifdel'étude</b>	<b>06</b>
<b>II. TypeD'étude</b>	<b>06</b>
<b>III.LaPopulationciblée</b>	<b>06</b>
<b>IV.Consentementéclairé</b>	<b>07</b>
<b>V. Protocoledel'étude</b>	<b>07</b>
1. Diagnostictmonitoragegynécologique	07
2. Procédured'inséminationdesMSC	08
2.1.Prélèvementsdutissuadipeuxetsanguins	08
2.2.Acheminementetisolementdescellules souchesmésenchymateuses d'origineadipeuseauCentredeMédecinergénérative	10
2.3.Procédure d'injection des cellules souches mésenchymateuses d'origineadipeuseauniveaudel'endomètre	20
<b>VI.Prisedetraitementadjuvant</b>	<b>21</b>
<b>VII.Evolution</b>	<b>21</b>
<b>VIII.Caractérisationdescellules souchesmésenchymateusesd'origineadipeuse     parcytométrieenflux:</b>	<b>21</b>
<b>IX.Recueildesdonnées</b>	<b>22</b>
<b>X. Considérationséthiques</b>	<b>22</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>23</b>
<b>I. Observation1</b>	<b>24</b>
<b>II. Observation2</b>	<b>24</b>
<b>III.Observation3</b>	<b>25</b>
<b>IV.Observation4</b>	<b>26</b>
<b>V. Observation5</b>	<b>26</b>
<b>VI.Grossesse</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>30</b>
<b>I. Structureendométrial</b>	<b>32</b>
1. Lescoucheshistologiquesdel'utérus	32
2. Modificationsdel'endomètreaucoursducyclemenstruel	34
3. Endomètreetl'implantation	37

<b>II. Différentes causes d'infertilité féminine</b>	<b>40</b>
1. Les troubles du cycle: les pathologies hormonales	40
2. Les infertilités mécaniques	42
2.1. Les causes tubaires	42
2.2. L'endométriose	42
2.3. Les causes utérines	43
<b>III. Atrophie de l'endomètre</b>	<b>44</b>
1. L'aspect de l'endomètre normal à l'échographie	44
2. Définition, physiopathologie et l'étiologie de l'atrophie de l'endomètre	46
3. Les méthodes thérapeutiques	48
<b>IV. Les cellules souches:</b>	<b>54</b>
1. Définition:	54
2. Types de cellules souches:	54
<b>V. Les cellules souches mésenchymateuses</b>	<b>58</b>
1. Définition	58
1.1. Caractéristiques des CSM [69][70]	60
2. Sites donneurs de CSM	62
2.1. La moelle osseuse :	62
2.2. Le tissu adipeux:	63
2.3. Le sang menstruel:	65
2.4. Le cordon ombilical et la gelée de Wharton	67
2.5. Le cordon ombilical et la gelée de Wharton	69
3. Utilisation des CSM dans le domaine médical:	73
3.1. En Cardiologie :	73
3.2. En Neurologie:	74
3.3. En Immunologie	75
3.4. En Rhumatologie	76
3.5. En plastique	76
3.6. En gynécologie:	76
4. Effet des cellules souches dans la régénération endométriale:	79
<b>VI. Apport de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses sur la régénération endométriale</b>	<b>88</b>
<b>VII. Sécurité d'utilisation des cellules souches mésenchymateuses</b>	<b>92</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>94</b>

<b>RESUMES</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>107</b>



**INTRODUCTION**



Concevoir un enfant représente l'étape la plus importante dans la vie d'un couple et une nouvelle vie à franchir. Entre 48 millions de couples à travers le monde sont confrontés au problème d'infertilité qui constitue une source importante de stress et de drames sociaux [1],[2]

L'OMS en 2015 a défini l'infertilité comme étant "l'incapacité d'un couple à concevoir ou à mener une grossesse à terme après un an ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés". Elle peut être classée comme "primaire" lorsqu'il n'y a pas eu de grossesse réussie, ou "secondaire" quand après une grossesse, le couple est incapable de concevoir après un an de rapports sexuels non protégés [3]

Selon la société marocaine de médecine de la reproduction (SMMR), 800.000 Marocains souffrent de l'infertilité, soit 15% des couples, dont 30% chez les femmes, 30% chez les hommes et 40% chez les deux.

L'infertilité féminine a des répercussions sur la qualité de vie et le bien-être des personnes et des couples touchés. Elle peut être due à de nombreux facteurs parmi lesquels les maladies liées au système reproductif sont les principales causes ; dont 2 à 22% des patientes souffrant d'infertilité présentent une atrophie de l'endomètre persistante ou des adhérences intra-utérines. [4],[5]

Huit à dix jours après la fécondation, aura lieu l'implantation, qui est un processus de développement complexe qui implique une « diapason » intime entre l'embryon et l'utérus. [6]. Une implantation réussie nécessite un endomètre réceptif, un embryon fonctionnel au stade de développement du blastocyste, et un dialogue synchronisé entre les tissus maternels et embryonnaires [7]. La réceptivité utérine est définie comme une période limitée dans le temps, connue sous le nom de "fenêtre d'implantation", où l'endomètre subit une série complexe de changements prolifératifs et sécrétoires sous le contrôle d'un très grand nombre de facteurs différents, afin de fixer l'embryon. [8]. L'épaisseur de l'endomètre est un marqueur bien établi de la réceptivité de l'utérus. [9]

L'endomètre est l'un des tissus les plus fascinants du corps humain ; c'est un tissu hautement régénératif, qui connaît plus de 400 cycles de formation, de développement, et de perte au cours de l'âge reproductif de la femme. La régénération de l'endomètre se produit également après la parturition et la résection de l'endomètre, ainsi que chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes de substitution [10]. Il a été suggéré que les cellules souches ou progénitrices adultes sont responsables de la régénération cyclique des deux couches fonctionnelle et basale. [11]

Si les cellules souches ou progénitrices de l'endomètre sont réduites en quantité et en fonctionnalité, pour des raisons telles qu'une intervention iatrogène, une infection et une inflammation peuvent être responsables de l'endomètre fin (< 7 mm). Selon certains rapports, de faibles taux d'implantations sont associés à un endomètre "fin". [12]

La récupération de l'endomètre chez les patientes souffrant d'un endomètre fin prend beaucoup de temps, des divers régimes thérapeutiques ont été proposés pour traiter l'atrophie de l'endomètre. En outre, aucune de ces thérapies n'a montré d'amélioration fiable ni de l'épaisseur ni de la fertilité.

Depuis l'identification de cellules souches provenant de sources humaines, telles que l'embryon, le fœtus, les organes et les tissus adultes, leurs applications thérapeutiques possibles ont été explorées. Les cliniciens et les chercheurs ont construit une nouvelle discipline, appelée médecine régénérative, qui vise à utiliser ces cellules pour traiter des maladies et des affections incurables qui, jusqu'à présent, sont restées incurables avec l'utilisation de médicaments.

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui ont la capacité de se renouveler pendant de longues périodes sans modification significative de leurs propriétés générales.

Elles peuvent se différencier en divers types de cellules spécialisées dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales. En raison de leur potentiel, il existe actuellement un intérêt massif pour les

**Traitement de l'atrophie de l'endomètre par greffe de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse : étude pilote**

---

cellules souches en tant que nouvelle méthode de traitement pour la régénération de troubles de l'endomètre. Différents types de cellules souches, comprenant les cellules

souches embryonnaires, les cellules souches de la MO, de tissu adipeux, endométrial, les cellules souches de la membrane amniotique, et les cellules souches du sang menstruel ont été explorés dans des modèles cliniques et précliniques pour la régénération de l'endomètre sur la thérapie cellulaire.[13]

La population de cellules souches mésenchymateuses la mieux caractérisée et considérée comme possédant une capacité multipotente est celle des cellules souches mésenchymateuses (CSM) de la moelle osseuse, mais la faible quantité de tissus pouvant être prélevée et de cellules pouvant être récoltées, a encouragé la communauté scientifique à chercher une source plus abondante et plus accessible de cellules souches. Le tissu adipeux s'est révélé comme une source attrayante. Les cellules souches dérivées du tissu adipeux sont capables de se différencier selon plusieurs lignées cellulaires, ainsi une capacité à susciter une réponse régénératrice et angiogénique par le biais d'interactions autocrines, paracrines et directes de cellule à cellule.[14]

Vu leur potentiel, et leur facilité de récolte en grande quantité avec une morbidité minime au niveau du site donneur. Notre travail rejoint le peu d'études déjà établies dans le sens en mettant l'accent sur l'efficacité de la transplantation autologue issue du tissu adipeux dans la régénération d'un endomètre fonctionnel afin de favoriser la grossesse chez les patientes atteintes d'atrophie de l'endomètre.





**MATERIEL ET METHODES**



## I. Objectif de l'étude:

Partant du fait que parmi les causes probables de l'infertilité chez les femmes on retrouve l'atrophie de l'endomètre avec une épaisseur réduite de l'endomètre ne facilitant pas la fixation du futur fœtus. Pour corriger cette anomalie, on a envisagé d'augmenter l'épaisseur de l'endomètre par injection de cellules souches d'origine adipeuse.

L'objectif de ce travail est de :

1. Démontrer l'efficacité clinique des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse pour augmenter l'épaisseur de l'endomètre
2. Étudier la possibilité d'utilisation des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse pour le traitement de l'atrophie de l'endomètre chez des patientes infertiles
3. Aboutir à une grossesse chez des patientes souffrant d'une infertilité due à l'atrophie de l'endomètre.

## II. Type d'étude:

Ils'agit d'une étude prospective étalée sur une période de deux années, allant de septembre 2020 au septembre 2022, réalisée au service de gynécologie au CHU Mohamed VI à Marrakech.

## III. La Population ciblée

Le choix des patientes a été fait en prenant en considération trois critères d'inclusion et trois critères d'exclusion :

Les Critères d'inclusion :

- Age : 18 et 45 ans
- Infertilité associée à l'atrophie endométriale

- Épaisseur de l'endomètre < 7 mm après un traitement bien

conduit Les Critères d'exclusion :

- Infection active
- Contre-indication à la liposuction
- Contre-indication à la grossesse

Au total, 5 patientes ont été incluses dans notre étude.

#### **IV. Consentement éclairé**

Toutes les patientes ont été informées en détail du type de l'intervention ainsi que des avantages et des risques. Leur consentement éclairé a été obtenu par écrit. En règle générale, le consentement éclairé implique bien plus qu'une simple signature. Mais c'est un accord écrit selon lequel la patiente comprend parfaitement les paramètres d'un essai donné et est prête à participer à l'étude dans l'espoir d'en tirer profit. Leur engagement ne se limite pas à la signature mais c'est un processus continu de communication qui se poursuit tout au long de la période. (Annexe 2)

#### **V. Protocole de l'étude**

##### **1. Diagnostic et monitoring gynécologique**

Le diagnostic de l'atrophie chez les patientes est posé par l'échographie endovaginale en mesurant l'épaisseur, qui ne présente aucune amélioration remarquable après un traitement oestrogénique.

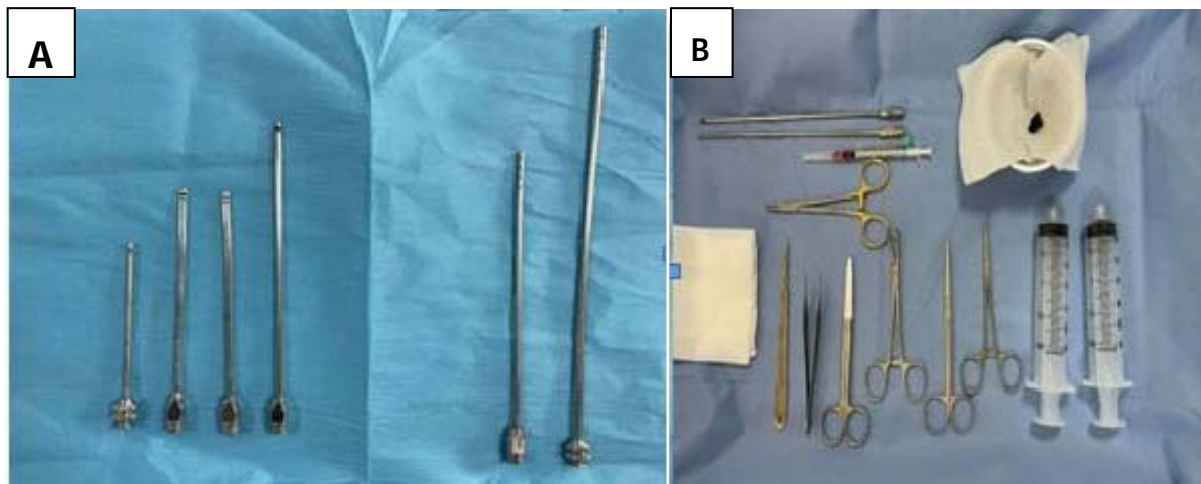
Une hystérocopie préalable a été réalisée dans un but diagnostique et thérapeutique si des AIU ont été présentes dans la cavité utérine.

## 2. Procédure d'insémination des CSM

### 2.1. Prélèvements de tissu adipeux et sanguins:

Les patientes ont subi une liposuction au niveau abdominal pratiquée par un chirurgien plasticien. Elles ont été admises dans une salle de petite chirurgie spécialement dédiée au prélèvement de graisse et équipée de matériels spécifiques à la liposuction.

Le plateau technique était composé de (voir fig 1) : Jeu de canules d'infiltration et de liposuction, seringues de Luer-Lock, instrument pour sutures, instrument pour anesthésie locale, un antiseptique, et des champs stériles.



**Figure 1: A. Canules de liposuction (à gauche) et d'infiltration (à droite). B. Matériels pour la liposuction**

Sous une anesthésie locale grâce à une infiltration à l'aide de la solution de Klein (500 cc de Sérum salin isotonique = 20 cc de Xylocaine 2% + 0,5 mg d'Adrénaline + 10 cc de Bicarbonate de Sodium). Cette solution est administrée à travers une canule d'infiltration calibre 3 mm. Le point d'entrée de la canule est incisé à la lame froide n° 11 sur la peau dissimulée de l'ombilic (fig 2).



**Figure 2: Etape de l'infiltration**

La lipoaspiration fait appel à des canules mousses, atraumatiques, en titane malléable, de calibre 4 mm avec cinq trous (4 latéraux et un grand ventral). La canule est montée sur une seringue de 60cc .

Le vide est fait par le verrou autobloquant, permettant l'aspiration à travers un tunnel par des mouvements de va-et-vient, en vérifiant constamment le saignement. Un drainage par pression est fait afin d'éliminer le reste de l'infiltration et l'épanchement séro-hématique, ensuite l'acide fucidique est appliqué au niveau de l'incision avec une compression légère de l'abdomen.(fig3).



**Figure 3: Etape de la lipoaspiration**

La lipoaspiration a été ensuite laissée pour décantation sous l'action de la gravité, et la fraction aqueuse est éliminée. La quantité de graisse prélevée après décantation varie entre 40 et 115 cc. (fig4)



**Figure 4: Décantation**

Pour la PRP, Un prélèvement sanguin de 50 cc a été réalisé via une veine périphérique en utilisant un tube contenant le citrate de sodium comme anticoagulant.

**2.2. Acheminement et isolement des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse au Centre de Médecine régénérative :**

- **Acheminement des prélèvements:**

Les seringues ont été verrouillées à l'aide d'un bouchon, étiquetées puis placées dans une boîte stérile. Les prélèvements du tissu adipeux et sanguins ont été mis dans un récipient stérile au Centre de Médecine Régénérative, à température ambiante, dans les 5 minutes suivant le prélèvement associé à un fichier rempli.

- Isolement des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse:



Les CSMA ont été isolées à partir de la fraction vasculaire stromale (SVF), qui a été obtenue à partir du tissu adipeux après lavage mécanique, digestion enzymatique et centrifugation. L'immunophénotypage des différentes cellules contenues dans la SVF a été basé sur la Cytométrie en flux.

**Figure 5: kit d'isolement de CSMA au CMR**

- Lavage:

Les seringues bouchonnées sont placées verticalement pour séparer les fragments de tissu flottants de la solution tumescence et du sang. Après retrait du bouchon, la fraction flottante, qui est de couleur orange vif, a été retirée par pression sur le piston de la seringue et a été éliminée. (fig 6)



**Figure 6: Décantation**

Un lavage des cellules a été réalisé par l'ajout de sérum physiologique. Cette opération a été répétée autant que nécessaire jusqu'à l'obtention d'une solution finale claire. (fig 7)





**Figure 7: LAVAGE**

- **La digestion enzymatique:**

- Préparation de l'enzyme de digestion : l'enzyme utilisée est la collagénase type I et II. Elle est sous forme de poudre dans un flacon stérile. Elle est préparée par l'ajout de 60 cc de solution saline stérile. (fig 8)
- Le produit cellulaire, initialement lavé, est séparé équitablement après le dernier lavage sur 4 tubes à fond conique stériles de 50 mL.
- Le mélange collagénase-sérum salé est ajouté aux tubes. Les tubes sont placés sur un agitateur thermique, préchauffé à 37°C pendant 20 mn environ. (fig 9)
- Le processus de digestion est inspecté visuellement par l'homogénéisation du produit. Il est arrêté une fois le processus de digestion terminé.



Figure 8: Préparation de l'enzyme de digestion (à gauche) et produit cellulaire séparé sur les 4 tubes (à droite)



Figure 9: Les tubes placés dans l'agitateur

- Centrifugation:

Le processus a pour but de séparer le culot cellulaire du surnageant. Le surnageant est éliminé. (fig 10)



Figure 10: Centrifugation



- **Préparation du Plasma riche en plaquettes:**

Il est réalisé selon un double processus de centrifugation. Une première centrifugation, permet de séparer le plasma contenant les plaquettes des globules rouges (fig 11). On récupère le plasma surnageant dans un autre tube stérile. (fig 12)

La deuxième centrifugation, permet d'obtenir un concentré de plaquettes. Le 1/3 inférieur est le PRP et les 2/3 supérieurs sont le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Au fond du tube, des pastilles de plaquettes sont formées. (fig 13)

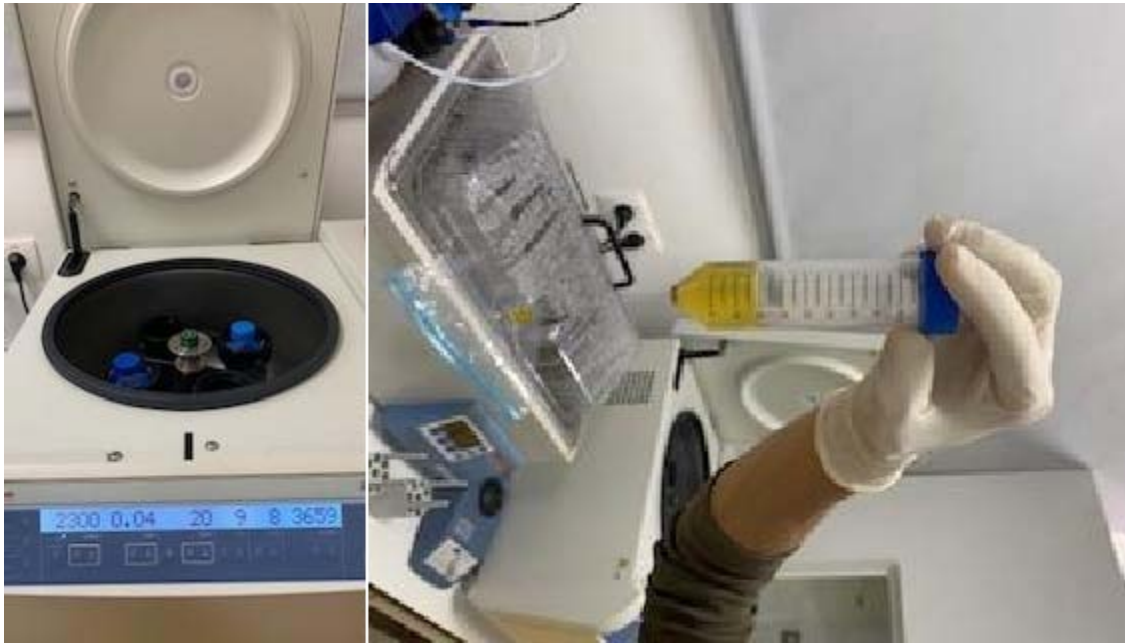
Le PRP est homogénéisé et préparé pour qu'il soit mélangé avec les cellules souches mésenchymateuses.



**Figure 11: Première centrifugation**



**Figure 12: Le plasma contenant les plaquettes récupérées**



**Figure 13: Deuxième centrifugation**

- **Mélange des cellules souches et PRP:**

A la suite de la centrifugation, Le culot contenant les CSMA a été isolé à l'aide d'une pipette, puis mélangé au PRP. Le mélange a été filtré à l'aide d'un filtre de 100 micromètres. Le produit final a été ensuite placé sur une seringue étiquetée afin d'être réacheminé au bloc

Après une activation du produit final par une lumière LED afin d'augmenter l'efficacité pendant 10 minutes (fig 14), un échantillon a été mis de côté pour le comptage et le phénotypage. Le concentré de cellules souches et le PRP ont été réacheminés dans une boîte stérile, à température ambiante, au bloc opératoire du service de gynécologie.





**Figure 14: Activation du mélange PRP+MSC**

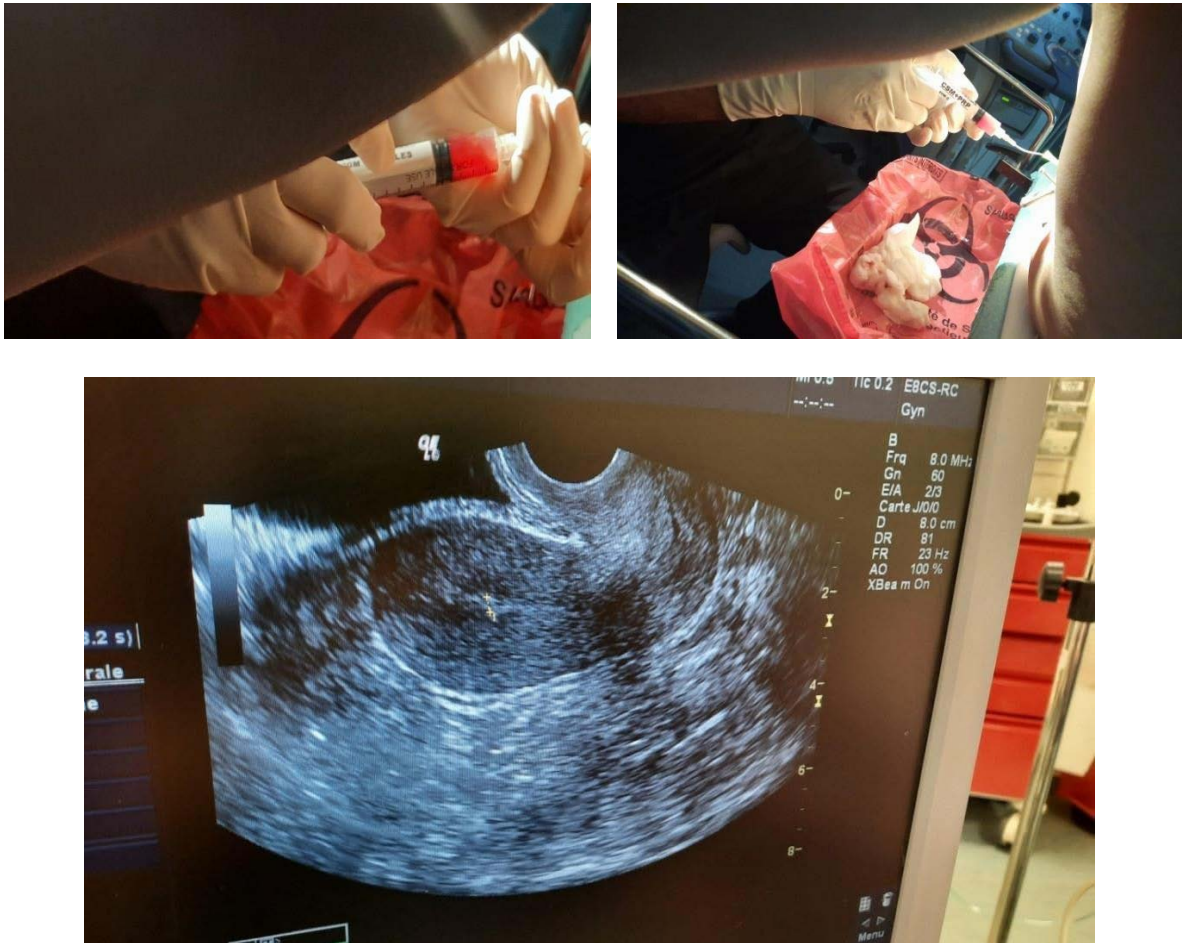


**Figure 15: Produit final**

### **2.3. Procédure d'injection des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse au niveau de l'endomètre**

Après le traitement du prélèvement au centre de médecine régénérative, le produit final a été transféré et prêt à l'injection. Les patientes ont été installées au bloc de service de gynécologie sous sédation pour rachianesthésie en position gynécologique. Une curetagedoux préalable de la cavité utérine pour induire la stimulation des cellules souches endométriales, a été

réalisé en premier temps. Ensuite l'injection en intra-myométriale par un cathéter de transfert d'embryon de 5 cc du produit final contenant environ 20 M de CSM sous guidage échographique a été effectuée. (fig16)



**Figure 16: Injection du produit final en intra-utérine**

## **VI. Prise de traitement adjuvant**

Une hormonothérapie a été initiée chez les patientes en post-greffe, elles ont été mises sous Estrogène oral 8 mg/j et Progestatif par voie orale 10 mg /j pendant 10-15 jours durant le premier cycle.

## VII. Evolution

Le principal objectif de notre étude est la régénération de l'endomètre après le traitement. Afin d'évaluer l'épaisseur de l'endomètre, une échographie endovaginale a été réalisée mensuellement en post-thérapeutique.

## VIII. Caractérisation des cellules souches

### mésenchymateuses d'origine adipeuse par cytométrie en flux :

Les cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse ont été marquées avec une concentration saturante d'un cocktail d'anticorps (tableau 1), selon les instructions du fabricant, à température ambiante dans l'obscurité.

Les CSM ont été ensuite analysées, par cytométrie en flux sur MacsQuant 10 Miltenyi Biotec.

**Tableau 1: les marqueurs pertinents pour la caractérisation des CSM**

Marqueurs	Exprimé par
Antigènes présents	
CD73, CD90, CD105	CSM
Antigènes absents	
CD14	Monocytes et Macrophages
CD19	Les lymphocytes B
CD34	Cellules endothéliales, cellules hématopoïétiques progénitrices primitives
CD45	Leucocytes
HLA-DR	Les cellules dendritiques, lymphocytes B, monocytes, macrophages

## IX. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé au service de gynécologie du CHUM Mohamed VI. Les patientes retenues pour notre étude ont fait l'objet d'un interrogatoire, examen clinique, un bilan

biologique, un bilan radiologique fait d'échographie endovaginale et d'hystérocopie. Toutes les données sont recueillies, puis regroupées et notées sur des fiches d'exploitation préétablies. (Annexe 1)

Ces fiches contiennent l'identification de la patiente, l'âge, les antécédents, l'épaisseur de l'endomètre initiale ; les données concernant le déroulement de l'intervention, ainsi que des données évolutives et de suivi.

## X. Considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique et de recherche du CHUMohamed VI de Marrakech.



**RESULTATS**



## I. Observation 1:

Patiente H.B âgée de 38 ans, ayant comme antécédents une notion de cycles irréguliers, qui se présente pour infertilité primaire associée à une atrophie de l'endomètre.

- L'examen clinique était sans particularités.
- L'échographie avant le geste avait montré une absence de l'endomètre.
- L'hystérosalpingographie (11/08/2018) avait objectivé des synéchies utérines sans visualisation de la trompe droite.

Une IRM pelvienne (01/10/2018) avait montré un aspect en faveur d'une cloison sagittale incomplète du 1/3 inférieur du vagin, et une atrophie endométriale.

Une hystérocopie a été réalisée le 04/02/2021 montrant une cloison sagittale utérine avec réalisation d'un traitement de la synéchie utérine.

Le 02/03/2022, la patiente a bénéficié d'une liposuction au service de chirurgie plastique au niveau abdominal, suivi de l'injection de cellules souches en intra-myométrial après traitement du prélèvement au CMR.

En postthérapeutique, la patiente a rapporté des cycles réguliers après traitement hormonal. L'échographie a montré une épaisseur endométriale mesurant 6 mm en M3, et 4 mm en M6.

## II. Observation 2:

Patiente F.Y âgée de 39 ans, ayant comme ATCD une tuberculose génitale et une notion d'aménorrhée primaire, qui se présente pour infertilité primaire.

L'examen clinique était sans particularités.

L'échographie avant le geste avait montré une absence de l'endomètre.

L'hystérocopie a objectivé des synéchies utérines post TBK complète/totale avec logebasse d'implantation.

La patiente a bénéficié le Décembre 2021 d'une cure de synéchie utérine par HSC et elle a été mise sous traitement hormonal mais sans apparition des menstruations.

Le 11/03/2022, la patiente a bénéficié d'une liposuction au service de chirurgie plastique au niveau abdominal, suivi de l'injection de cellules souches en intra-myométrial après traitement du prélèvement au CMR.

L'évolution a été marquée par la réapparition d'un endomètre mesurant 4 mm d'épaisseur à l'échographie en M1 puis 6 mm en M3. Ensuite en M7, on a constaté une régression de l'épaisseur à 2 mm.

Pour les menstruations, toujours en aménorrhée primaire.

### III. Observation 3:

Patiente N.A, âgée de 38 ans sans ATCD particuliers, qui se présente pour infertilité primaire associée à une atrophie de l'endomètre EMT=2mm.

L'examen clinique était sans particularités.

L'hystérocopie a objectivé des synéchies utérines pour laquelle elle a bénéficié d'un traitement hystérocopique.

Le 26/04/2022, la patiente a bénéficié d'une liposuction au service de chirurgie plastique au niveau abdominal, suivi d'injection de cellules souches en intra-utérin après traitement du prélèvement au CMR

L'évolution a été marquée par l'absence d'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre à M1.

La patiente s'est retirée de l'étude volontairement.

#### IV. Observation 4

Patiente M.F âgée de 38 ans, ayant comme ATCD tuberculose péritonéale traitée en 2009 par un protocole de 6 mois ayant nécessité la réalisation d'une coelioscopie abdominale, une notion d'infertilité primaire depuis 10 ans et 12 tentatives de FIV avec échec d'implantation.

- L'examen clinique était sans particularités.
- L'hystérocopie (08/04/2021) a objectivé des synéchies utérines post-TBK.
- L'échographie avant le geste avait montré une épaisseur de l'endomètre mesurant 1 mm.
- Le 19/04/2022, la patiente a bénéficié d'une liposuccion au service de chirurgie plastique au niveau abdominal, suivi d'injection de cellules souches en intra-utérin après traitement du prélèvement au CMR.

La patiente a été perdue de vue après l'intervention.

#### V. Observation 5

Patiente S.L, âgée de 37 ans, ayant comme antécédents un cycle irrégulier, qui se présente pour infertilité primaire due à une atrophie de l'endomètre EMT=4mm.

L'examen clinique était sans particularités. L'hystérocopie n'a objectivé aucune anomalie.

Le 29/06/2022, la patiente a bénéficié d'une liposuccion au service de chirurgie plastique au niveau abdominal, suivi d'injection de cellules souches en intra-utérin après traitement du prélèvement au CMR.

L'évolution a été marquée par l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre en M1 à 7mm, puis regression à 5.8mm en M2, puis à 5.6mm en M3, pour se stabiliser à 5.4 mm en M4.

La patiente avait un cycle régulier.



## VI. Grossesse

La patiente S.L mariée depuis 6 ans, ayant des rapports sexuels réguliers, a conçu spontanément après 4 mois post traitement. Elle a présenté une aménorrhée d'un mois avec des BHCG à 21 mais elle a avorté rapidement.

**Tableau N° II : Données clinico-radiologiques des patientes.**

Patiente	Age	Type d'infertilité	Causes d'infertilité	Hystérocopie réalisable	Epaisseur de l'endomètre initiale
H.B	38	Primaire	Mixte (endométriale et ovarienne)	Cloison sagittale utérine	Pas d'endomètre
F.Y	39	Primaire	TBK génitale	Synéchie utérine	Pas d'endomètre
N.A	38	Primaire	Mixte	Synéchie utérine	2mm
M.F	38	Primaire	TBK péritonéale	Synéchie utérine	1 mm
S.I	37	Primaire	Atrophie endométriale	Pas d'anomalie	4 mm

**Tableau N° III: l'évolution clinico-échographique des patientes après le geste**

Patientes	Epaisseur de l'endomètre initiale	Menstruations		Epaisseur de l'endomètre après le geste					
		Avant	Après	M1	M2	M3	M4	M6	M7
H.B	Pas d'endomètre	Cycle irrégulier	Cycles réguliers après traitement hormonal	6mm		4mm			
F.Y	Pas d'endomètre	Aménorrhée primaire	Aménorrhée primaire	4mm		6mm			2mm
N.A	2mm	--	--	2mm	-	-	-	-	-
M.F	1mm	--	--	-	-	-	-	-	-
S.L	4mm	Cycles réguliers	Cycles réguliers	7mm	5.8mm	5.6mm	5.4mm	-	-

**Tableau N° IV: Tableau récapitulatif des patientes**

Patientes	Age	Etiologie d'infertilité	Epaisseur préTTT en mm	Technique	Nb de cellules greffe	Epaisseur postTTT en mm	
						M1	M3
H.B	38	Mixte	Pas d'endomètre	Insémination intra-myométriale	20 M	6	4
F.Y	39	TBK génitale	Pas d'endomètre	Insémination intra-myométriale	20 M	4	6
N.A	38	Mixte	2	Injection intra-utérine	20 M	2	--
M.F	38	TBK péritonéale	1	Insémination intra-myométriale	20 M	--	--
S.L	37	Atrophie endométriale	4	Insémination intra-myométriale	20 M	7	5.6



**DISCUSSION**



**I. Structure endométriale**

- 1) Couches histologiques de l'endomètre
- 2) Modifications de l'endomètre au cours du cycle menstruel
- 3) Endomètre et implantation

**II. Différentes causes d'infertilité**

- 1) Troubles des cycles : causes hormonales
  - 1.1 Origines endocriniennes
  - 1.2 Origines ovariennes
- 2) Troubles mécaniques
  - 2.1 Causes tubaires
  - 2.2 Endométriose
  - 2.3 Causes utérines

**III. Atrophie de l'endomètre**

- 1) Aspect normal de l'endomètre à l'échographie
- 2) Définition, physiopathologies et étiologies de l'atrophie
- 3) Méthodes thérapeutiques

**IV. Cellules souches**

- 1) Définition
- 2) Types de cellules souches

**V. Cellules souches mésenchymateuses**

- 1) Définition
- 2) Caractéristiques des CSM
- 3) Sites donneurs des CSM
- 4) Utilisation des CSM dans le domaine médical
- 5) Effet des CSM sur la régénération endométriale

**VI. Apport de la thérapie cellulaire basée sur les CSM dans la régénération endométriale**

## I. Structure endométriale:

### 1. Couches histologiques de l'utérus

L'utérus dans sa structure est un organe unique, le plus important dans le système reproducteur d'une femme. C'est un organe creux musculo-lisse, dont la fonction principale est de supporter le fœtus et son expulsion ultérieure.

La structure de la paroi utérine est composée de 3 couches de l'extérieur à l'intérieur (fig 17):

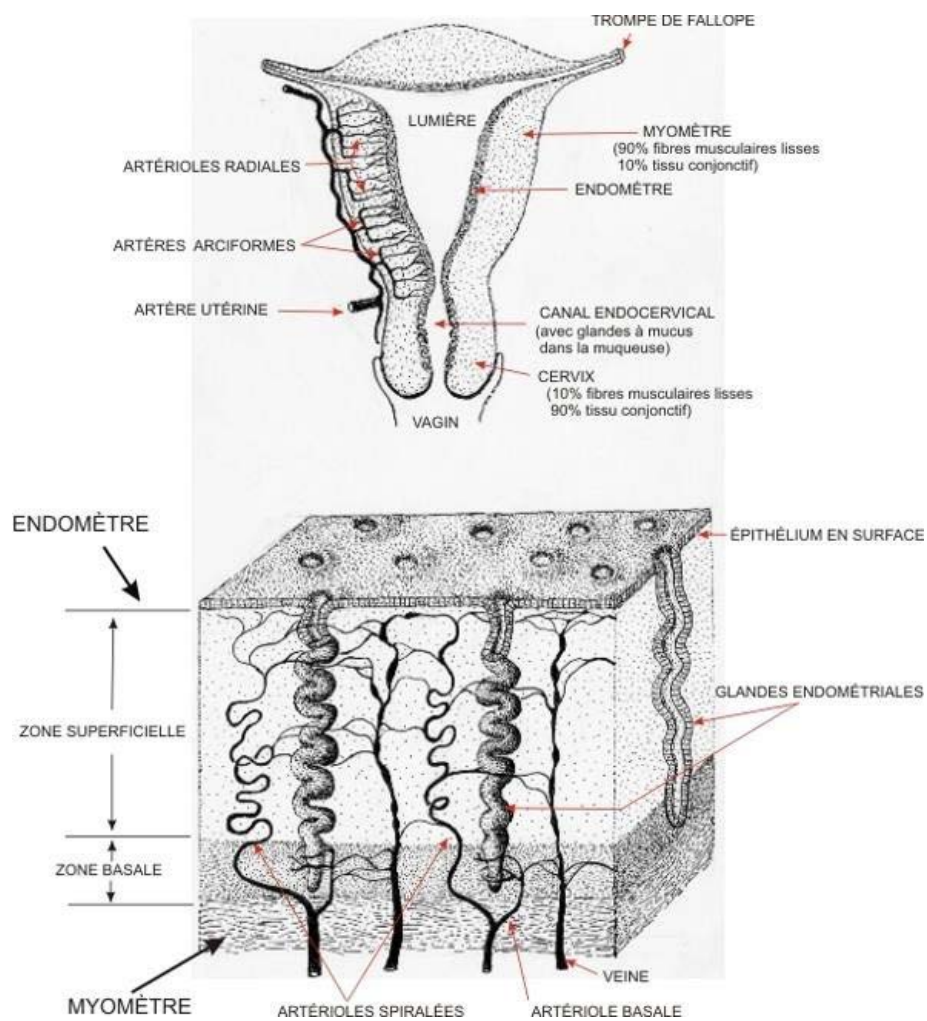
- La première couche est le **périmètre**. C'est un tissu conjonctif élastique abondamment vascularisé et innervé qui relie l'utérus au péritoine. Il assure la lubrification et facilite les mouvements de l'utérus.
- La deuxième couche est le **myomètre**. C'est une tunique musculaire lisse, hormonosensible faisant les  $\frac{3}{4}$  de l'épaisseur. Il est composé de trois couches. La fonction contractile du myomètre provoque l'ascension des spermatozoïdes lors des rapports sexuels, la répartition des fœtus dans la cavité utérine, et l'expulsion du fœtus lors de l'accouchement.
- La troisième couche est l'**endomètre**. C'est la couche tapissant la cavité utérine provenant de la crête urogénitale au début du développement. Cette muqueuse est constituée de cellules épithéliales faites d'un épithélium cylindrique et de glandes stromales investies d'un système vasculaire spécialisé qui mûrit à la puberté. Sa fonction principale est de fournir un site immun protégé pour l'implantation de l'allogreffe fœtale et pour fournir un environnement favorable au fœtus pendant la grossesse. [15]

Sur le plan fonctionnel, l'endomètre est divisé en 2 zones:

La couche fonctionnelle est adjacente à la cavité utérine; elle est composée de tissu glandulaire compact et de stroma conjonctif. Les leucocytes et la vascularisation constituent la

base des glandes. C'est la couche qui subit des changements périodiques de prolifération, de sécrétion, et d'excrétion sous la régulation des hormones stéroïdes.

La couche basale adjacente au myomètre, de 1 mm d'épaisseur, est la partie principale de la couche. C'est la seule partie non transformée dans le cycle qui persiste après les menstruations pour donner naissance à la nouvelle couche fonctionnelle. Cette régénération est faite à partir de cellules souches qui résident au niveau de la couche basale. [16]



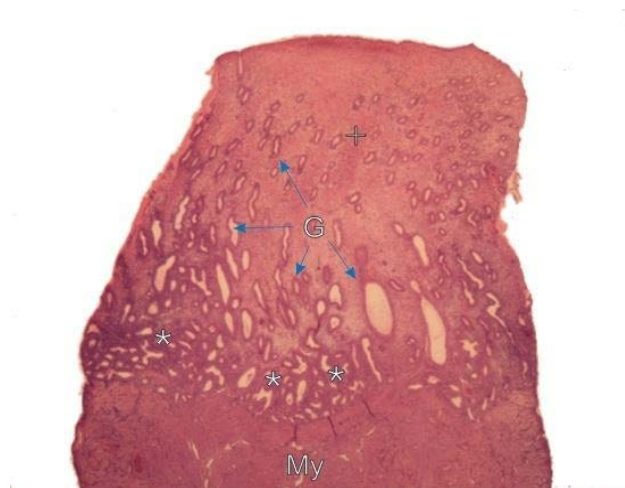
**Figure 17: Une coupe longitudinale de l'utérus (en haut) et en (bas) une représentation tridimensionnelle des glandes et des vaisseaux de l'endomètre.**

## 2. Modifications de l'endomètre au cours du cycle menstruel (Fig 21) : [17]

Au cours du cycle menstruel, les cellules endométriales évoluent sous l'influence des stéroïdes sexuels et suivent ainsi un cycle parallèle au cycle ovarien. On peut décrire 3 phases du cycle endométrial : la phase proliférative, la phase sécrétoire, et les menstruations.

Après les menstruations, au cours de la phase folliculaire ovarienne, a lieu la phase proliférative, sous influence principale des œstrogènes. De nombreuses mitoses cellulaires, tant au niveau du tissu endométrial que stromal permettent alors à l'endomètre d'augmenter son épaisseur.

Au niveau histologique, les glandes endométriales alors peu sécrétoires sont étroites et rectilignes (fig 18). Au niveau moléculaire, les œstrogènes induisent l'apparition de récepteurs aux œstrogènes ainsi que des récepteurs à la progestérone. Cette première imprégnation oestrogénique est essentielle pour aboutir à une bonne réceptivité endométriale par la suite.



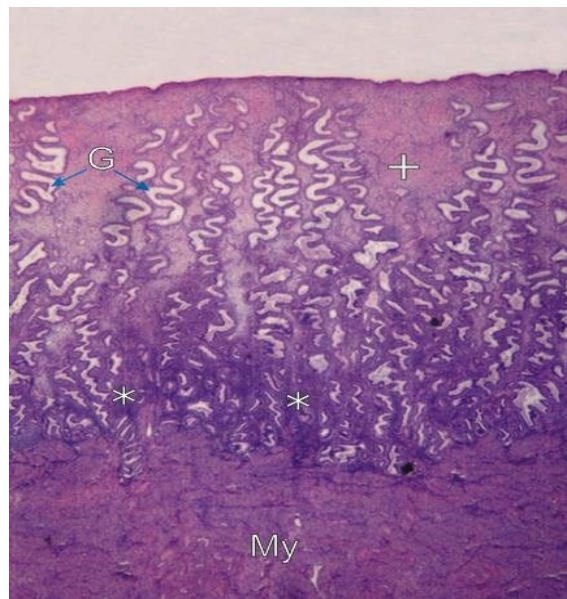
**Figure 18 : Coupe de l'endomètre à la fin de la phase folliculaire. Les glandes utérines (G) avec leurs lumières étroites sont largement diffusées dans la portion superficielle de l'endomètre (+). la lamina propria (\*) et myomètre (MY)**

L'ovulation survient alors au 14<sup>ème</sup> jour du cycle environ, lorsque le taux d'œstrogène est suffisamment élevé pour entraîner un rétrocontrôle positif hypothalamo-hypophysaire responsable du pic de LH



pré-ovulatoire et de l'ovulation. Ce pic de LH induit la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque du follicule dominant, le transformant ainsi en corps jaune, qui sécrète de la progestérone : c'est le début de la phase sécrétoire.

Au niveau histologique, grâce aux nombreux récepteurs à la progestérone apparus lors de la phase sécrétoire, les glandes endométriales augmentent de volume et deviennent tortueuses sous l'effet de la progestérone (fig 19). La partie apicale des cellules prend un aspect papillaire avec apparition de pinopodes. Des vacuoles intracytoplasmiques apparaissent, signe d'une activité sécrétoire importante. De même, au niveau du stroma endométrial, les liens entre les cellules deviennent lâches, le stroma s'œdématie et les cellules se regroupent autour des vaisseaux sanguins : c'est la pré-décidualisation de l'endomètre. L'ensemble de ces modifications morphologiques est



intimement lié à la progestérone.

**Figure 19: Coupe de l'endomètre au cours de la phase sécrétoire du cycle endométrial. Nombreuses coupes des glandes utérines (G) dans la zone superficielle (+). Ces glandes sont très contournées et les lumières sont dilatées.**

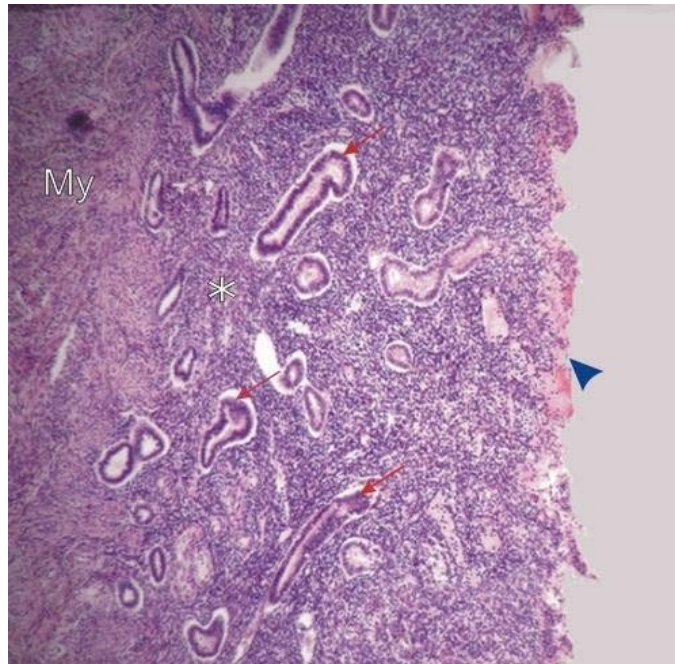
Enfin, en cas d'absence d'implantation embryonnaire, avec la chute de la progestérone

Traitement de l'atrophie de l'endomètre par greffe de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse : étude pilote

---

liée à la lutéolyse ovarienne programmée, il survient une dégradation du stroma et de l'épithélium

glandulaire, associée à de nombreux mécanismes inflammatoires. Ces ont à nouveau les menstruations qui ont lieu et marquent le début d'un nouveau cycle.



**Figure 20 : Coupe de l'endomètre humain au cours de la phase menstruelle. Absence d'un épithélium à la surface de la muqueuse utérine (pointe de flèche) La couche basale montre une lamina propria (\*) dense et compacte contenant les portions résiduelles basales des glandes utérines (flèche**

s)

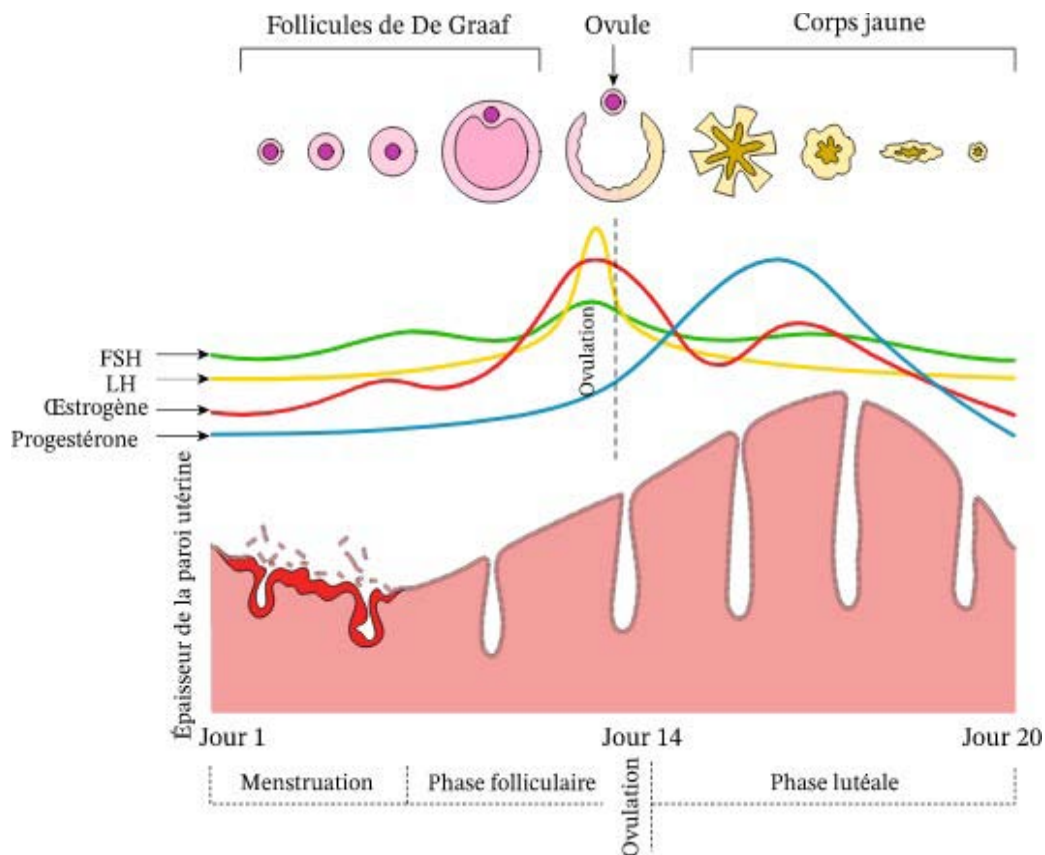
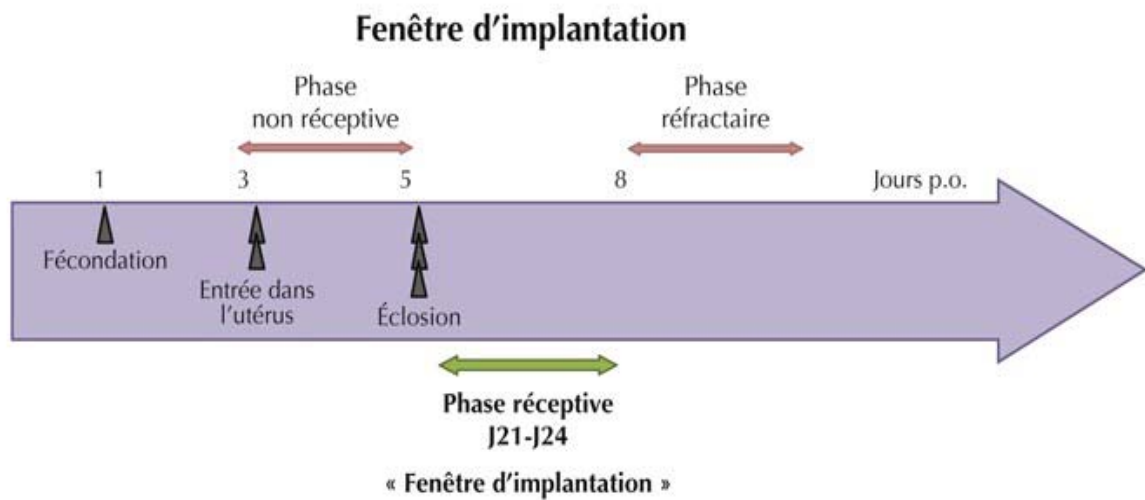


Figure 21: Diagramme montrant certains des changements qui se produisent pendant le cycle menstruel. [17]

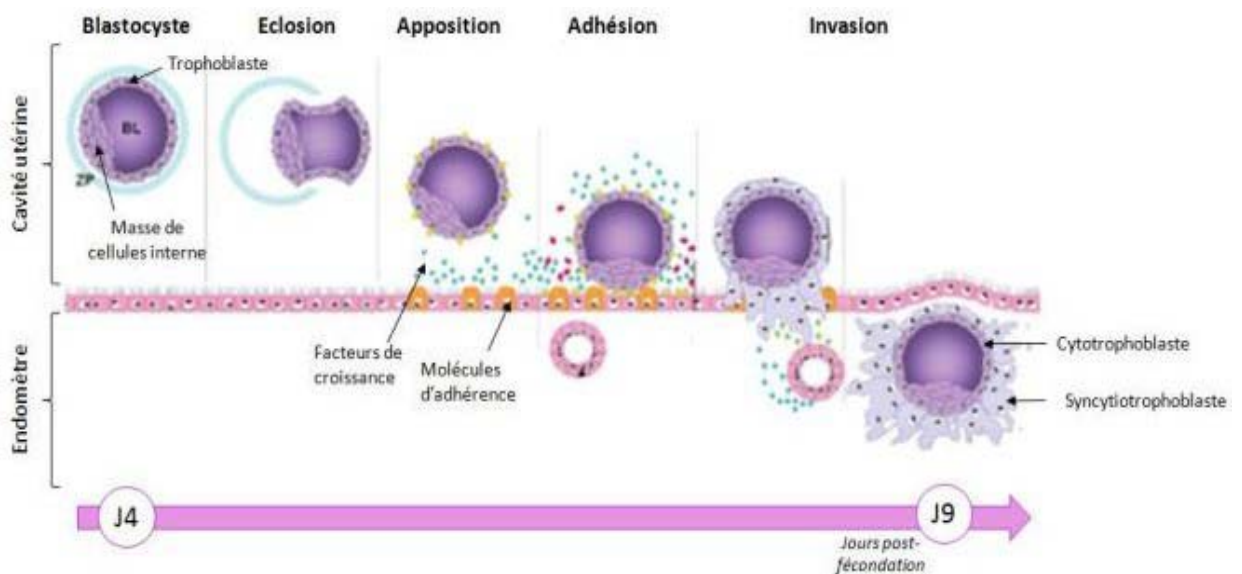
### 3. Endomètre et implantation

L'implantation embryonnaire est un processus complexe au cours duquel l'embryon va d'abord s'apposer, puis adhérer à l'endomètre maternel pour ensuite y pénétrer. Le succès de l'implantation nécessite tout d'abord des interactions synchronisées entre l'embryon et l'endomètre maternel. Sous l'effet de l'estradiol et de la progestérone, il y a des modifications structurales et moléculaires le rendant réceptif à l'implantation embryonnaire au cours d'une période limitée appelée "fenêtre implantatoire". Elle débute entre le 5<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour après l'ovulation et se termine 3-4 jours plus tard, soit entre le 9<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> jour. (Fig 22) [17], [18]



**Figure 22: fenêtré d'implantation [18]**

L'implantation débute par l'apposition des épithéliums du blastocyste et de l'endomètre, suivie de l'adhésion de l'embryon à l'endomètre. Cette phase d'adhésion se poursuit par une phase d'invasion extrêmement profonde de la matrice maternelle par les cellules du trophoblaste. (fig 23) [19]



**Figure 23: Les différentes étapes de l'implantation humaine [18].**

L'endomètre va subir une décidualisation non déclenchée par la présence de l'embryon à chaque cycle en préparation à une éventuelle implantation. La décidualisation de l'endomètre en phase lutéale moyenne (période de réceptivité utérine), est ce phénomène post-ovulatoire de remodelage endométrial qui inclut la transformation sécrétoire des glandes, et l'arrivée de cellules Natural Killer (NK) spécialisées et un remodelage de la paroi des artères spiralées. Au prix de cette différenciation sous contrôle de la progestérone et de l'AMP cyclique, les cellules stromales décidualisées acquièrent la propriété unique de réguler l'invasion trophoblastique, de résister aux agressions du stress oxydatif, et enfin de développer un environnement de tolérance immunitaire locale programmé.[20]

Une croissance endométriale suffisante est un facteur critique pour une implantation réussie, car de faibles taux d'implantation ont été signalés comme étant associés à un endomètre mince. La voie par laquelle un endomètre mince réduit le risque de grossesse n'est pas bien connue. Cependant, deux hypothèses ont été proposées qui discutent du fait que l'embryon peut être situé près de la couche basale. La couche basale est riche en espèces réactives de l'oxygène et donc préjudiciable à l'implantation et au développement de l'embryon.[21],[22]

La deuxième cause possible pourrait être un dysfonctionnement des cellules souches/progénitrices de l'endomètre dans l'endomètre mince incompetent.[23]

## II. Différentes causes d'infertilité féminine: [24]

L'infertilité est devenue un enjeu de santé publique majeur. Un couple sur quatre essayant d'avoir un enfant est touché par l'infertilité.

La hausse de l'infertilité résulte tout d'abord du recul de l'âge à la maternité. En quatre décennies, cet âge a augmenté de cinq ans. En effet, la fertilité féminine chute avec l'âge dès 30 ans. Le stock d'ovocytes, constituant « la réserve ovarienne » est définitivement déterminé avant la naissance, et diminue progressivement jusqu'à la ménopause. À partir de 38 ans environ, l'appauvrissement de la réserve ovarienne s'accroît. Les capacités reproductives cessent plusieurs années avant la ménopause, qui survient vers 50 ans. Ainsi, la fécondabilité (la probabilité de concevoir) par cycle est estimée à 25% vers 20-30 ans, mais à seulement 12% à 35 ans et à 6% à 40 ans. Ce recul de l'âge résulte d'un ensemble de facteurs sociaux et environnementaux.

L'infertilité féminine est souvent due aux pathologies du système reproductif, pour permettre la fécondation, les spermatozoïdes déposés dans de la cavité vaginale lors d'un rapport sexuel doivent franchir le col de l'utérus à travers la glaire cervicale, puis progresser dans la cavité utérine jusqu'à l'ovocyte, émis grâce à l'ovulation une fois par mois par l'un des ovaires. Si cette rencontre n'a pas lieu, il ne peut y avoir de fécondation. Très schématiquement, deux grandes catégories d'infertilité existent chez la femme : l'ovocyte n'est pas émis car l'ovaire fonctionne mal (infertilité liée aux troubles du cycle) ou les voies génitales sont obstruées (infertilité mécanique).

### 1. Troubles du cycle: pathologies hormonales

- Origines endocriniennes

Les ovaires sont sous le contrôle d'hormones sécrétées par l'hypothalamus et l'hypophyse. Si ces hormones manquent, les ovaires ne fonctionnent pas, donc l'ovulation ne peut pas avoir lieu. Plusieurs causes sont possibles:

Les **hyperprolactinémies** ou sécrétion excessive de prolactine dans le sang peut modifier l'ovulation et le cycle menstruel, ce qui peut entraîner l'infertilité féminine. Elles peuvent être d'origine médicamenteuse suite à la prise de certains traitements antidépresseurs, certains anti-hypertenseurs ou antiémétiques ou peuvent être liées à un adénome de l'hypophyse sécrétant de la prolactine.

L'**hypothyroïdie** est un trouble dû à un déficit dans la production d'hormones thyroïdiennes. Ces hormones interagissent avec les hormones sexuelles féminines (œstrogènes et progestérone) en maintenant le fonctionnement des ovaires et la maturation des ovules en elles. Elle peut affecter la fertilité féminine car elle empêche la production d'ovules, produit des irrégularités dans le cycle menstruel, et augmente les niveaux de prolactine dans le sang en inhibant l'ovulation.

D'autres pathologies tumorales bénignes de la région hypothalamus-hypophysaire peuvent induire une hyperprolactinémie, certaines d'entre elles sécrétant trop d'hormones d'autres origines.

La **dénutrition volontaire** (anorexie mentale) ou involontaire entraîne un blocage des ovaires par ce même mécanisme.

- **Les origines ovariennes:**

Le **syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)** est l'un des troubles hormonaux féminins les plus courants. Il est défini comme l'association d'au moins deux des critères suivants: une oligo-ovulation ou anovulation (en pratique, oligoménorrhée ou aménorrhée) ; des taux élevés d'androgènes circulants (hyperandrogénémie) et/ou des manifestations cliniques d'excès d'androgènes (hyperandrogénisme); ovaire polykystique à l'échographie (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires). L'excès d'androgène et la résistance à l'insuline, probablement d'origine génétique, sont à la base d'une grande partie de la symptomatologie clinique. [25]



L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieure à 40 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts, réalisés à quelques semaines d'intervalle. Sa prévalence est de 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, de 1/1 000 chez les femmes de moins de 30 ans et de 1% chez les femmes de moins de 40 ans. Elle se manifeste cliniquement par un impubérisme et/ou une aménorrhée primaire ou secondaire. À ce jour, plus de 80% des cas d'IOP sont « idiopathiques ». Les étiologies les plus connues sont les causes auto-immunes, iatrogènes, virales, et/ou génétiques. [26]

La baisse de la réserve ovarienne, ou vieillissement prématuré des ovaires, atteint environ 10 à 15% des femmes après l'âge de 30 ans. Elle se manifeste par une diminution du nombre de follicules et donc d'ovocytes. Les mécanismes impliqués dans les baisses de la réserve ovarienne sont encore mal connus. Ils pourraient avoir des étiologies génétiques, dans certains cas communs aux IOP et/ou des facteurs environnementaux.

## 2. Infertilité mécanique

### 2.1. Causes tubaires

Les trompes peuvent être obstruées ou altérées suite à une infection, à une pathologie telle que l'endométriose ou à une anomalie congénitale. L'obstruction des trompes empêche la rencontre entre l'ovocyte et les spermatozoïdes. Les infections sexuellement transmissibles (IST) figurent parmi les causes majeures d'altération de la fertilité.

### 2.2. Endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique qui consiste en l'apparition et la croissance de tissu endométrial à l'extérieur de l'utérus, en particulier dans la cavité pelvienne. Les mécanismes de l'infertilité dans l'endométriose sont nombreux et très souvent intriqués. Ils peuvent être mécaniques, utérins, liés à l'altération du capital ovocytaire (notamment en cas de chirurgie répétée des ovaires) ou à l'inflammation intrapéritonéale et sa toxicité sur les gamètes.

L'impact mécanique est rapporté aux lésions des trompes et/ou aux lésions du muscle utérin (adénomyose) empêchant une bonne implantation de l'ovocyte fécondé. Enfin, les dyspareunies peuvent expliquer également l'infertilité du fait de la raréfaction ou de l'absence de rapports sexuels.

### 2.3. Causes utérines

Les causes utérines représentent généralement 6 à 10% des infécondités féminines. Il s'agit essentiellement des fibromes (ou myomes), de l'adénomyose (endométriose utérine), des polypes, des malformations, de l'atrophie de l'endomètre, et des synéchies utérines.

### III. Atrophie de l'endomètre:

#### 1. Aspect de l'endomètre normal à l'échographie [27]

Le développement de l'endomètre humain est généralement observé par échographie transvaginale. Un marqueur bien établi de la réceptivité de l'utérus est l'épaisseur de l'endomètre. L'aspect échographique de l'endomètre au cours du cycle chez une femme normalement fertile est bien connu.

En début du cycle menstruel, au moment des règles, l'épaisseur de l'endomètre est nulle à très faible (<2mm). La cavité utérine est souvent visible, son aspect est hypoéchogène, hétérogène avec parfois des zones hyperéchogènes (fig 24).

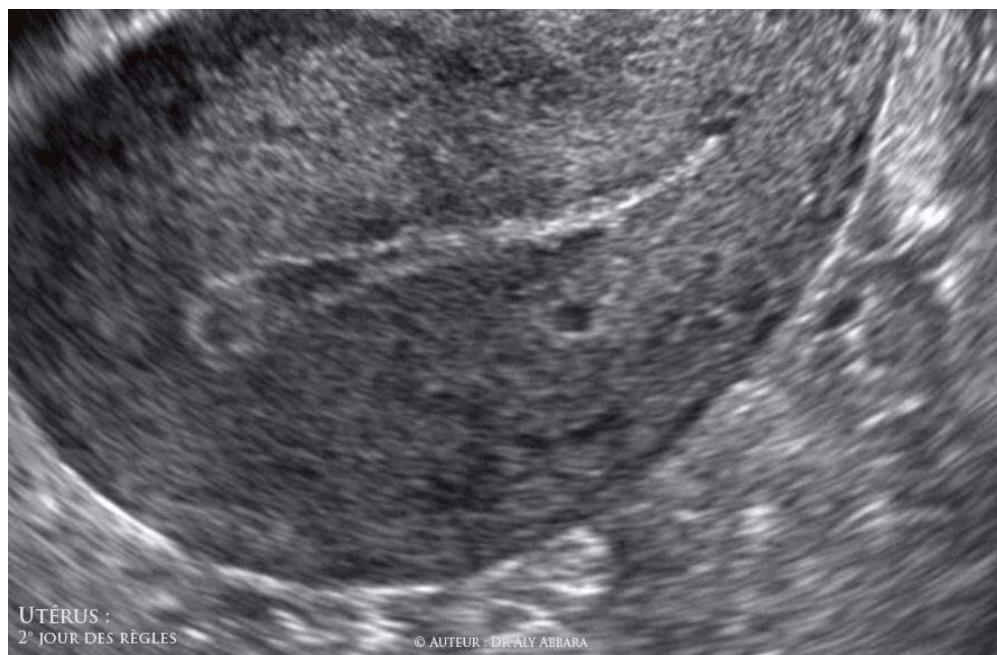
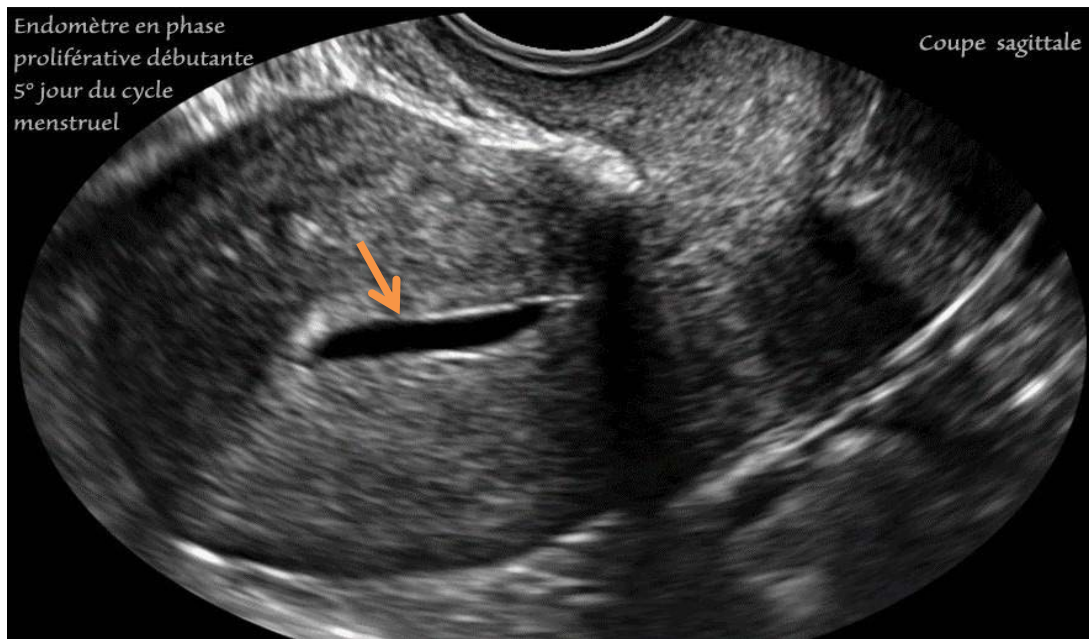


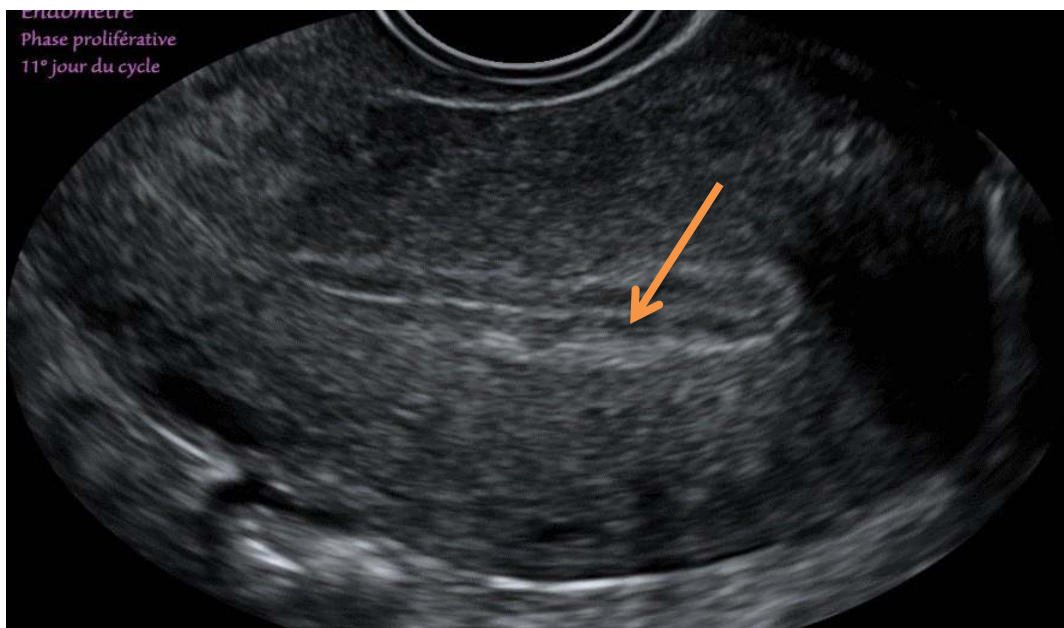
Figure 24: Utérus au 2<sup>ème</sup> jour des règles

En début de phase proliférative, l'endomètre régénératif se présente sous l'aspect de deux couches hypoéchogènes par rapport au myomètre, souvent confondues en une seule couche. L'épaisseur de l'endomètre qui varie entre 4 et 6 mm, peut atteindre 8 à 10 mm à J12 (fig 25).



**Figure 25: L'aspect échographique de l'endomètre au début de la phase proliférative (5<sup>ème</sup> jour du cycle); endomètre de 4.5 mm d'épaisseur hypoéchogène et homogène**

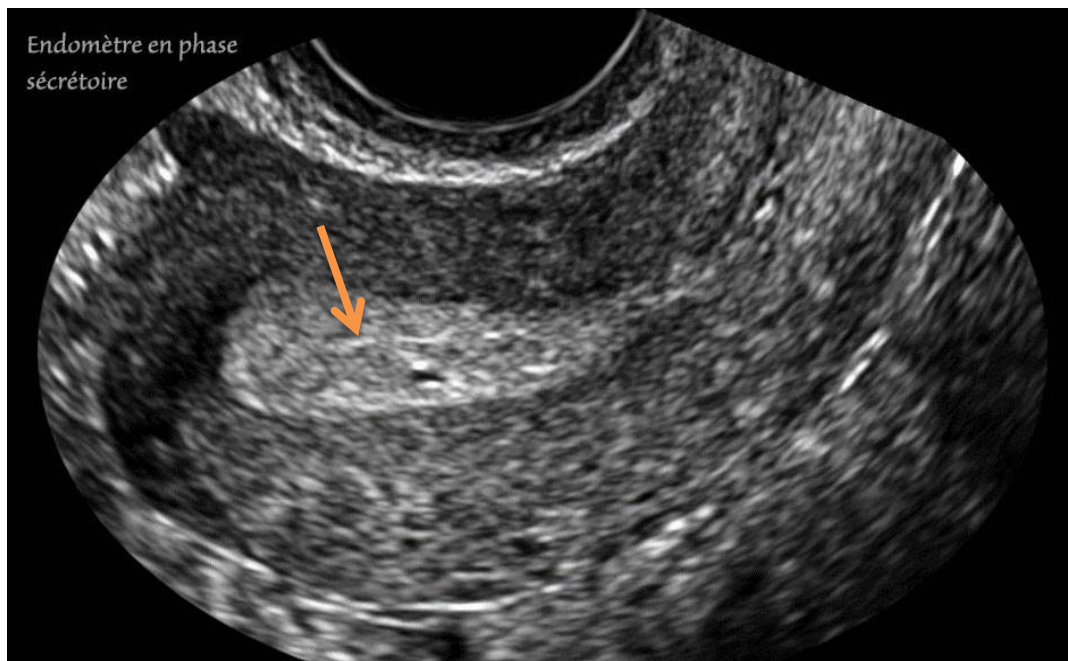
En phase proliférative, l'endomètre se modifie, s'épaissit, mesurant entre 10 et 12 mm. Son aspect devient caractéristique, en cible ou en anneau péri-ovulatoire (ring sign) constitué d'une triple ligne (on parle également d'aspect trifolié) (fig 26).



**Figure 26: Echographie à la phase proliférative (11<sup>ème</sup> jour du cycle) montre un endomètre d'épaisseur de 8 mm avec aspect en 3 feuillets**

Dans la période post-ovulatoire immédiate, on observe une modification rapide et importante de l'échostructure de l'endomètre : l'hyperéchogénicité de la ligne de démarcation entre l'endomètre et le myomètre. L'endomètre continue de s'épaissir pour atteindre 12 à 14 mm.

En phase sécrétoire, deux variations physiologiques sont à connaître, concernant d'une part l'épaisseur de l'endomètre et d'autre part l'aspect hyperéchogène. L'épaisseur de l'endomètre est susceptible de varier selon l'âge de la femme comme l'ont démontré Fitzgerald et al. qui observent une épaisseur maximale moyenne de l'endomètre lutéal de 12,1 mm chez des femmes de 21 à 25 ans et de 15,9 mm chez des femmes de 37 à 45 ans. Quant à l'hyperéchogénicité habituelle, elle est très homogène en milieu de phase lutéale (fig 27).



**Figure 27: Echographie réalisée à la phase sécrétoire au 25<sup>ème</sup> jour du cycle montre un endomètre de 10 mm d'épaisseur hyperéchogène et homogène**

## **2. Définition, physiopathologie et l'étiologie de l'atrophie de l'endomètre**

---

Plusieurs rapports ont montré une corrélation entre un "endomètre fin " et un faible taux d'implantation [28], il pourrait aussi être lié à des taux accrus de fausses couches. Isaccs et al [29]. et Weissman et al. [30] ont suggéré qu'une épaisseur minimale de l'endomètre de 7 mm est nécessaire afin de maximiser le taux de grossesse. Shapiro et al. [31] ont estimé qu'une épaisseur d'au moins 6 mm devrait être posée comme condition préalable à une implantation réussie. D'autres auteurs suggèrent que l'épaisseur de 8 mm est la limite inférieure définissant un endomètre fin, affectant les résultats des cycles d'ART.

L'atrophie de l'endomètre est définie comme une épaisseur endométriale inférieure à 5 mm (à j10 des cycles) ou inférieure à 7 mm-8 mm lorsque l'ovulation est déclenchée, mesurée par échographie endovaginale.

L'atrophie de l'endomètre peut résulter de plusieurs étiologies notamment : un traumatisme antérieur de l'endomètre qui peut engendrer des dommages graves à la couche basale de l'endomètre pouvant entraîner la perte des cellules progénitrices endométriales locales et entraîner un échec de la régénération et la formation d'adhérences, une consommation prolongée de contraceptifs oraux, une circulation utérine altérée, ou peut être idiopathique. [32]

Même si les données concernant la physiopathologie de l'atrophie de l'endomètre sont encore limitées dans la littérature, plusieurs recherches ont démontré que l'évaluation du flux sanguin dans les artères radiales utérines est utile pour évaluer le degré de flux sanguin vers l'endomètre. Lorsqu'il y a une diminution du flux sanguin, la croissance des cellules épithéliales et la production du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) peuvent être réduites, ce qui prive finalement l'endomètre de l'angiogenèse et des facteurs de croissance nécessaires pour atteindre une épaisseur appropriée pour une implantation réussie. Miwa et al. [33] ont mené une étude d'échographie Doppler transvaginale qui a montré que l'indice de résistance de l'artère radiale utérine était significativement plus élevé chez les patientes ayant un endomètre fin < 8 mm que chez les patientes ayant un endomètre d'épaisseur normale > 8 mm, ce qui peut expliquer la réduction de la réceptivité et de la régénération de l'endomètre chez ces femmes.

En outre, un résultat important du traumatisme de l'endomètre par différentes procédures est les adhérences intra-utérines, qui deviennent eux-mêmes un facteur provocant de l'atrophie. Avec leur présence, l'atrophie progresse plus vite.

Le syndrome d'Asherman (SA) est un trouble gynécologique d'abord décrit par le gynécologue israélien Joseph Asherman en 1948 est définie par la présence d'adhérences à l'intérieur de la cavité utérine et/ou de l'endocol. Sur le plan histopathologique, elles sont définies comme une perte de l'endomètre fonctionnel, qui est remplacé par un tissu fibromusculaire, entraînant l'oblitération de la cavité utérine par des adhérences intra-utérines, ce qui entraîne une ou plusieurs manifestations cliniques, telles que l'aménorrhée, l'hypoménorrhée, la perte de grossesse récurrente, l'infertilité, et les antécédents de placenta normale. [34]

Les facteurs de risque les plus courants impliqués dans le SA sont : tout traumatisme utérin à la suite d'une intervention chirurgicale encore moins invasive, par exemple l'hystéromyomectomie, la césarienne, le curetage endométrial (thérapeutique et diagnostique), les sutures utérines compressives pour hémorragie du post-partum, les malformations du canal de Muller, l'embolisation de l'artère utérine, la tuberculose génitale, ainsi que l'insertion de DUI. [34]

### **3. Les méthodes thérapeutiques**

Comme un endomètre fin peut résulter de plusieurs étiologies, sa prise en charge doit être orientée vers la cause, de nombreux auteurs ont cherché à identifier des modalités thérapeutiques capables d'améliorer la réceptivité et la croissance de l'endomètre.

L'endomètre est un tissu hormonodépendant qui prolifère sous l'œstrogène, ce qui induit la production de récepteurs de progestérone. En conséquence, les patientes infertiles avec un endomètre atrophique, ont été mises sous estradiol (E2) remède, afin de faciliter la prolifération endométriale. De plus, bien qu'il existe plusieurs voies et durées d'administration de l'E2, y compris la PO, transdermique, IM et vaginale, aucun avantage n'est indéniable pour un protocole de préparation de l'endomètre ce qui concerne les taux de grossesse [35],[36]. Dans

des cas où la voie orale d'E2 ne produit pas une prolifération endométriale adéquate, d'autres voies d'administration sont essayées. La voie transdermique produit des niveaux plus stables [37], tandis que l'administration vaginale d'œstrogènes produit les niveaux sériques et endométriaux plus élevés, et elle est donc considérée comme la voie à privilégier dans les cas où les autres voies ne sont pas efficaces. Tourgeman et al. [38] ont comparé l'administration vaginale d'E2 à l'administration orale d'E2 chez des receveuses d'ovocytes de donneuses. Ils ont observé une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre à 7 mm et un taux de grossesse de 70% avec l'administration vaginale d'E2 prolongée jusqu'à 4-6 semaines avant l'ajout de progestérone. Ils ont donc recommandé l'utilisation de l'E2 par voie vaginale chez les patientes qui n'ont pas réussi à obtenir une épaisseur suffisante de l'endomètre avec l'administration orale d'E2.

Une autre suggestion faite pour traiter un endomètre mince est l'administration de GnRH-agoniste. En se basant sur des études antérieures démontrant un meilleur taux de grossesse chez les patientes qui ont reçu une injection mi-lutéale d'un agoniste de la GnRH, Qublah et al. ont réalisé une étude prospective, qui inclut des patientes infertiles présentant un endomètre fin (7 mm) pendant un cycle de FIV. Les patientes ont été randomisées entre celles qui ont reçu le triptoréline 0,1 mg le jour du prélèvement de l'ovule, le jour du transfert de l'embryon et trois jours plus tard, et celles qui ont reçu un placebo. Des taux d'implantation, d'épaisseur de l'endomètre, et de grossesse significativement plus élevés ont été observés dans les groupes traités, par rapport aux groupes placebo. [39], [40]

En addition du traitement hormonal, l'utilisation de substances vasoactives peut augmenter la perfusion endométriale avec une amélioration conséquente dans la croissance endométriale dans les cas où l'endomètre « fin » est dû à une réduction d'écoulement sanguin endométrial.

Weckstein et al. [41] ont proposé un traitement par l'aspirine à faible dose chez 28 receveuses de dons d'ovocytes atteintes d'un endomètre fin (moins de 8 mm) au cours d'un cycle de simulation. La prise d'aspirine à faible dose a montré une augmentation significative du taux



d'implantation et de grossesse clinique, comparativement à ceux qui n'ont pas obtenu d'aspirine ; sans amélioration de l'épaisseur de l'endomètre. Cet effet bénéfique peut être attribué à l'amélioration du débit sanguin observé par échographie Doppler chez les patientes sous faible dose d'aspirine. Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé un tel effet bénéfique avec traitement à l'aspirine. [42], [43]

De plus, l'utilisation intravaginale de citrate de sildénafil (viagra) est documentée comme un traitement pharmacologique qui peut restaurer l'épaisseur de l'endomètre. Ce médicament est un inhibiteur spécifique de la phosphodiesterase de type 5 qui renforce les effets vasodilatateurs de l'oxyde nitrique (NO) dont les isoformes de synthèse sont également présentes dans l'utérus. Le citrate de sildénafil peut améliorer l'épaisseur de l'endomètre chez les patientes présentant un endomètre fin (épaisseur inférieure à 8 mm). Des résultats plus prometteurs sont obtenus à partir de la combinaison d'estradiol et de citrate de sildénafil qui améliore le flux sanguin et l'épaisseur de l'endomètre. [44]

Le traitement par association de pentoxifyline PTX (800 mg/jr) et de vitamine E semble améliorer le taux de grossesse chez les patientes ayant un endomètre fin en augmentant l'épaisseur de l'endomètre et en améliorant la fonction ovarienne. Cette combinaison a été donnée à un groupe de 18 receveuses d'ovocytes, qui n'ont pas réussi à développer une épaisseur endométriale pré-ovulatoire d'au moins 6 mm après l'administration d'E2 par voie vaginale. Ce régime a donné lieu à un taux de réponse de 72% et a amélioré de manière significative l'épaisseur de l'endomètre, ainsi que le taux de grossesse et d'accouchement. Cela était particulièrement visible chez les patientes qui avaient déjà reçu une irradiation corporelle totale [45], [46]. Lorsque cette combinaison a été étudiée chez des patientes présentant un endomètre "fin" ne répondant pas à la thérapie conventionnelle, Acharya et al. ont démontré une amélioration de l'épaisseur de l'endomètre, avec une grossesse chez 40% des patientes traitées. [47]

En revanche, une étude menée sur des receveuses d'ovocytes présentant un endomètre fin a démontré que le traitement adjuvant a amélioré de manière significative le taux de grossesse

(87,8% contre 76,8%) et de naissances vivantes (74,8% contre 63,7%) dans l'ensemble de la population de patientes. Bien que l'utilisation d'un traitement adjuvant n'ait pas amélioré de manière significative l'épaisseur de l'endomètre à l'échographie. [48]

Quand l'atrophie de l'endomètre est due à l'AIU, la lyse des adhérences par hystéroscopie est considérée comme l'approche de traitement prévalente actuelle pour cette affection. Cependant, le risque de développement d'adhésions et sa récurrence après une lyse est accrue. Il est essentiel de prévenir les adhérences dans la cavité utérine après les opérations invasives. Cela pourrait être réalisé en plaçant un dispositif intra-utérin/ballonnet de cathéter de Foley/acide hyaluronique dans la cavité utérine ainsi qu'un traitement aux œstrogènes conjugués pour faciliter la régénération de l'endomètre. [34]

Récemment, la thérapie cellulaire a été proposée comme une alternative idéale pour la régénération de l'endomètre. C'est l'un des domaines les plus efficaces de la médecine translationnelle, est un domaine interdisciplinaire englobant la médecine régénérative, la biologie de la transplantation, les biomatériaux, la biologie moléculaire, l'ingénierie tissulaire, l'immunologie, la biologie des cellules souches et la recherche clinique. En effet, Les mécanismes d'action de la thérapie cellulaire comprennent l'induction de cytokines, la production de facteurs de croissance, la réduction de l'activité des cellules tueuses naturelles, la diminution des Th17 et des Th1, et l'augmentation des cellules Treg et Th2, car la thérapie cellulaire est personnalisée, dynamique, interactive et spécifique. [49]

Parmi les approches les plus récentes en thérapie cellulaire pour le traitement de l'endomètre finet du SA on trouve :

Le PRP autologue qui a été prédominant pour sa sécurité et a été utilisé depuis les années 1970. La sécurité du traitement par perfusion de PRP est attribuée au fait qu'il est préparé à partir de sang autologue, lui-même obtenu à partir d'une veine périphérique. Plus important encore, les procédures de préparation sont indolores pour le patient, abordables et pratiques. Étant donné que le PRP libère de nombreuses chimiokines, cytokines et facteurs de croissance stockés dans les

granules alpha des plaquettes, il est capable d'améliorer la régénération tissulaire. [50] Les processus affectés par ces molécules comprennent l'angiogenèse, le remodelage de la matrice extracellulaire, ainsi que la différenciation, la prolifération et le recrutement des cellules souches. [51] Par conséquent, le PRP est applicable dans de nombreux domaines de la médecine régénérative favorisant la croissance et la réparation des tissus [22]

Jusqu'à présent, il y a eu peu d'informations sur le potentiel que l'application du PRP pourrait avoir dans la restauration de l'endomètre endommagé. Cependant, il a été rapporté que le traitement par PRP entraînait une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre (approuvé par échographie), de la fertilité (approuvé cliniquement) et une augmentation de la naissance de naissances vivantes [52]. Néanmoins, il n'est pas clair si ces améliorations étaient directement liées au traitement PRP. De plus, l'insuffisance des preuves expérimentales pourrait être attribuée au manque de validité objective. Dans une étude *in vivo*, le traitement avec du PRP autologue a entraîné une amélioration de la régénération de l'endomètre chez les rats femelles, ce qui a été confirmé par des tests de réaction en chaîne par polymérase en temps réel liés à l'expression de facteurs endométriaux [53]. Dans une autre étude sur des modèles murins de SA sans ou avec infusion de PRP humain, Kim et al. ont évalué la capacité de régénération de l'endomètre et les résultats de l'accouplement. Ils ont constaté que le traitement au PRP humain était associé à une amélioration de la morphologie de l'endomètre, à un degré réduit de fibrose et à une baisse d'expression des facteurs liés à la fibrose dans le modèle murin de la SA. De plus, le traitement au PRP humain était associé à un nombre plus élevé d'ISS et de naissances vivantes [54].

Dans une expérience, Shahrazad et al. ont enquêté sur 10 patientes souffrant d'endomètre mince et subissant un échec d'implantation d'embryon sous œstrogénothérapie conventionnelle. Après la perfusion de PRP, chez toutes les patientes, l'épaisseur de l'endomètre a augmenté et le transfert d'embryon a été effectué. Cinq patientes étaient enceintes. En conséquence, il semble que le PRP ait été efficace pour la croissance de l'endomètre chez les patientes présentant un endomètre fin. [55]

Facteurs de croissance : En tant que substances naturelles, les facteurs de croissance (GF) ont le potentiel de stimuler la différenciation cellulaire, la cicatrisation et la prolifération cellulaire et sont généralement considérés comme des molécules de signalisation intercellulaires. Par exemple, les hormones ou les cytokines sont capables de se lier à des récepteurs de surface particuliers de cellules cibles, qui favorisent souvent différemment la maturation et la différenciation cellulaires. [22], [56]

En tant que facteur de croissance hématopoïétique, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) s'est avéré efficace dans les cellules non hématopoïétiques telles que celles de l'endomètre [57]. Après le traitement réussi de quatre personnes, il a été suggéré que le G-CSF intra-utérin pourrait jouer un rôle direct dans la promotion de la croissance de l'endomètre [58]. Une étude sur des patientes à endomètre mince a révélé que le G-CSF intra-utérin administré 6 à 12 h avant le déclenchement de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) pouvait améliorer de manière significative l'épaisseur de l'endomètre, entraînant un taux de grossesse global de 19,1% [59]. Dans une autre étude, du G-CSF (300 µg) a été administré dans la cavité endométriale de l'ensemble des 231 patientes 10 jours après les soins de gynécologie et l'estradiol par voie orale, entraînant une amélioration considérable de l'EMT et un taux de grossesse de 38,07%. [60]

À cet égard, Lucena et al. [61] ont traité avec succès une patiente et un disque Check et al. N'ont pas réussi à le faire. Après le traitement, le taux d'annulation du cycle causé par un endomètre fin était considérablement plus faible (69,39% du groupe autocontrôlé contre 48,75% du groupe témoin contre 17,5% du groupe de traitement), avec une tendance à l'augmentation des taux de grossesse et d'implantation. [62]

En plus des méthodes thérapeutiques, les femmes peuvent suivre des règles hygiéno-diététiques pour aider à améliorer la réceptivité de l'endomètre, tel que :

- 1) Consommer une alimentation saine et équilibrée riches en fibres, vitamine B, C et E peut augmenter la réceptivité de l'utérus

- 2) Éviter les aliments acides et les stimulants comme le café
- 3) Avoir au moins 7 heures de sommeil ; ça influence les hormones reproductrices et favorise leur équilibre
- 4) Faire une activité physique au moins de 30 min par jour permet d'améliorer la circulation et d'augmenter le flux sanguin

Bien que ces nombreuses approches aient été tentées, leurs résultats ne sont pas concluants. Le traitement de l'atrophie de l'endomètre reste toujours limité et peu efficace. Il y a eu des expériences sur la transplantation de cellules souches autologues pour traiter l'atrophie de l'endomètre sur l'animal ainsi que sur l'humain, d'où l'intérêt de notre étude.

#### **IV. Cellules souches:**

##### **1. Définition:**

Les cellules souches ont été décrites dans les années 60 notamment par les chercheurs James Till et Ernest McCulloch. Elles se définissent par leur aptitude à se différencier vers des types cellulaires davantage spécialisés et une capacité d'auto-renouvellement à l'identique. Leur degré de plasticité est aussi d'importance, et elles possèdent une capacité unique à protéger les télomères de leurs chromosomes [63].

##### **2. Types de cellules souches:**

Les cellules souches peuvent être classées selon leur maturité en trois types cellulaires : cellules souches embryonnaires, cellules souches fœtales et cellules souches adultes.

D'autre part elles peuvent être également classées selon leurs capacités à s'auto-renouveler et à produire des cellules différenciées en quatre grandes catégories de cellules (fig 28):

- **Les cellules souches totipotentes** sont les seules cellules à pouvoir conduire au développement d'un organisme viable car elles ont le plus fort pouvoir de différenciation, capables de donner lieu à n'importe quel type cellulaire et ainsi constituer tous les ti

SSUS

et organes du corps, et ne sont observées dans un organisme que depuis le stade zygote jusqu'au stade morula, soit pendant les quatre premiers jours après la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde.[64]

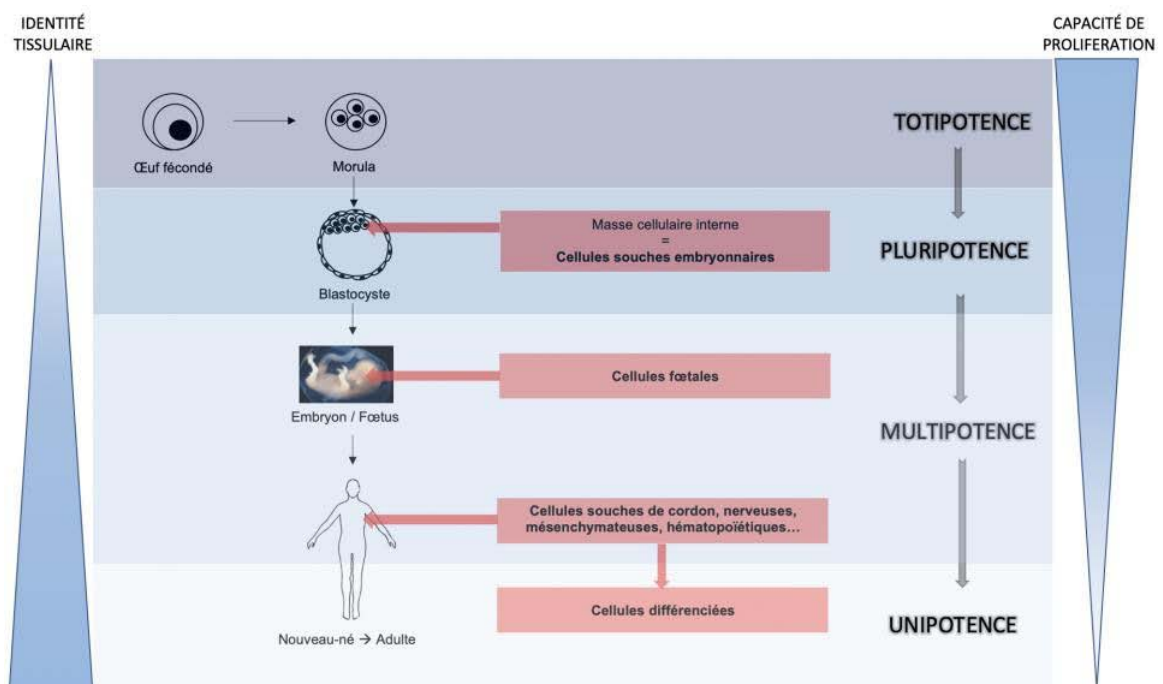
- **Les cellules souches pluripotentes** sont la capacité de se différencier en tous les types cellulaires d'un organisme issu des trois feuilletts embryonnaires (endoderme, mésoderme et ectoderme) à l'exception des annexes embryonnaires (placenta, amnios, allantoïde et vésicule ombilicale). Elles correspondent aux cellules souches embryonnaires pouvant être isolées de la masse interne du blastocyste à 5 – 7 jours du développement. Leur obtention est possible à partir d'embryons surnuméraires issus de fécondation in vitro et non retenus pour un projet parental mais peut soulever des questions d'ordre éthique. En 2007, cet aspect est contourné par la découverte de cellules souches pluripotentes « induites » obtenues par reprogrammation de cellules somatiques adultes. Ces travaux sont l'œuvre du Japonais Shinya Yamanaka et du Britannique James Gurdon, ils leur ont permis d'obtenir le prix Nobel de médecine dès 2012. Les différentes origines possibles à partir desquelles on peut établir des lignées de cellules souches pluripotentes sont les cellules embryonnaires de carcinome (ECC), les cellules souches embryonnaires (CSE), les cellules souches de l'épiblaste (EpiSC), et les cellules embryonnaires germinales (EGC).[65]
- **Les cellules souches multipotentes** présentes chez l'embryon ainsi que chez l'adulte, ont un potentiel de différenciation plus réduit que les CS pluripotentes. Il s'agit des cellules souches fœtales, de nouveau-nés ou adultes. Ces cellules sont engagées dans les voies de différenciation mais gardent la capacité de s'auto-renouveler. En effet, les cellules souches multipotentes ne sont pas totalement immatures, elles sont dites « déterminées » pour donner différents types de cellules différenciées et fonctionnelles. Leur plasticité est donc plus limitée que celle des cellules souches embryonnaires. Elles sont capables de conduire à plusieurs types cellulaires, au moins quatre, mais sont déjà engagées dans un programme de différenciation tissulaire spécifique.[64] Contrairement

ementaux cellules souches



embryonnaires, ces cellules ne soulèvent pas de questions éthiques et font ainsi l'objet d'un nombre croissant d'études. Même si elles ne peuvent pas régénérer un organisme entier, leur potentiel est tout à fait incroyable et offre de belles perspectives thérapeutiques.[66]

- **Les cellules unipotentes** proviennent de cellules multipotentes en train de se différencier dans un lignage spécifique pour donner des cellules progénitrices, comme les préadipocytes, situées dans les tissus adultes ont le plus faible potentiel de différenciation. Ne peuvent générer qu'un seul type cellulaire. En outre, en dépit de leur potentiel de différenciation, les cellules unipotentes ont elles aussi la propriété importante d'auto-renouveau et jouissent encore d'un vaste potentiel thérapeutique pour traiter les blessures et les maladies.[66]



**Figure 28: L'hierarchie fonctionnelle et développementale des cellules souches [97]**

Les cellules souches sont aujourd'hui associées à l'idée de médecine régénératrice capable de traiter des pathologies graves et de régénérer des tissus. Cependant, certaines questions se posent éthiquement concernant les limites et les possibilités de la technologie médicale.

La thérapie par cellules souches a été reconnue comme une approche thérapeutique efficace parmi de nombreux types de thérapie cellulaire. Les cellules souches sont capables de se diviser en cellules souches pluripotentes et multipotentes, et plusieurs études ont énuméré à la fois les avantages et les inconvénients associés à leur utilisation.

## V. Cellules souches mésenchymateuses

### 1. Définition

Il y a un demi-siècle, il a été démontré que la moelle osseuse était non seulement une source de cellules souches hématopoïétiques, mais également de cellules souches du tissu mésenchymateux. Ensuite, le terme «cellules souches mésenchymateuses» (CSM) a été inventé au début des années 1990, et plus d'une décennie plus tard, les critères de définition des CSM ont été publiés par la Société internationale de thérapie cellulaire.[67]

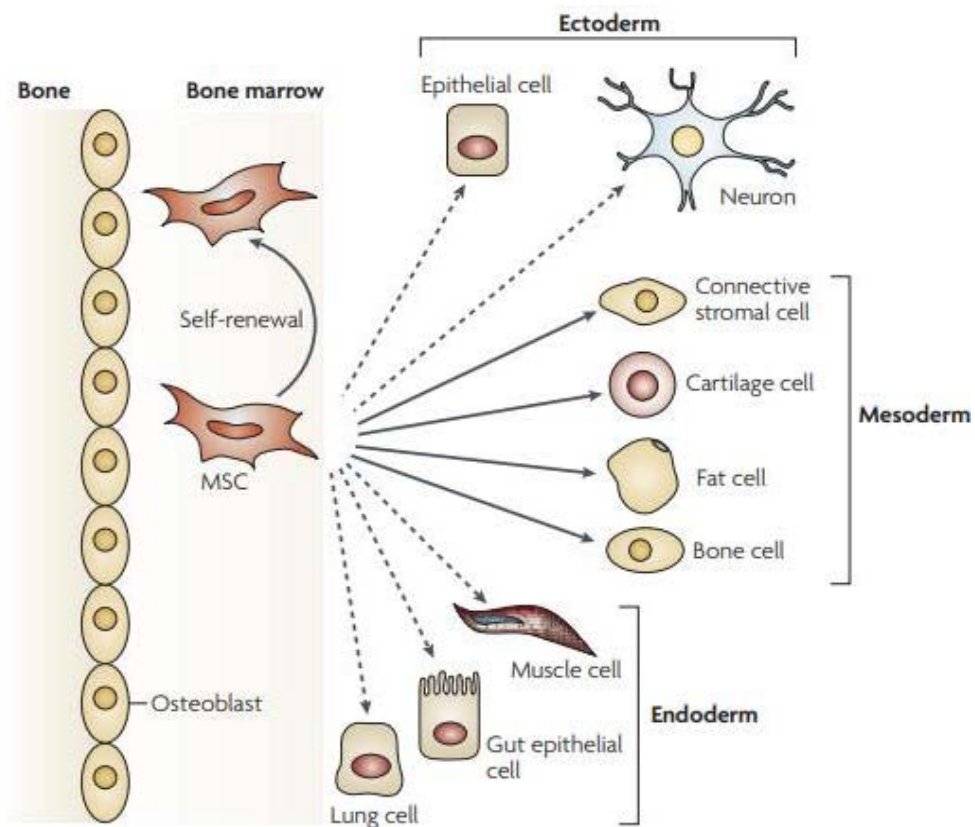
Les cellules souches mésenchymateuses, autrement connues sous le nom de cellules stromales mésenchymateuses, constituent une population hétérogène de cellules multipotentes caractérisées par leurs capacités clonogéniques et leur potentiel de différenciation. Elles sont définies par la Société internationale de thérapie cellulaire (ISCT) en 2006 selon trois critères[66],[68]:

- La propriété d'adhésion au plastique : Les CSM doivent adhérer au plastique dans des conditions de culture tissulaire standard. Il est possible de maintenir en vie des CSM et de les cultiver aussi sans adhérences, mais ces protocoles nécessitent des conditions très spécifiques de culture.
- Phénotype : l'expression des Ag à la surface cellulaire permet une identification rapide d'une population cellulaire. Pour identifier les CSM, elles doivent exprimer certains marqueurs de surface cellulaire tels que les CD73, CD90 et CD105, et ne pas exprimer d'autres marqueurs, notamment les molécules de surface CD45, CD34, CD14 ou CD11b, CD79alpha ou CD19 et HLA-DR.

**Tableau N°V: Tableaux des antigènes présents et absents des CSM**

Antigènes présents	Antigènes absents
CD73	CD45
CD90C	CD34
D105	CD14
	CD11b
	CD79a
	CD19

- Potentiel de différenciation : La multi-potentialité des CSM se base sur la capacité de se différencier en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes dans des conditions in vitro. (fig29)



**Figure 29: Multipotence des cellules souches mésenchymateuses (CSM) [97]**

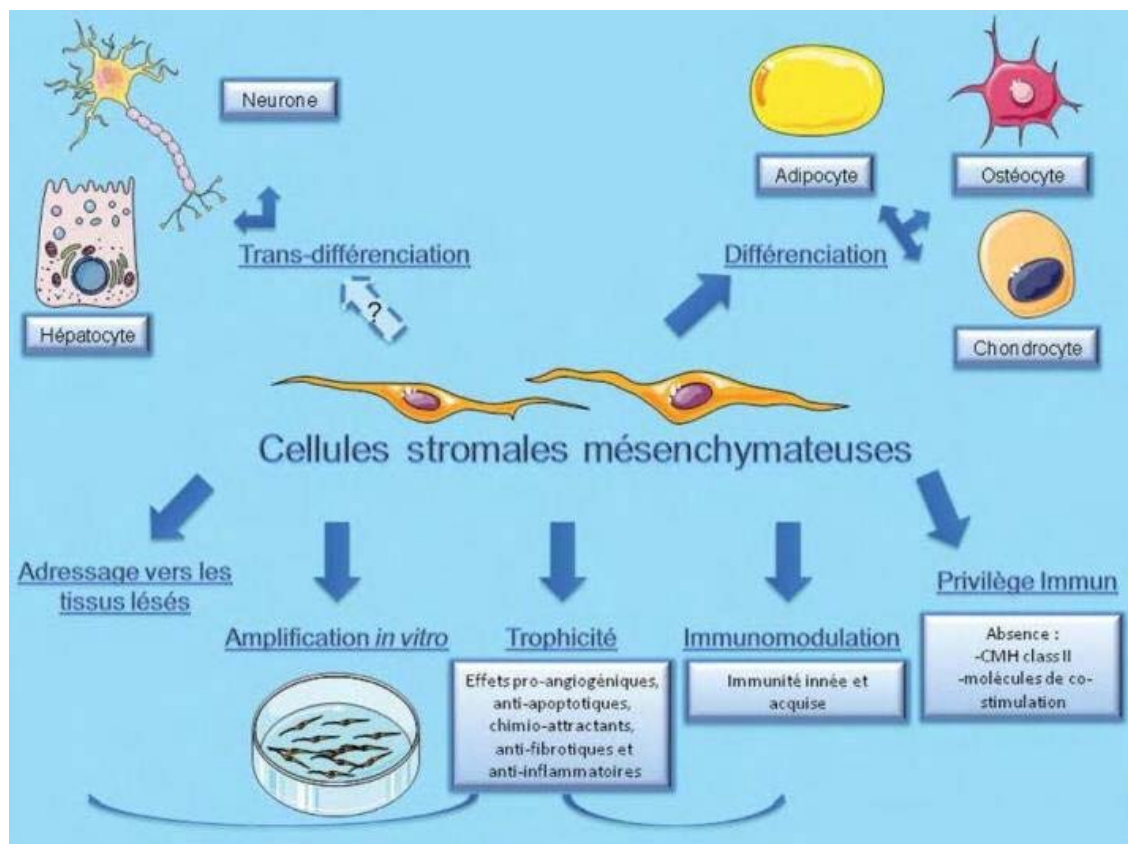
➤ Caractéristiques des CSM [69],[70]:

L'utilisation des CSM dans des applications cliniques nécessite la compréhension de leurs caractéristiques biologiques qui contribuent aux effets thérapeutiques. Ils possèdent plusieurs propriétés d'intérêt potentiel en pratique clinique, parmi celles-ci la transdifférenciation, les CSM peuvent aussi trans-différencier en cellules de certaines couches de lignées germinales comme les cellules du muscle cardiaque, des cellules musculaires lisses, les cellules hépatiques, les cellules neurales, les cellules endothéliales et les cellules pancréatiques. Plusieurs études ont montré que les CSM acquièrent une morphologie et changent de phénotype et expriment de nombreux marqueurs spécifiques selon les conditions environnementales dans lesquelles elles se trouvent. (fig 30)

La fusion cellulaire, la stimulation de l'angiogenèse, la sécrétion de cytokines ou de facteurs de croissance bénéfiques, la stimulation de la prolifération de cellules souches endogènes, l'inhibition de l'apoptose, et l'effet immunomodulateur font partie aussi des caractéristiques des CSM.

Le rôle des CSM dans la régénération tissulaire est certainement le plus connu : Par leur potentiel de différenciation en cellules spécialisées, elles assurent le renouvellement des cellules vieillissantes.

Elles participent également à maintenir l'homéostasie immunitaire par des fonctions qu'elles partagent avec d'autres cellules immunosuppressives, comme les lymphocytes T régulateurs (Treg), en agissant sur l'ensemble des cellules de l'immunité innée ou adaptative.



**Figure 30: Les différentes propriétés des CSM [70]:**

Elles sont capables de la prolifération *in vivo* et de la différenciation, ainsi que la trans-différenciation. Elles n'expriment pas ou peu de CMH de classe II, ni de molécules de co-stimulation (CD 40, CD80 et CD86), empêchant partiellement leur destruction après greffe, et sont capables de moduler l'activation de cellules de l'immunité (lymphocytes T, B, NK, monocytes). Elles sont capables d'homing vers un tissu lésé, et de faciliter la réparation en favorisant l'angiogenèse ou la modulation du fonctionnement des cellules survivantes ou l'attraction de progéniteurs.

La preuve que les CSM sont capables de se différencier en cellules spécialisées de tissus a ouvert la possibilité de les utiliser pour remplacer les cellules endommagées pour le traitement des maladies.

La thérapie basée sur leur greffe semble une approche particulièrement prometteuse à l'heure actuelle.

## 2. Sites donneurs des CSM

Depuis leur isolement dans la moelle osseuse, des cellules correspondant à la définition des MSC ont été signalées dans de nombreux organes et tissus, et il est généralement admis qu'elles sont probablement présentes dans tous les tissus de soutien de l'organisme. De nombreuses études ont démontré que les CSM peuvent résider dans n'importe quel tissu vascularisé. Elles peuvent être récoltées à partir de la moelle osseuse, le tissu adipeux, le liquide amniotique, les sangs menstruel, le lait maternel, le sang de la pulpe dentaire, le sang de la peau, le sang de la gelée de Wharton du cordon ombilical, le liquide synovial, le placenta, et l'endomètre.

### 2.1. La moelle osseuse:

Les CSM dérivées de la moelle osseuse (BM-MSC) sont décrites comme le "gold standard" historiquement accepté, vu que leur découverte remonte à 1867, où Cohnheim a mis en évidence des cellules souches non-hématopoïétiques dans la moelle osseuse, source de fibroblastes impliqués dans le processus de réparation des lésions [14]. Friedenstein, en 1971, après avoir isolé et mis en culture ces cellules souches issues de la moelle osseuse de rats, a découvert une population de cellules, morphologiquement similaires aux fibroblastes, qui adhèrent au plastique des flacons de culture. Ces cellules ont été par la suite qualifiées de « Colony-Forming Unit Fibroblast » (CFU-F), introduisant le concept de potentiel clonogénique, soit la capacité à former des clones de cellules in vitro [71]. En 1991, Caplan a introduit le terme de cellule souche mésenchymateuse pour caractériser cette population de cellules à l'origine notamment du stroma médullaire, de l'os, du cartilage et des fibroblastes. [72]

Les cellules souches hématopoïétiques ont été les cellules les plus étudiées et les mieux identifiées. Par la suite, les chercheurs ont pu mettre en évidence de nouvelles cellules souches : des cellules souches non hématopoïétiques de la moelle osseuse. Le stroma de la moelle osseuse est une structure complexe richement vascularisée contenant des cellules souches mésenchymateuses et une matrice extracellulaire support de l'hématopoïèse [73]. Comme les cellules souches mésenchymateuses ne représentent que 0,001 à 0,01% de la population totale

des cellules nucléées de la MO, il est nécessaire de les purifier avant leur utilisation. Ces CSM peuvent se multiplier in vitro en adhérant fortement au support plastique de la culture, et possèdent une durée de vie assez limitée in vitro [74]. Ces CSM sont physiologiquement des cellules quiescentes avec un faible taux de renouvellement in vivo [75] et sont présentes en très faible nombre dans la moelle, soit 10 fois moins que les CSH [76].

La MO reste une origine privilégiée, permettant une utilisation à visée autologue ou allogénique. Le principe de prélèvement est identique à celui visant à recueillir des cellules souches hématopoïétiques : sous anesthésie générale, de multiples ponctions en crête iliaque permettent des recueils de l'ordre de la dizaine à la centaine de millilitres de moelle sans trop diluer le prélèvement. Le tissu fluide recueilli est enrichi en CSM par la sélection des cellules adhérant au plastique ainsi que par le milieu de culture, entraînant la disparition progressive des cellules hématopoïétiques non adhérentes. Ce tissu est utilisé dans la grande majorité des essais cliniques en cours [77].

## 2.2. Le tissu adipeux:

Le tissu adipeux s'agit d'un tissu abondant et peut être facilement prélevé chez un patient par une méthode simple et peu invasive. Il a une capacité remarquable à subir des changements considérables de volume pendant la durée de vie d'un individu. Bien que des augmentations relativement faibles de volume puissent être prises en compte par des changements dans la quantité de lipides stockés dans des adipocytes individuels (hypertrophie), des changements plus importants sont médiés par la génération de nouveaux adipocytes (hyperplasie) accompagnée d'une expansion coordonnée et remodelage de la vascularisation adipeuse [78] [79]. Ces changements sont médiés par une population des cellules souches et progénitrices dans le tissu adipeux.

Au milieu des années 1990, Coleman [80], [81] a commencé à observer que la graisse transplantée permet non seulement d'ajuster les proportions du visage et du corps, mais aussi d'améliorer les tissus environnants dans lesquels la graisse a été transplantée. Il a noté

---



l'amélioration de la qualité de la peau vieillissante et des cicatrices ainsi qu'une amélioration remarquable d'affections telles que les lésions dues aux radiations, les ulcérations chroniques, la contracture capsulaire du sein [82]. Cette découverte a soulevé les questions sur le rôle des cellules souches dérivées de l'adipose dans la survie de la graisse. Mais ce n'est qu'en 2002 que les cellules souches isolées du tissu adipeux ont été décrites comme des cellules souches multipotentes [83].

Plusieurs chercheurs ont montré qu'en plus des cellules adipogènes et vasculaires engagées, telles que les cellules musculaires lisses et l'endothélium, le tissu adipeux contient une population de cellules multipotentes avec des propriétés similaires et non identiques à celles des CSM dérivées de la MO. Ces cellules prennent le nom de cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux [84].

Ces cellules présentent, *in vitro*, les caractéristiques typiques des CSM et sont isolées dans la fraction vasculaire stromale, leur isolement se fait par adhérence au plastique en culture *in vivo*. Elles sont très facilement cultivables (1x10<sup>5</sup> cellules à partir d'une Souris et de 20 mL de liposuction chez un Homme) [85]. Elles sont plus prolifératives et ont des propriétés immunosuppressives qui sont capables d'inactiver les cellules T. Rodriguez et al. [86] ont démontré que les cellules multipotentes dérivées par clonage du tissu adipeux sont immunoprivilégiées, à la fois *in vitro* et *in vivo*. Cela suggère que, les CSMA pourraient avoir un potentiel en tant que cellules donneuses universelles immunoprivilégiées ayant la capacité d'être utilisées dans le cadre allogénique et de réduire la maladie de la greffe contre l'hôte. De plus, les ASC ont la capacité de subir une différenciation multi-lignée, y compris une différenciation ostéogénique, chondrogénique, adipogénique, cardiomyocytaire, hépatique et neurogène. [73]

Il a également été signalé que les CSMA ont une sénescence plus tardive que les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse ; et ont une capacité de prolifération plus élevée que les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse. En outre, le tissu adipeux peut fournir beaucoup plus de cellules souches que la moelle osseuse, avec un rendement de 5000

cellules par gramme de tissu contre 100 à 1000 cellules. [87], [88]

Quant à leur capacité de prolifération et de différenciation en différentes lignées mésenchymateuses, les CSMA peuvent être récoltées relativement facilement, en plus grande quantité, et avec moins d'inconfort et moins de dommages au niveau du site du donneur fait des CSMA une alternative moins invasive prometteuse pour les applications thérapeutiques cellulaires. [89]

### 2.3. L'endomètre:

L'endomètre est un tissu hautement régénératif, qui connaît plus de 400 cycles de formation, de développement et de perte au cours de l'âge de la reproduction de la femme. La régénération périodique de l'endomètre implique la présence de cellules souches/progénitrices dans l'endomètre [10]. En 1978, Prianishnikov a présenté les cellules souches de l'endomètre (EnSC). Mais c'est qu'en 2004 que Chan et Coll [90] ont identifié pour la première fois la présence de cellules clonogènes rares ou des unités formant des colonies (UFC) dans des populations purifiées de cellules épithéliales et stromales de l'endomètre humain isolées à partir de tissus d'hystérectomie. Depuis lors, l'étude des cellules souches/progénitrices de l'endomètre a été très développée. À l'heure actuelle, sur la base des types de cellules et des techniques d'identification, la population de cellules souches/progénitrices de l'endomètre est définie comme des cellules souches mésenchymateuses (eMSC) dérivées de l'endomètre, des cellules souches/progénitrices épithéliales de l'endomètre et des cellules de population secondaire (SP) [87].

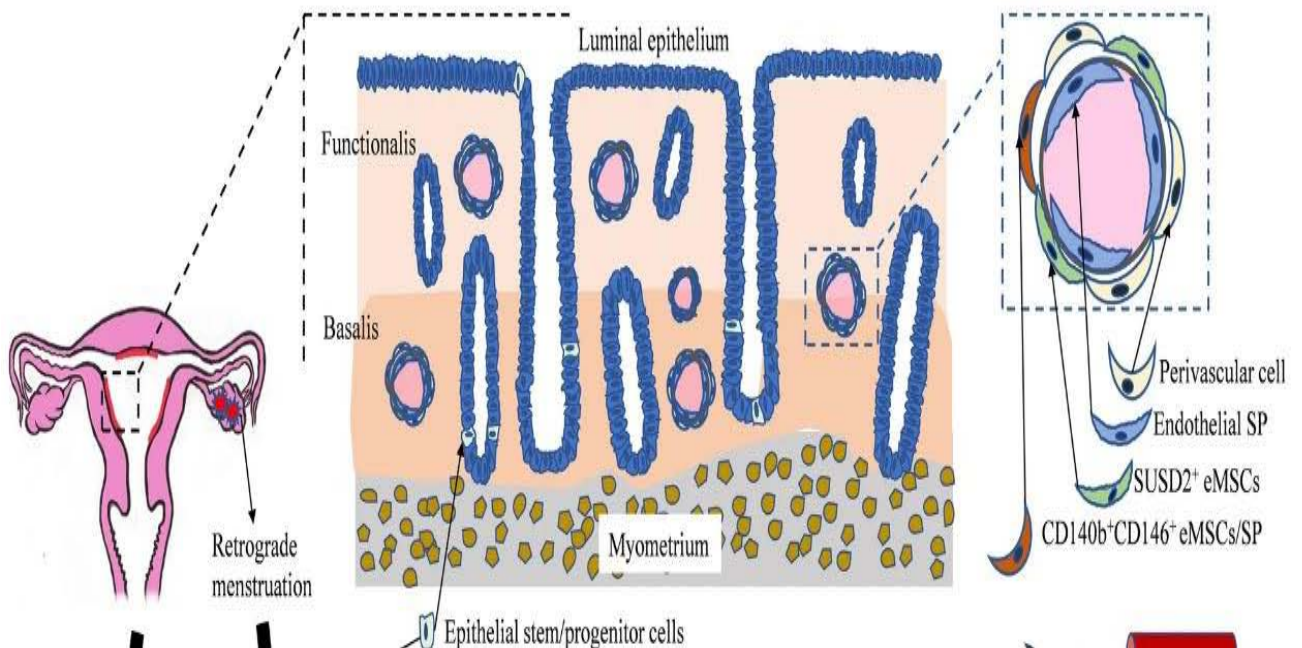
Les eMSC sont des cellules souches stromales adultes multipotentes, hautement prolifératives et auto renouvelables trouvées dans un emplacement périvasculaire de l'endomètre et distinctes des fibroblastes stromaux de l'endomètre (fig 31). En plus des marqueurs des cellules souches mésenchymateuses exprimés par les eMSC, des marqueurs spécifiques ont été identifiés le CD146, CD140b et SUSD2. Cet ensemble de marqueurs a permis d'identifier un emplacement périvasculaire *in vivo* pour les CS dans la couche fonctionnelle et basale de l'endomètre humain, ce qui indique que les eMSC peuvent être prélevées à partir d'échantillons de

biopsie de l'endomètre [91],[92].

Les cellules SUSD2 expriment également la nucléoside triphosphate diphosphohydrolase 2 (NTPDase2), une enzyme exprimée par la membrane existant dans les cellules dérivées de cellules mésenchymateuses, telles que les péricytes dans différents tissus et les cellules souches dans les régions neurogènes adultes. Le niveau d'expression et la localisation de la NTPDase2 restent inchangés tout au long du cycle menstruel, ce qui indique que l'enzyme peut être utilisée comme marqueur cellulaire pour améliorer la réparation des CSC pour le traitement de médecine régénérative. Leur identité péricytaire et périvasculaire indique leurs rôles spécifiques dans la régulation de l'angiogenèse, de l'inflammation et de la fibrose, suggérant que les eCSM sont un bon candidat pour la médecine régénérative ou réparatrice [91]. La décidualisation est la voie de différenciation physiologique des MSC autour des artérioles spirales et du stroma sous-épithélial. La progestérone intervient dans la décidualisation, un processus d'une importance cruciale pour établir l'interface fœto-maternelle de la grossesse [93].

In vitro, les eMSC peuvent se différencier en adipocytes, chondrocytes, ostéocytes, engénéral ainsi que en myocytes et cellules endothéliales pour les SUSD2+ [93].

D'une part la facilité avec laquelle le tissu endométrial peut être obtenu par biopsie de Pipelles sans anesthésie par rapport à la collecte d'aspirations de moelle osseuse ou de liposuctions du tissu adipeux, leur potentiel vaste de prolifération fait des eMSC une source attrayante de CSC qui pourraient être utilisées cliniquement pour renouveler d'autres tissus.



**Figure 31: La localisation des cellules souches/progénitrices [93]**

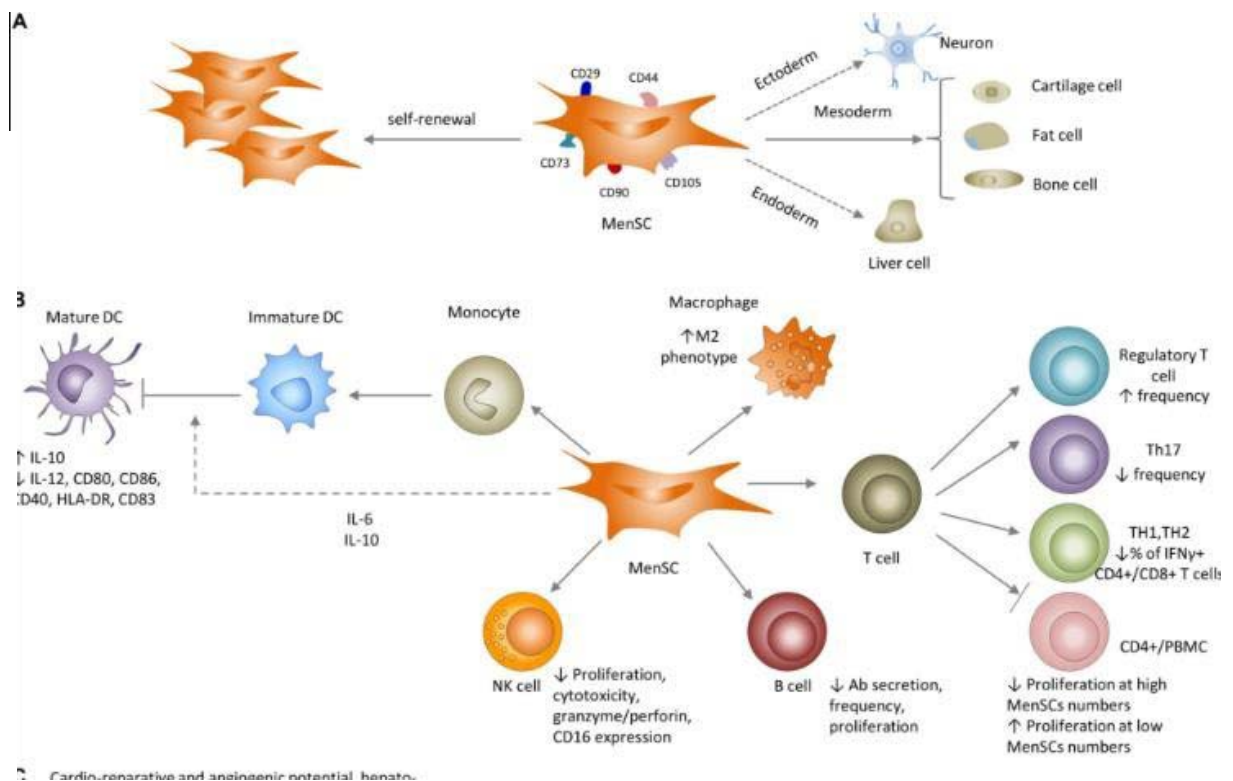
#### 2.4. Lesangmenstruel :

Les cellules stromales dérivées du sang menstruel (menSCs) sont des cellules ressemblant à des cellules souches adultes comprenant généralement un mélange de CSM (cellules souches mésenchymateuses) et de fibroblastes stromaux. Comme son nom l'indique, les menSCs sont directement isolés du sang menstruel des femmes, ce qui caractérise sa facilité d'acquisition non invasive. [93]

Plusieurs laboratoires ont identifié et caractérisé une population de type CSM dans le sang menstruel. En général, le sang menstruel était recueilli dans des coupes menstruelles et cultivé directement sur des boîtes de culture en plastique d'une manière similaire aux Bmsc; ces cellules cultivées sont clonogènes, très prolifératives, avec un court temps de doublement de la population de 20 et a subi des doublements de population de 25 à 30. Les MenMSC ont conservé un caryotype stable pendant 68 passages [94].

Elle expriment la transcriptase inversée de la télomérase (hTERT) et démontrent une activité télomérase, ainsi que des marqueurs phénotypiques typiques des CSM [93]

Elles ont une grande capacité de différenciation in vitro, dans des conditions appropriées, en lignées mésodermiques typiques : adipogènes, chondrogènes, ostéogéniques aussi, et peuvent être amenées à se différencier en neurones, endothélicytes, hépatocytes, myocytes cardiaques, cellules épithéliales pulmonaires, cellules productrices d'insuline et cellules de type ovarien. Par conséquent, les menSC sont des candidats prometteurs pour la thérapie cellulaire [91][95].



**Figure 32: Propriétés des MenSC in vitro et in vivo [95]**

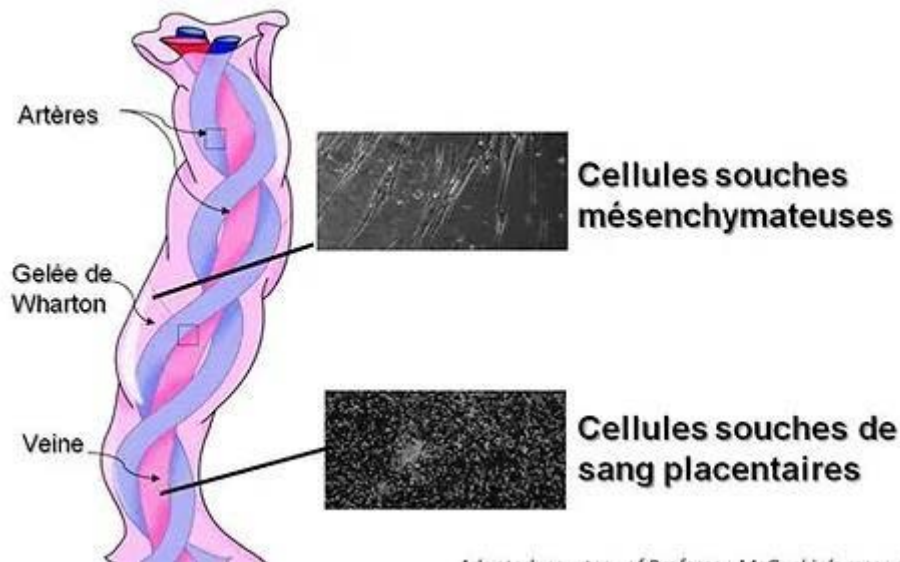
Pareil à leurs homologues bien connus (bmMSC), les MenSC ont la capacité de se différencier en cellules de différentes lignées et d'exprimer des marqueurs typiques associés aux CSM. L'impact des MenSC sur les systèmes immunitaires adaptatif et inné. Elles sécrètent de l'IL-6 et de l'IL-10 qui inhibent la maturation optimale des cellules dendritiques humaines dérivées de monocytes. Les MenSC déplacent les macrophages vers le profil M2 (anti-inflammatoire). Les MenSC inhibent ou soutiennent la prolifération des lymphocytes T en fonction du rapport MenSC/cellules T (PBMC). Les MenSC augmentent la fréquence des Treg, diminuent le nombre de

TH17 et d'IFN $\gamma$  + CD4 + /CD8 + Cellules T et capacité cytotoxique des cellules NK.

Les MSC diminuent la sécrétion d'anticorps spécifiques à l'antigène et la prolifération des cellules B.[95]

### 2.5. Le cordon ombilical et la gelée de Wharton

Anatomiquement, le cordon ombilical est constitué de deux artères ombilicales et d'une veine ombilicale, intégrées dans une matrice plus connue sous le nom de gelée de Wharton, qui permet de protéger ces vaisseaux ombilicaux des pressions éventuelles.[66](fig 33)



**Figure 33: Schéma du cordon ombilical [97]**

La gelée de Wharton, substance gélatineuse, a été mise en évidence en 1656 par Thomas Wharton (1614-1673), un physicien et anatomiste anglais. Il s'agit d'un tissu conjonctif dérivant du mésoblaste extra-embryonnaire, élastique, avasculaire, fortement hydraté. Son degré d'hydratation dépend de l'osmolarité du liquide amniotique, se composant principalement de glycosaminoglycanes, plus particulièrement d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate, mais aussi de plusieurs isoformes du collagène. Son rôle est d'envelopper et de protéger les vaisseaux ombilicaux d'éventuelles pressions [96][97].

En 1974, le sang de cordon ombilical a été identifié comme étant source de cellules souches hématopoïétiques. Le reste du cordon ombilical étant alors réduit à un déchet opératoire.

Cela a été remis en cause en 1991, quand l'équipe de McElreavey a isolé et caractérisé des cellules de type fibroblaste dans la gelée de Wharton. En 2004, il a été démontré que ces cellules étaient des cellules souches qui exprimaient les marqueurs de surface CD29, CD44, CD51, CD73 et CD105, n'exprimaient pas CD34 et CD45, et étaient capables de se différencier vers les lignées adipocytaire et Épithélium amniotique Subamnios Région péri-vasculaire Région inter-vasculaire Artères ombilicales Veine ombilicale Gelée de Wharton 33 ostéocytaire. Il a été mis en évidence que l'ensemble des sections du cordon ombilical, excepté le sang de cordon et l'épithélium amniotique, contiennent des cellules souches mésenchymateuses [97][98].

Les CSM du cordon ombilical représentent une population de cellules adhérentes qui partagent un ensemble de marqueurs de surface avec les CSM adultes, y compris CD10, CD13, CD29, CD44, CD49e, CD51, CD73/SH3, CD90(Thy-1), CD105/SH2, CD106, le CD117, CD166 et HLA -1/HLA ABC, et sont négatifs pour les marqueurs hématopoïétiques. Elles sont considérées comme multipotentes, mais elles expriment malgré tout des marqueurs de pluripotence à de faibles taux, nettement inférieurs à ceux présents dans les cellules souches embryonnaires. Ces facteurs qui sont les Nanog, Oct-4 et Sox-2, sont impliqués dans l'auto-renouvellement, la différenciation et la prolifération [99].

Ces CSM du cordon ombilical sont immunologiquement privilégiées. Elles invoquent une activité immunitaire minimale, et en outre, peuvent posséder des propriétés anti-inflammatoires et des effets immunomodulateurs, et expriment l'antigène du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) et expriment des niveaux faibles d'antigènes du CMH de classe II, relativement moins que les CSM de la moelle osseuse. Actuellement plusieurs études suggèrent que les CSM de la gelée de Wharton ne nécessitent pas une compatibilité envers le tissu, leur permettant ainsi d'être une source de thérapie cellulaire allogénique [96].

Un potentiel prolifératif et une capacité d'expansion élevés sont les caractéristiques communes pour les cellules souches dérivées du cordon ombilical, En tant que source de cellules extra-embryonnaire, ces cellules ont un taux de prolifération rapide avec un temps de

doublement plus court que les cellules souches adultes. Des chercheurs ont en effet démontré que les sources fœtales, amniotiques et placentaires permettent l'obtention de nombreuses CSM ayant un potentiel de différenciation plus poussé et un auto-renouvellement plus long que les cellules issues de la moelle osseuse d'un adulte par exemple [96].

De nombreuses études ont pu prouver les capacités de différenciation des CSM-GW vers les lignées ostéocytaires, adipocytaires et chondrocytaires. Il a cependant été prouvé que les CSM-GW présentent une capacité de différenciation adipogénique et ostéogénique inférieure à celle des CSM-MO. [100]

Cet organe est une source de cellules non controversée et accessible, qui peut être aisément récupéré après la naissance du nouveau-né. Il est estimé que le nombre de cellules isolées à partir du cordon ombilical 34 lors de l'accouchement est plus important lorsqu'il est effectué par voie basse que par césarienne. Avec environ 130 millions de naissances estimées par an, il constitue une ressource importante de cellules souches [101].

Les CSM d'origine fœtale, comme le cordon ombilical et le sang ombilical, seraient une bonne source qui n'implique pas de considérations éthiques car elles sont jetées après la naissance du bébé. Actuellement, de nombreuses études basées sur l'utilisation des CSM du cordon ombilical portant sur le traitement du diabète et ses complications, de la dystrophie musculaire de Duchenne, de l'arthrose, de la cirrhose, de l'autisme, de maladies auto-immunes telles que le lupus, ou la sclérose en plaques.



**Tableau N° VI: Tableau résumant les différents sources de cellules souches mésenchymateuses**

	<b>BmMSC</b>	<b>AMSC</b>	<b>eMSC</b>	<b>MenMSC</b>	<b>UC-MSC</b>
Source	Adulte - Moelle osseuse	Adulte - Tissu Adipeux	Adulte - Endomètre	Adulte - Sang Menstruel	Fœtale - Cordon ombilicale
Recueil	Invasif	Peu invasif	Peu invasif	Non invasif	Non invasif
Douleur induite	Procédure douloureuse	Faible à modérée	Pas douloureuse	Pas douloureuse	Pas douloureuse
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible quantité dans la moelle osseuse</li> <li>- Baisse du pouvoir de différenciation avec l'âge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Capacité de prolifération abondante in vitro sans modification de leurs caractéristiques biologiques.</li> <li>- Tropisme pour les tissus lésés</li> <li>- Effet faiblement immunogène</li> <li>- Contient des volumes beaucoup plus importants de cellules souches mésenchymateuses que la moelle osseuse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peuvent facilement être collectées, purifiées, développées en culture et différenciées.</li> <li>- Cellules sont multipotentes avec un vaste potentiel de prolifération</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les caractéristiques classiques des cellules souches/progénitrices, à savoir la clonogénicité, la multipotence et un potentiel prolifératif élevé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le meilleur outil clinique puisqu'elles sont non controversées, faciles d'accès, ayant des propriétés d'auto-renouvellement plus rapides et pouvant être recueillies par des procédures non invasives</li> <li>- Les HLA de classe I sont faiblement exprimés ou non détectables dans les hUCMSCs, ce qui représente le résultat utile sur la transplantation d'allogreffes sans suppression immunologique. abondance.</li> </ul>

		- Moinsdedommagesauxcel lules/tissusnormaux			
--	--	---	--	--	--



### **3. Utilisation des CSM dans le domaine médical:**

Les CSM suscitent un véritable engouement dans le monde médical grâce à leurs nombreuses propriétés ayant des effets importants directs ou indirects sur les tissus lésés de l'organisme. De nombreuses études cliniques sont en cours avec plus de 3000 essais, ce qui montre tout l'intérêt scientifique pour ces cellules. L'utilisation des CSM en médecine régénérative permet d'envisager de nouvelles thérapeutiques pour traiter différentes pathologies en cardiologie, en endocrinologie, en neurologie et dernièrement en gynécologie. La diversité des pathologies traitées souligne le fait que ces essais misent sur la variété des modalités d'action de ces cellules. Les essais s'appuient ainsi autant sur les propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires des cellules souches, mais également sur leur capacité de différenciation vers les différentes lignées cellulaires.

#### **3.1. En Cardiologie:**

Le développement de la médecine régénérative et l'utilisation de cellules souches offrent de nouvelles perspectives médicales : la cardiologie pourrait profiter pleinement de ces avancées et par conséquent, elle attend beaucoup des CSM.

Lors de cardiomyopathies ischémiques (angor, syndrome coronaire aigu, infarctus...), les CSM ont montré de véritables capacités à réparer le muscle cardiaque. Après transplantation au niveau du myocarde, elles limitent les lésions provoquées par l'ischémie, améliorent la cicatrisation, restaurent la fonction contractile du tissu et augmentent le débit myocardique par optimisation de la fonction ventriculaire gauche [102],[103].

Les CSM agissent de différentes manières afin de réparer le muscle cardiaque:

- Ces cellules vont se différencier en cellules spécialisées : en cardiomyocytes, en cellules musculaires lisses et en cellules endothéliales [104]

- Ensuite, les cellules souches vont sécréter de nombreux facteurs de croissance et cytokines ayant des effets trophiques sur le tissu cardiaque : induction de l'angiogenèse, limitation de la fibrose et du remodelage tissulaire et réduction de l'apoptose [105]
- Puis, elles vont moduler la réaction inflammatoire au niveau de la lésion myocardique, provoquant ainsi une diminution de l'inflammation (immunosuppression locale) [106]
- Enfin, elles vont stimuler la réparation endogène par recrutement de cellules progénitrices résidentes et circulantes dans le cœur [107]

Malgré toutes ces propriétés intéressantes, l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses en cardiologie semble se heurter à l'heure actuelle à certaines limites. Il est difficile d'évaluer tous les effets bénéfiques de la transplantation de CSM sur son impact sur le tissu cardiaque endommagé.

### 3.2. En Neurologie:

Le développement de la thérapie cellulaire est aussi particulièrement attendu dans le domaine de la neurologie. En effet, les neurologues espèrent avec l'utilisation des CSM trouver de nouveaux traitements afin de soigner des maladies neurologiques telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le Parkinson et les lésions de la moelle épinière, l'injection de cellules souches mésenchymateuses améliore la neuroprotection endogène et la plasticité cérébrale par des effets neurotrophiques paracrines. Même une diminution de l'apoptose des cellules neurales, certainement dû à l'effet anti-apoptotique de certains facteurs comme le BDNF. Les tissus ischémiques vont être réparés et la fonction neurale rétablie ; la restauration est non seulement neurale mais également gliale et endothéliale [108].

Certaines études ont également montré que les CSM avaient un rôle dans la remyélinisation des cellules neurales endommagées et démyélinisées [109].

### 3.3. En Immunologie

Les maladies auto-immunes résultent d'un dérèglement du système immunitaire, entraînant la production d'anticorps dirigés contre les propres cellules de l'organisme (auto-anticorps) et la production en excès de lymphocytes. Ces maladies sont susceptibles d'être traitées par l'implantation de CSM :

- La polyarthrite rhumatoïde : c'est une maladie dégénérative inflammatoire chronique évoluant en poussée, caractérisée par une atteinte articulaire (déformation, puis destruction de l'articulation). Les CSM bloquent la progression de la maladie et freinent également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires [110].
- Le diabète de type 1 : c'est une maladie inflammatoire qui se traduit par la production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules  $\beta$  du pancréas productrices d'insuline. Après application des CSM, les études montrent un arrêt de la destruction des cellules  $\beta$ , une augmentation de la différenciation des cellules souches en cellules productrices d'insuline et une réparation tissulaire par stabilisation de la réponse inflammatoire [111].
- La maladie de Crohn : c'est une maladie inflammatoire chronique intestinale évoluant par poussée de cause inconnue. A l'heure actuelle, l'utilisation clinique des CSM permet le traitement des fistules digestives et des fistules anales complexes, par injection locale : l'administration de ces cellules entraîne une régulation de l'inflammation et une accélération de la cicatrisation du tube digestif. Ces effets sont en grande partie dus à l'augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs [112].

Les applications thérapeutiques des CSM en immunologie sont nombreuses et pourraient, à l'avenir considérablement changer la prise en charge des personnes atteintes de ces différentes pathologies immunitaires comme dans les autres domaines médicaux. Les mécanismes mis en jeu par les cellules souches sont encore loin d'être compris et les protocoles de traitement sont mal définis, ne permettant pas l'application routinière de ces nouvelles thérapeutiques.

### 3.4. Enrhumatologie

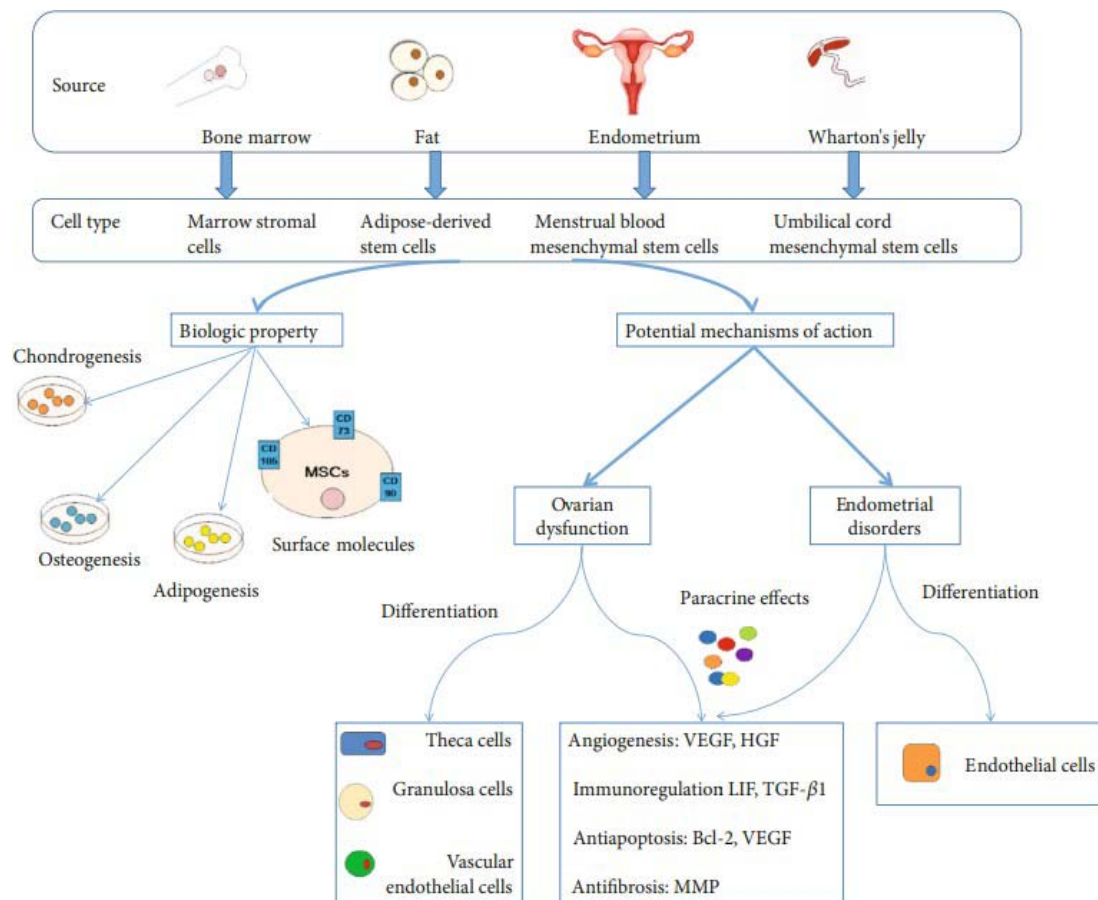
Une thérapie à base de CSM dans l'arthrose est justifiée par leurs capacités de différenciation et leurs propriétés paracrines. Les stratégies thérapeutiques comprennent l'injection articulaire de CSM ou leur implantation combinée à des biomatériaux. Selon leur mode d'administration et leur devenir, elles peuvent diminuer l'inflammation, prévenir l'hypertrophie et l'apoptose des chondrocytes et/ou se différencier en chondrocytes. Ils préviennent la dégradation du cartilage.

### 3.5. Enplastique

Le besoin pressant d'une thérapie fonctionnelle pour la cicatrisation des plaies a mis la médecine régénérative en lumière, notamment les CSM. Grâce à leurs propriétés, la transplantation des CSM influence la cicatrisation, l'angiogenèse et la ré-épithélialisation d'une plaie. Elles semblent aussi régénérer la fonction de certains tissus spécialisés comme les glandes sudoripares. D'autres essais cliniques effectués sur la régénération des tissus ischémiques chez un patient diabétique ont montré une revascularisation et la cicatrisation du tissu lésé après traitement par cellules souches suppression des voies liées à la fibrose. Des études récentes ont démontré que les CSM peuvent également être utilisés pour le traitement du vieillissement cutané. [113], [114]

### 3.6. Engynécologie:

Ces dernières années, la médecine régénérative s'est développée rapidement et les chercheurs cliniques se concentrent sur le traitement de l'infertilité féminine à l'aide de nouvelles approches. Des plusieurs essais cliniques utilisent les CSM, seules ou en association avec d'autres traitements, pour une potentielle application au dysfonctionnement ovarien et aux troubles endométriaux. (fig 34)



**Figure 34** L'adérvation des quatre types de CSM et les propriétés biologiques de ces CSM. [115]

Dans le cas de dysfonctionnement ovarien, les CSM peuvent migrer directement et impulsivement vers l'ovaire lésé et y survivre sous la stimulation de multiples facteurs, ce qui facilite la récupération ovarienne. Selon les études disponibles, le nombre de CSM différenciées et fonctionnellement intégrées est trop faible pour expliquer les améliorations observées de la fonction ovarienne. En outre, on ne sait toujours pas si les CSM se différencient en ovocytes après avoir migré vers un tissu lésé, ou si ça pourrait être dû à des mécanismes paracrines fonctionnant dans ces études. Ces mécanismes impliquent la sécrétion de certaines cytokines, dont le facteur de croissance endothélial vasculaire, le facteur de croissance analogue à l'insuline, et le facteur de croissance des hépatocytes qui sont utiles pour l'angiogenèse, l'anti-inflammation, l'immunorégulation, l'antiapoptose et l'antifibrose pour aider à la restauration ovarienne [115].

**Tableau N°VII: Les applications thérapeutiques par CSM dans le traitement de dysfonctionnement ovarien**

Type de CSM	Model	Mode d'administration	Résultats
<b>BnMSC</b>	Lapin[116] Rat[117]	Injection en IV Injection intra ovarienne	Restauration des fonctions ovariennes Rétablir la production d'hormones ovariennes
<b>CSMA</b>	Rat[118]	Injection intra ovarienne	La transplantation de ces cellules pourrait avoir un rôle dans la restauration de tissu ovarien endommagé par le cisplatine.
<b>MenMSC</b>	Rat[119] Humain[120]	Injection intra ovarienne Injection intra ovarienne	Réduction de l'apoptose et restauration de la fonction ovarienne L'injection intra ovarienne de MenSC autologues chez les 15 patientes souffrant de POI a augmenté les grossesses cliniques et les naissances vivantes
<b>UCMSC</b>	Souris[121] Rat[122] Rat[115]	Injection IV Injection intra ovarienne Injection IV	Amélioration de la fonction ovarienne, augmentation du nombre de follicules, augmentation des niveaux d'hormones sexuelles et réduction de l'apoptose des cellules de la granulosa

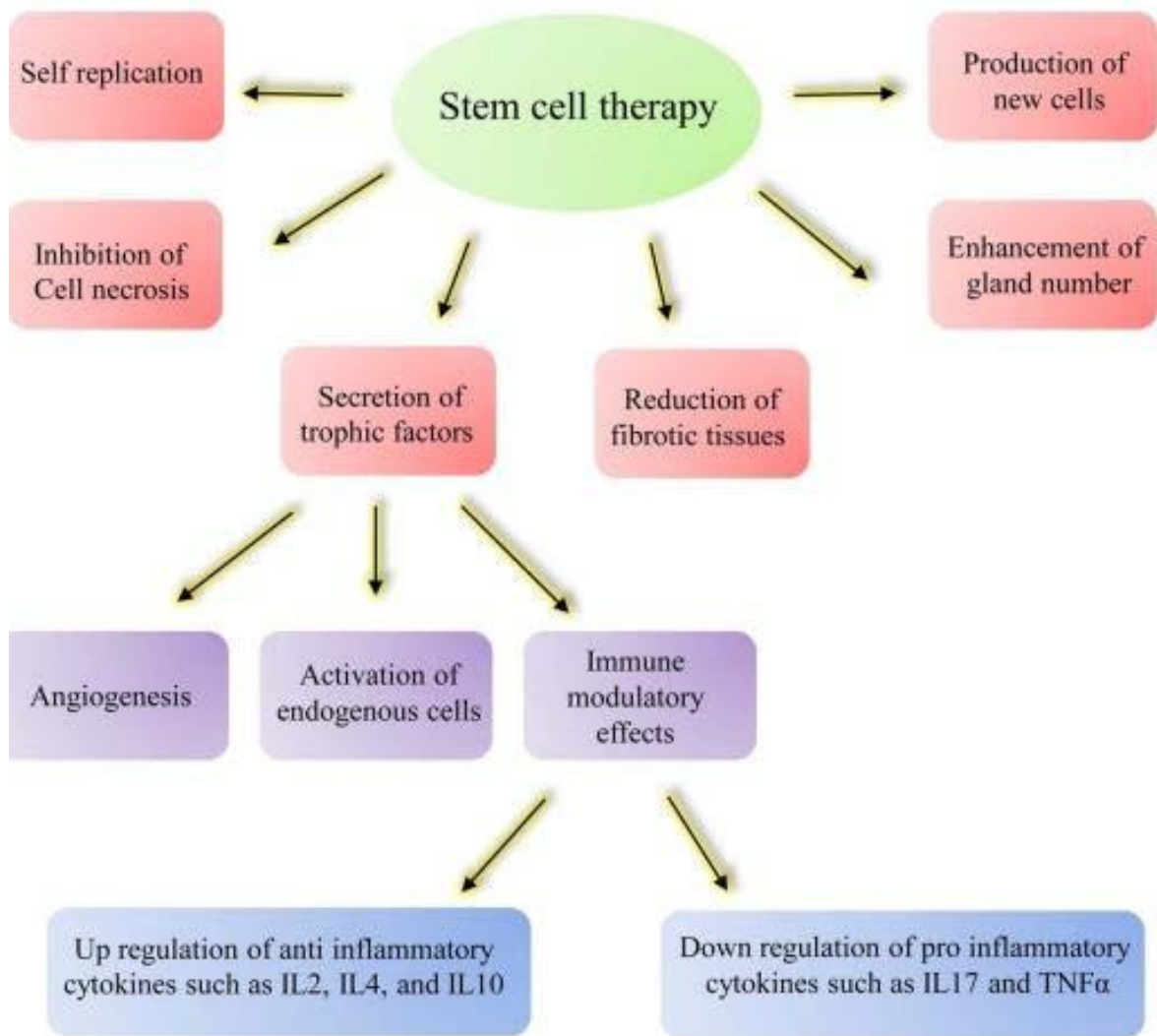
En médecine réparatrice, parmi les applications cliniques de MSC, il a été proposé que les CSM autologues utilisées avec de nouveaux modèles de mailles correspondent aux propriétés biomécaniques du tissu vaginal dans une construction d'ingénierie tissulaire peut améliorer les résultats chirurgicaux de la chirurgie vaginale à mailles vaginales pour les POP. Plusieurs études ont été menées sur des modèles animaux et ont montré des résultats prometteurs.



Dans ces études, l'eMSC humain xénogénique délivré sur un maillage dans un modèle de réparation de plaies sous-cutanée, a exercé un effet paracrine marqué, favorisant une néovascularisation précoce, une réponse anti-inflammatoire et soutenant le dépôt de collagène physiologique serti plutôt que cicatriciel. Cela a conduit à un complexe maille/tissu plus conforme et moins rigide que le maillage seul. [123]

#### **4. Effet des cellules souches dans la régénération endométriale:**

La thérapie cellulaire a été étudiée dans presque toutes les maladies dégénératives. Des résultats prometteurs d'études précliniques et d'essais cliniques ont déjà été décrits. Les cellules stromales de la moelle osseuse, ont été la principale source de cellules souches multipotentes, servant comme un standard de comparaison avec les CSM provenant d'autres sources. En outre, les cellules stromales de moelle osseuse ont de larges perspectives d'application dans le domaine de la médecine régénérative, y compris les dysfonctionnements de la reproduction. (fig 35)



**Figure 35: Les mécanismes qui indiquent les effets de la thérapie par cellules souches sur la régénération de l'endomètre [124]**

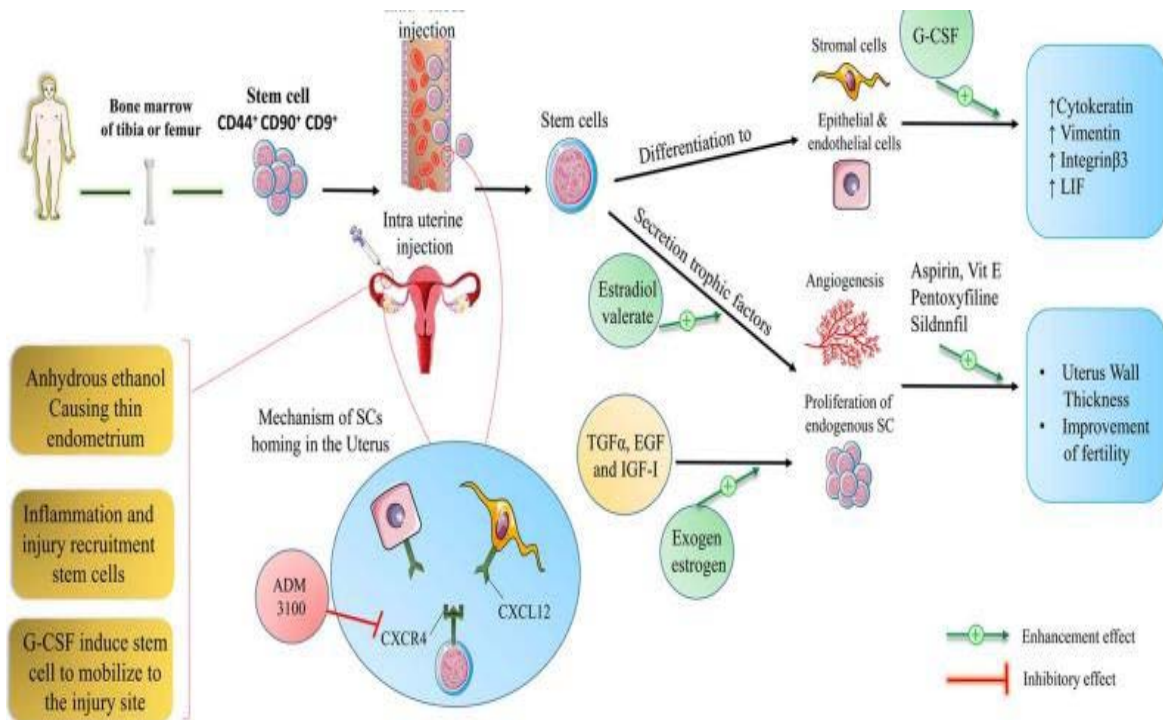
Un modèle murin du syndrome d'Asherman a été développé à l'aide d'une aiguille pour traumatiser la lumière des deux cornes utérines. Immédiatement après les dommages, des cellules de moelle osseuse de souris mâles non fractionnées ou une solution saline ont été administrées par voie intraveineuse et les souris ont été examinées 3 mois plus tard. L'analyse histologique a montré une réduction de la fibrose et des grossesses avec des portées normales chez 90% des animaux transplantés de moelle osseuse, contre 30% des souris traitées au sérum physiologique. Un petit nombre (0,1%) de non-leucocytes (CD45-) Des cellules du chromosome Y ont été détectées dans l'endomètre des souris transplantées, mais l'identité originale des cellules incorporées est inconnue. La réparation efficace de l'endomètre endommagé par ce petit nombre de cellules suggère soit un effet systémique immédiat de la cytokine, soit une activation indirecte des cellules souches endométriales / progénitrices endogènes ou de leurs niches. [125]

Dans une autre étude par Zhao et al. a examiné la possibilité de régénération de l'endomètre à l'aide de cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMSC) dans un modèle de rat. Le groupe qui a reçu l'injection de BMSC avait significativement amélioré les résultats de reproduction, 70% des rats ont conçu, alors qu'aucun des rats du groupe témoin n'a été enceinte. Il a été noté aussi la re-prolifération de toutes les couches de l'endomètre, ainsi qu'une réduction significative de la fibrose dans l'endomètre endommagé des rats traités avec les BMSC. Une contre-coloration pour la GFP et les cellules positives à la cytokeratine a été notée dans la muqueuse endométriale des rats traités, ce qui pourrait suggérer l'action des BMSC dans la régénération de la muqueuse endométriale endommagée.

L'expression d'un marqueur de réceptivité endométriale, le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF), dans cette muqueuse endométriale régénérée aurait pu entraîner l'amélioration des résultats de reproduction observés dans le modèle de rat A traité avec des BMSC. (fig 36) [126]

Wang et al. ont cherché à savoir si les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMSC) pouvaient améliorer l'endomètre pour atteindre une épaisseur appropriée de l'endomètre in vivo par injection d'éthanol anhydre dans l'utérus de la ratte. Les résultats ont

indiqué que le traitement par BMSC augmentait substantiellement l'épaisseur de l'endomètre et que certaines cytokines inflammatoires étaient considérablement régulées par rapport au groupe témoin.[127]



**Figure 36: L'injection de cellules souches peut se faire par les veines ou dans l'utérus, les injections intra-utérines sont plus efficaces et constituent une méthode standard.[124]**

Actuellement, Les cellules souches dérivées du tissu adipeux, un nouveau type de CSM, ont été utilisées principalement pour réparer les tissus. Bien que ces cellules présentent les mêmes caractéristiques biologiques que les cellules stromales de la moelle osseuse, elles sont plus faciles à isoler en grandes quantités (par liposuction peu invasive) que les cellules stromales de la moelle osseuse avec moins de risque d'infection virale intervenant lors du recueil.

Vu que la compréhension des cellules souches dérivées du tissu adipeux dans la réparation des lésions endométriales et de leurs autres mécanismes thérapeutiques est incomplète, Shao et al. ont examiné les avantages des CSMA dans la restauration de l'endomètre blessé en appliquant un modèle de lésion de l'endomètre durat. Les résultats révélés par immunofluorescence ont montré que les CSMA marqués par la protéine fluorescente verte (GFP) peuvent se différencier en cellules épithéliales de l'endomètre in vivo. À 30 jours après la greffe de CSMA, l'endomètre blessé s'est considérablement amélioré, avec une augmentation de la densité des micro-vaisseaux, de l'épaisseur de l'endomètre et des glandes par rapport au groupe témoin. De plus, la fertilité des rats atteints d'endomètre blessé dans le groupe CSMA a été améliorée et avait un taux de conception plus élevé (60% vs 20% par rapport au groupe témoin de solution saline tamponnée au phosphate (PBS)). Ces résultats suggèrent que la transplantation CSMA pourrait améliorer les lésions endométriales tant que nouvelle thérapie pour l'AUI .[128]

Dans une autre expérience, Yotsumoto et al. ont exploré l'efficacité des cellules régénératives dérivées du tissu adipeux (ADRC) sur l'endomètre mince et l'implantation embryonnaire dans un modèle murin. Une amélioration de l'épaisseur de l'endomètre, la fibrose de l'endomètre et l'implantation embryonnaire et une augmentation l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire a été remarqué chez la souris utérine. Les CSMA peuvent être une stratégie thérapeutique utile pour améliorer la fertilité des femmes avec un endomètre mince.[129]. Dans un autre modèle expérimental de rat, l'utilisation d'œstrogènes en combinaison avec des cellules souches dérivées du tissu adipeux a induit efficacement la régénération de l'endomètre dans le syndrome d'Asherman.[130]

---

D'autres études ont été menées basées sur les cellules souches mésenchymateuses dérivées des antrum menstruel vu que ces cellules ont un fort pouvoir de prolifération, d'auto-renouvellement et de différenciation multiple. De plus, elles possèdent de nombreux avantages par rapport aux cellules souches provenant d'autres sources notamment la facilité de collecte, la sécurité et la non-invasivité, l'absence de problèmes éthiques et l'absence de réaction de rejet auto-immune.

Le potentiel réparateur de MenSC a été exploré dans un modèle murin de lésion endométriale et d'adhésion intra-utérine, où l'endomètre est partiellement remplacé par du tissu cicatriciel fibrotique. L'injection intravasculaire de MenSCs a rapidement réparé la blessure en augmentant la densité des micro-vaisseaux, ce qui a entraîné une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre. La fertilité a été restaurée avec un taux de conception plus élevé et un plus grand nombre d'embryons implantés par rapport aux témoins non traités.

En 2019, Zhang et al. ont évalué l'effet thérapeutique de la transplantation combinée de MenSCs avec le PRP dans des modèles d'IUA de rat et les mécanismes des MenSCs dans la régénération de l'endomètre. La transplantation des MenSCs a considérablement amélioré la prolifération de l'endomètre, réduit la fibrose et l'inflammation en modifiant la voie de signalisation Hippo et en régulant les facteurs en aval, le facteur de croissance du tissu conjonctif, Wnt5a et Gdf5, et a favorisé la restauration de la fertilité chez les rats IUA. L'association au PRP rend cette thérapie cellulaire plus efficace. Ces résultats indiquent que les MenSCs sont une source précieuse de cellules pour la transplantation dans le traitement de l'IUA [131].

Les plusieurs caractéristiques des cellules souches dérivées du cordon ombilical humain (UC-MS), telle qu'une différenciation multidirectionnelle, un temps de prolifération plus court, une faible immunogénicité, une extraction facile, une longue durée de survie après la transplantation et pas de contraintes éthiques implique, sont devenues les cellules de semence préférées pour la transplantation. Ce qui a poussé les chercheurs à explorer le potentiel des UC-MS humaines pour réparer ou régénérer l'endomètre.

Dans un modèle de rat, Zhang et al. ont découvert que la transplantation des UC-MSC a contribué à la réparation des lésions endométriales, à la restauration de la fertilité, probablement par la suppression de la fibrose et de l'inflammation excessives, et l'amélioration de la prolifération des cellules endométriales et du remodelage vasculaire. Ces chercheurs ont également constaté que le nombre d'embryons implantés était plus élevé dans les groupes ayant reçu plusieurs transplantations d'UC-MSC par rapport à une seule transplantation d'UC-MSC. [132]

Tang et al. ont injecté des UCMSCs dans l'utérus de rat et ont examiné le degré de fibrose endométriale, le nombre de glandes, l'emplacement des UCMSC et la prolifération des cellules endométriales. En outre, après la transplantation, l'expression des gènes des cytokines, y compris la régénération et la fibrose, a été évaluée. La greffe de UCMSCs a considérablement augmenté le nombre de glandes, a diminué la zone de fibrose de l'endomètre, et a en fin de compte stimulé la prolifération des cellules endométriales. Cette technique peut donc devenir une stratégie prometteuse pour le traitement des IU et l'atrophie de l'endomètre dans le futur [133].

Comme les cellules souches du sang menstruel, les cellules souches du liquide amniotique (AFSC) ont l'avantage d'être sans restriction éthique (elles ne sont pas embryonnaires), faciles à extraire, multipotentes, non tumorigènes et immunomodulatrices. Elles sont décrites comme des cellules souches "intermédiaires" car elles expriment les marqueurs des cellules souches embryonnaires Oct4, c-Myc, Sox2, Nanog, ALP, SSEA3/4, CD117 et adultes (CD29, CD90, CD105, CD44, CD73, CD324), et elles sécrètent des facteurs de transcription de la pluripotence (Oct-4, Nanog, SSEA-3/4, ALP, SCF, Sox2) ainsi que de l'engagement mésenchymateux (vimentine, kératine, fibronectine), elles peuvent également être reprogrammées pour devenir des iPSC. Les AFSC peuvent se différencier en mésodermes (os, graisse, cartilage, hématopoïétique) et non-mésoderme (endothélial, hépatique, neuronal). Les cellules souches du liquide amniotique ont été utilisées dans des modèles précliniques pour l'ingénierie et la régénération de tissus. [134]

---

Notamment Ganetal. on rapporté que la transplantation de cellules souches



mésenchymateuses de membrane amniotique humaine (hAMSCs) a stimulé la régénération de l'endomètre qui s'est traduite par l'épaississement de l'endomètre, la diminution des zones fibrotiques et l'augmentation du nombre de glandes. Les hAMSC transplantées dans l'endomètre endommagé ont entraîné une expression plus élevée du VEGF et de la CK (cytokératine), et ont intensifié l'expression des cytokines anti-inflammatoires, tandis que l'expression des cytokines pro-inflammatoires était réduite, par rapport au groupe témoin négatif et aux dommages mécaniques [135].

**Tableau VIII: tableau récapitulatif des études faites sur les animaux**

Auteurs	Date	Type de CS	Résultat
Feryaletal	2014	BMDSC	Après la greffe de BMDSC, le taux de fertilité s'améliore chez les souris atteintes du syndrome d'Asherman, indiquant un rôle fonctionnel du BMDSC dans la régénération utérine.
Zhaoetal	2013	BMDSC BMDSC	Les BMS ont un effet bénéfique sur l'endomètre et peuvent jouer un rôle par la migration et l'immunomodulation des BMS.
Wangetal	2016	BMDSC	La transplantation de BMS a été efficace pour réparer l'endomètre endommagé, probablement en favorisant les expressions ER et PR.
Shaoetal	2019	CSMA	Les ADSC peuvent restaurer l'endomètre lésé et améliorer la fertilité des rats souffrant de lésions endométriales.
Yotsumotoetal	2020	CSMA	Les ADSC peuvent être une stratégie thérapeutique utile pour améliorer la fertilité des femmes atteintes.

			d'endomètre fin
<b>Nazli et al</b>	2020	CSMA	L'utilisation de ADSC avec des œstrogènes a un effet curatif, prolifératif sur les tissus épithéliaux, diminue l'inflammation et la fibrose et augmente la prolifération vasculaire dans le tissu endométrial lésé après le syndrome d'Asherman.
<b>Zhan et al</b>	2019	MenSC	Les MenSC pourraient améliorer efficacement la prolifération utérine, accélérer considérablement la réparation des dommages de l'endomètre et favoriser la restauration de la fertilité chez les rats IU.
<b>Zhan et al</b>	2018	UCMSC	Les UCMSC humains peuvent restaurer l'épaisseur de l'endomètre, les glandes, atténuer la fibrose excessive et favoriser la croissance des vaisseaux sanguins et la prolifération des cellules endothéliales. Avec de multiples transplantations d'UC-MSChumaines, certaines des fonctions sont mieux rétablies.
<b>Tan et al</b>	2016	UCMSC	Cette étude a démontré que la transplantation de hUCMSC peut réduire efficacement la zone de fibrose de l'endomètre, améliorer également le nombre de glandes et améliorer la prolifération des cellules endométriales chez le rat.
<b>Gan et al</b>	2017	hAMSC	La transplantation de hAMSC favorise la régénération de l'endomètre après une blessure dans des modèles de rats IU, probablement en raison de propriétés immunomodulatrices.

## **VI. Apport de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses sur la régénération endométriale**

La thérapie par cellules souches peut nous fournir une solution à l'infertilité due à l'atrophie de l'endomètre où actuellement la seule option qui reste est la maternité de substitution ou l'adoption. La littérature existante contient très peu d'études humaines sur le rôle de la thérapie par cellules souches dans la régénération de l'endomètre, et toutes ces études ont été réalisées sur un très petit groupe de patientes.

Notre étude fait partie des premières études cliniques chez l'humain visant à observer l'impact sur la trophicité endométriale après la greffe de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse chez les femmes souffrant d'infertilité due à l'atrophie de l'endomètre.

Nous avons obtenu du tissu adipeux de chaque patiente par liposuccion. La raison pour laquelle nous avons choisi le tissu adipeux comme source de CSM autologues était principalement due à son avantage par rapport à d'autres sources possibles de cellules souches adultes est la possibilité de prélever facilement et de manière répétée le tissu par des techniques peu invasives avec un faible risque de morbidité d'autres complications possibles. Après le traitement du prélèvement au centre de médecine régénérative. Nous avons transplanté le produit final fait de CSMA+PRP dans l'utérus en intra-myométriale sans aucune effet indésirable. Nos résultats ont montré une augmentation significative de l'EMT chez toutes les patientes, ainsi une seule grossesse chimique qui n'a pas mené à terme.

Dans une étude prospective coréenne récente, sur 6 femmes concernées par le SA procédant à l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse, on a vu l'amélioration de l'épaisseur de l'endomètre chez toutes les patientes avant le traitement. L'EMT maximale mesurée par ultrasons était de  $3,0 \pm 1,0$  mm, et elle a augmenté de manière significative à

**Traitement de l'atrophie de l'endomètre par greffe de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse : étude pilote**

---

6,9 ± 2,9 mm après la transplantation cellulaire et la HT. On a eu des résultats satisfaisants aussi concernant la quantité des menstruations, une femme qui avait une aménorrhée a repris ses menstruations avec des saignements irréguliers et peu abondants. Quatre femmes qui

avaient une oligoménorrhée ont eu des menstruations plus abondantes. De plus l'aboutissement à une grossesse ; cinq femmes ont bénéficié d'un transfert d'embryon après la thérapie : une fraîche et quatre congelées-décongelées. Une femme a conçu mais a avorté spontanément à 9 semaines de gestation.[136]

Depuis que Hugh[137] en 2004 a démontré que les cellules souches extra-utérines contribuent à la régénération du tissu endométrial, des études précédentes ont décrit l'effet possible des cellules souches sur la régénération de l'endomètre, Cependant, ces études ont utilisé d'autres sources de cellules souches.

Chez une femme souffrant d'un SA sévère qui ne répondait pas au traitement conventionnel, Nagori et al. ont étudié l'utilité thérapeutique des cellules souches autologues adultes dérivées de la MO dans la régénération de l'endomètre. À partir de cellules souches autologues adultes isolées de la propre moelle osseuse de la patiente, les cellules souches angiogéniques de l'endomètre ont été séparées par isolement immunomagnétique. Ces cellules ont été placées dans la cavité endométriale sous guidage échographique après curetage. La patiente a ensuite reçu une hormonothérapie cyclique. Ils ont constaté une augmentation d'épaisseur de l'endomètre à 8mm, ce qui a abouti à la conception après fécondation in vitro par transfert d'embryon[138].

Santamaria et al. en 2016 ont mené la première étude pilote dans laquelle 16 cas avec AS réfractaire (11) ou EA (5) ont subi un traitement par cellules souches BM autologues. Le suivi des sujets de l'étude à 3 et 6 mois pour évaluer les antécédents menstruels, l'ET, le score d'adhérence et la néo-angiogenèse. Quinze des 16 patientes ont repris leurs règles bien que la durée et l'intensité des menstruations aient diminué progressivement 6 mois après le traitement par cellules souches. La visualisation hystéroscopique de la cavité utérine, de l'ET et de la néo-angiogenèse observée par immunofluorescence s'est nettement améliorée. Deux naissances vivantes à terme et deux grossesses en cours ont été réalisées.[139]

Singh et al. ont mené une étude sur 25 patientes infertiles avec AS et EA réfractaires ont subi une instillation autologue de cellules souches intra-utérines dérivées de BM et ont été suivies à 0, 3, 6, 9 mois et 5 ans. La conclusion était la restauration des menstruations chez la majorité des patientes aménorrhéiques et l'amélioration de la durée et de l'intensité des menstruations. Il y a eu une augmentation significative de l'ET à 3 mois, mais aucune autre amélioration significative jusqu'à 5 ans. Trois patientes ont eu une grossesse réussie au cours de la période de suivi de 5 ans.[140]

Malgré les effets bénéfiques prouvés des CSM dérivés de la MO, le nombre, la capacité de différenciation et la durée de vie des BMSC qui diminue avec l'augmentation de l'âge du donneur, faible abondance et son isolement de manière invasive limitent son application ultérieure. D'où d'autres alternatives ont été proposées estel que les sang menstruel.

Sur étude prospective portant sur sept patientes atteintes de SA, des menSCs autologues ont été isolées et cultivées à partir du sang menstruel puis transférées dans leur utérus. La croissance de l'endomètre et le taux de grossesse ont été évalués après la thérapie cellulaire. Les résultats ont révélé que l'épaisseur de l'endomètre a augmenté considérablement à 7 mm chez cinq femmes, ce qui a permis l'implantation de l'embryon. Quatre patientes ont subi un transfert d'embryon congelé (TEC) et deux d'entre elles ont conçu avec succès. Une patiente après la deuxième transplantation de menSCs a eu une grossesse spontanée[141].

**Tableau X: Résumé et comparaison des études sur les thérapies cellulaires visant à régénérer l'endomètre endommagé et leurs conséquences sur la fertilité**

Auteur	Date	Nb de patient	Source de SC	Mode d'instillation	HT	Résultats
<b>Nagorietal</b>	2011	1	Moelle osseuse	Instillation cervicale utilisant canule interne	6 mg d'oestradiol par voie orale par jour pendant quatre cycles	EMT augmenté à 8 mm et aboutit à une grossesse après FIV
<b>Santamarietal</b>	2016	16	Moelle osseuse	Injection transmyométriale	Mis sous estradiol sans mentionner la dose et la durée	Augmentation significative de l'EMT chez 11 patientes, 3 grossesses spontanées, 7 grossesses par FIV → 1 naissance vivante, 2 en cours
<b>Tanetal</b>	2016	7	Sang menstruel	Instillation cervicale utilisant canule interne	4 mg d'oestradiol par voie orale par jour pendant 14 jours et 6 mg par jour pendant 21 jours	Augmentation significative de l'EMT chez tous les patients, 1 grossesse spontanée, 2 grossesses par FIV → 1 grossesse en cours
<b>Leeetal</b>	2019	6	Tissu adipeux	Instillation cervicale utilisant canule interne	6 mg d'oestradiol par voie orale par jour pendant un cycle	Augmentation significative de l'EMT, une grossesse par FIV → fausse couche à 9 semaines de gestation
<b>Singhetal</b>	2020	25	Moelle osseuse	Injection par cathétérisme intra-artériel au niveau d'artère utérine	6 mg d'oestradiol par voie orale par jour pendant 12 semaines	Une augmentation significative de l'EMT à 3 mois, mais aucune autre amélioration significative jusqu'à 5 ans, 3 grossesses réussies
<b>Notre étude</b>	2022	5	Tissu adipeux	Injection intramyométriale	8 mg/jr d'œstrogènes et 10 mg/jr de progestatifs	Une augmentation significative chez toutes les patientes

Traitement de l'atrophie de l'endomètre par greffe de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse: étude pilote

				de l'embryon	15 jours du premier cycle	rapide
--	--	--	--	--------------	---------------------------	--------



Ces résultats ont démontré que les CSM ont un grand potentiel et une grande disponibilité pour traiter l'infertilité féminine dans des études animales et humaines. Les cellules souches autologues dérivées de tissu adipeux sont particulièrement utiles car elles sont non seulement faciles à obtenir, mais elles évitent également le rejet de la greffe après la transplantation.

## VII. Sécurité d'utilisation des cellules souches mésenchymateuses

La sécurité des CSM se reflète surtout dans le nombre total d'études cliniques relatives. Le principal objectif de tout essai clinique, en particulier s'il est mené pour des produits à base de cellules, est l'évaluation de la sécurité. Ces essais posent essentiellement la question suivante : Les recherches portant sur les cellules souches sont-elles crédibles ? Selon le site [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), 9144 études ont été enregistrées en juin 2022. [142]

Comme toute procédure médicale, le traitement à base de cellules n'est passansinconvénients. Il faut garder à l'esprit que les cellules souches ne sont pas une panacée. Étant donné que chaque patient est différent d'un autre, ce traitement peut convenir mieux aux uns qu'aux autres. [142]

- La thérapie cellulaire a tendance à être coûteuse. Ce n'est pas surprenant, car elle fait appel à la science de pointe à des fins thérapeutiques.
- Infections au site d'administration des cellules souches. Il s'agit d'un effet qui peut se reproduire très rarement.
- Depuis la popularisation de la thérapie cellulaire, des inquiétudes ont été exprimées quant à son éthique. De nos jours, les centres réputés optent pour des CSM provenant de tissus adultes – les cellules souches du patient lui-même ou celles provenant de dons de cordons ombilicaux et de placentas.

Cependant, Phuc Van ham et al. ont évalué la sécurité et l'efficacité de la transplantation de SVF combinée au PRP dans le traitement des lésions cartilagineuses dans le modèle de souris,

en cherchant l'expression des gènes liés au cancer. En particulier, deux gènes Oct-3/4 et Nanog ont été évalués par la méthode de RT-PCR en temps réel et SSEA-3, et SSEA-1 ont été évalués par cytométrie de flux. Les résultats ont montré que l'expression d'Oct-3/4, Nanog, SSEA-3 et SSEA1 beaucoup plus faible que celle des cellules souches embryonnaires. Ces résultats ont démontré que le SVF possède une faible tumorigénicité. Le SVF et PRP sous la peau de souris n'ont pas pu former de tératomes. Avec ces expériences, ces auteurs ont conclu que le SVF plus PRP est une thérapie prometteuse avec une sécurité élevée pour des expériences de transplantation. [143]



**CONCLUSION**



L'infertilité touche un grand nombre de femmes et constitue un problème à la fois social et médical. Compte tenu du rôle vital de l'endomètre dans la reproduction, pour achever une grossesse réussie, un blastocyste doit s'implanter dans un endomètre réceptif. L'épaisseur de l'endomètre, est l'une des principales caractéristiques influençant la réceptivité de l'endomètre. D'où la forte volonté de traiter l'endomètre fin.

Les cellules souches dérivées de nombreuses sources ont fait l'objet de recherches intenses en raison de leurs fonctions bénéfiques. Grâce aux progrès réalisés dans ce domaine, l'espoir a été entretenu que la thérapie par cellules souches peut traiter l'atrophie de l'endomètre et aider à régénérer l'endomètre.

Les résultats obtenus de l'injection des CSM dans la plupart des études, y compris la nôtre sont des résultats très satisfaisants et très encourageants. C'est une thérapie performante qui peut nous aider à traiter l'infertilité.

La facilité de récolte et d'isolement, l'abondance des CSMAs leur potentiel de différenciation, ainsi que leurs effets immuno-modulateurs, mettent les CSMAs en premier lieu en tant que thérapie cellulaire et de régénération tissulaire. Cependant, dernièrement des alternatives à cette source de CSM ont vu le jour parmi lesquelles figurent les UC-MSCs, vu ces plusieurs caractéristiques, elles feront l'affaire d'une nouvelle étude au niveau du service de gynécologie de CHUMedVI.

Bien que la plupart des résultats rapportés aient été positifs, il existe encore une marge d'amélioration et que de nombreuses recherches sont nécessaires pour maximiser le potentiel des nouvelles thérapies cellulaires et pour obtenir, entre autres, une uniformité du protocole d'isolement, d'administration, et explorer la sécurité à long terme des CSMAs.



## **RESUMES**



## Résumé

**Objectif:** L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport de la greffe des CSMA sur l'amélioration de la trophicité de l'endomètre, et l'obtention d'une grossesse clinique suite à la réussite de l'implantation de l'œuf.

**Patientes et méthodes:**

Il s'agissait d'une étude clinique prospective durant une période de 2 ans portant sur cinq femmes infertiles âgées de 18 à 45 ans chez qui un diagnostic d'atrophie d'endomètre est réalisé par échographie. Des CSMA autologues ont été isolés à partir du tissu adipeux de la patiente, obtenu par liposuction, et ensuite transplantés dans l'utérus par injection en intramyométriale à l'aide d'un cathéter de transfert d'embryon, suivis d'une hormonothérapie à base d'œstrogène et progestatif.

**Résultats:**

La croissance de l'endomètre et les résultats de la grossesse ont été évalués après la greffe de CSMA. Pour les cinq patientes incluses dans l'étude, Avant le traitement, l'EMT maximale mesurée par échographie était de 4,0 (fourchette : 0 à 4 mm), qui a significativement augmenté à 7 mm (fourchette : 2 mm à 7,0 mm) après la transplantation cellulaire et l'hormonothérapie. Une femme a conçu spontanément.

**Conclusion:**

La transplantation de CSMA autologue peut régénérer l'endomètre humain endommagé et augmenter la réceptivité de l'endomètre. Notre étude a montré la faisabilité de CSMA pour restaurer la fonction endométriale et augmenter l'épaisseur de l'endomètre. Cette thérapie cellulaire pourrait devenir un traitement prometteur pour les femmes infertiles souffrant de dysfonctionnement de l'endomètre qui nécessitent des études plus approfondies.

## **Abstract**

**Aim:** The Aim of our study is to evaluate the contribution of CSMAs transplantation on the improvement of endometrial trophicity, and the achievement of a clinical pregnancy following the successful implantation of the egg.

**Patients and methods:**

This was a prospective clinical study during a 2-year period involving five infertile women aged 18–45 years in whom a diagnosis of endometrial atrophy is made by ultrasound. Autologous AMSCs were isolated from the patient's own adipose tissue, obtained by liposuction, and then transplanted into the uterus by intramyometrial injection using an embryo transfer catheter, followed by estrogen and progestin-based hormone therapy.

**Results:**

Endometrial growth and pregnancy outcomes were assessed after MSC transplantation. For the five patients included in the study, before treatment, the maximum EMT measured by ultrasound was 4.0 (range: 0 to 4 mm), which increased significantly to 7 mm (range: 2 mm to 7.0 mm) after cell transplantation and hormone therapy. One woman conceived spontaneously.

**Conclusion:**

Autologous AMSC transplantation can regenerate damaged human endometrium and increase endometrial receptivity. Our study showed the feasibility of AMSC to restore endometrial function and increase endometrial thickness. This cell therapy could become a promising treatment for infertile women suffering from endometrial dysfunction which requires further study.

## ملخص

لهدف: الهدف من دراستنا هو تقييم مساهمة زرع الخلايا الجذعية المسوخة من الدهون في تحسين غذاء بطانة الرحم، وتحسين الحمل السريري بعد الزراعة الزاوجة للبويضات.

مرضى طرق:

كانت هذه دراسة سريرية مسنوية خاللة نترة عامين شملت خمس نساء مصابات بالعقم

نتراوحاً عمرهن بين 18 و45 عاماً حيث يتم تسخير خصومور بطانة الرحم عن طريق الموجات فوق الصوتية. تمعز لذاتي المنشأ من الأنسجة الدهنية للمريض، ويتم الحصول عليها عن طريق شفط الدهون، ثم زرعها في الرحم عن طريق الحقن داخل الرحم باستخدام قسطرة زؤل الة جنة، يليه العلاج الهرموني الزائمة على هرمون السروجين والبروجستين.

نتائج:

تمتقييم نمو بطانة الرحم ونتائج الحمل بعد زرع بالنسبة للمرضى الخمسة المشمولين في الدراسة، قبل العلاج، كان الحد الأقصى لقياس بواسطة الموجات فوق الصوتية (4.0 النطاق:

0 إلى 4مم)، والذي زاد بشكل ملحوظ إلى 7 (مم) النطاق 2: ممال (بعد زرع الخالها 7.0

والهرمونات. حمل تامرة أو واحدة بشكل عفوي.

نتائج:

يمكن لزرع الخالها الجذعية المسوخة من الدهون تجديد بطانة الرحم البشرية البالفة وزيادة تفاعل بطانة الرحم. أظهرت دراستنا جدوى السنعادة وظئنة بطانة الرحموزيادة مسك بطانة الرحم. يمكن أن يصح هذا العالجالخولي عالجاواعدة النساء المصابات بالعقم الة يبعانين من خالني بطانة الرحم مم اي نطل بمز يدامن الدراسة.





## **ANNEXES**



## ANNEXE1

### FichedeRenseignementsdelaPatiente

- Date
  - Nom
  - Age
1. Informationsgénérales :
- | □ Poids | Taille | IMC |
|---------|--------|-----|
|---------|--------|-----|
- Typed'infertilité      primaire□      secondaire□
  - Duréed'infertilité:
  - InfertilitéII:
    - Gestité:
    - Parité:
    - Nombred'enfants:
  - Causedel'atrophiedel'endomètre:
    - TBK
    - Curetage
    - Chirurgie
  - Siouitype
    - Autres
  - EpaisseurEndomètreavantlegeste(J10–J12):
-

2. **Protocole et démarche:**

- Jour du cycle:
- Site de la liposuction:
- Concentration de cellules souches au niveau du prélèvement:
- Curetage préalable endomètre:    **Oui**        **Non**
  - Si oui – Modalités:
    - Délai avant greffe
  - Modalité de la greffe:
    - Instillation intra-utérine
    - Injection intra-veineuse
    - Injection sous-endométriale
- Traitement adjuvant:

3. **Suivi et évolution:**

- Le cycle:
  - Spotting:
  - Menstruations:
    - Quantité
    - Durée
- **Épaisseur Endomètre: (J10–J12)**
  - à 1 mois:
  - à 3 mois:
  - à 6 mois:

- à 9 mois:

4. **Grossesse:**

- **Modalités:**

- Spontanée
- Insémination intra-utérine
- FIV

- Pour la FIV:**

transfert d'embryons frais

(TEF) transfert d'embryons congelés (TE

C)

- **Nombre d'embryons**

transféré: Délai greffe et grossesse:

Nombre total de transfert d'embryons après greffe :

Evolution de la grossesse

## ANNEXE 2

### موافقة مستبينة للمشاركة بدراسة بحث طبي حول تأثير زرع الخلايا

### الجدعية المستخرجة من النسيج الدهني، على سماكة البطانة الداخلية

#### للرحم

- رقم السجل
  - اسم المريضة:
  - تاريخ الميلاد:
  - عنوان المشروع
- علاج ضمف سماكة بطانة الرحم، عن طريق زرع الخلايا الجذعية المسخرجة من النسيج الدهني
- موقع إجراء البحث
- مركز النذويح المجرم
- صلاحة أمراض النساء والتوليد، المركز الالستشفائي الجامعي مر الكش
- مخبر الطب النجديدي، المركز الالستشفائي الجامعي مر الكش
- قسم الجراحة النجميلية، المركز الالستشفائي الجامعي مر الكش
- رئيس المصلحة
- السناذالسم اني عبد الرؤوف

الس ناديش مخة ألس

نادين البشير

## • منسق البحث

الس ناديت بن دور

### 1. مقدمة عن البحث الطبي

نظر الدور الرئيسي الذي تلعبه مسماكة بطانة الرحم في نجاح عملية ناعشيش الجنين بعد نخصيب البويضات، نعرض هنا إلى خلل عضوي أو وظيفي، خاصة الضمور أو أشرس لباني لتعشيش.

الهدف من البحث هو اسناخالص الخال في الجدي بعد أخذ عينه من النسج الدهني للمشركة، ثم زراعته إذا دخل الرحم، ودراسة تأثيره على سماكة بطانة الرحم.

### 2. تنويه بعدم القسرية

ليس من حق أي أحد من أرسن غوط على كالموافق على المشرك في البحث وانت حر في اختيار الوسيلة الممناسبة للعلاج وان تغير ملزم مقابلسنمرارني الدراسة حتى يباع التسجيل

### 3. إمكانية إنسحاب المشاركون من الدراسة أو البحث ونوايب

للمشركة في هذا البحث كخال في السنمرار أو إنسحاب من الدراسة حتى يباع التسجيل في الدراسة.

بعد إعطاء موافقتك النامة، نعتبر بين مشرك في هذا البحث الطبي، ولككامل الحق في طرح أي سؤال أو اسنفسار خالل جميع مراحل الدراسة، الهدف الرئيسي من علوم امات الوارد في هذه السنمارة هو تقديم جميع الشروحات والمعلومات عن الفوائد والخطار التي يمكن أن

نشرت عن المشارة كة ندي هذا البحث.

للتكبير: المشركة كني هذ هال دراسة؛ عمل تطوعى ببحثول كحق عدم المشركة دون أن يترتب عنه أي تبعات أو حرمان من حقوقك المسجلة. أيضا لك الحق في الإنسحاب وعدم مواصلة المشركة كني أي مرحلة من مراحل الدراسة.

العضاء فريق البحث العلمى الخ اص ب هذ هال دراسة الحق ني لإيقاف أو إلغاء المشركة كني الدراسة إذا ال دراسة إذا أو مصلحة لكفى هذ ال إيقاف أو إلغاء أو وفى حالة عدم التزامكم بخطة البحث الموضوع أو إذا تبين له مضرر أو إصابت نتيجة إجراء الدراسة وذلك دون أخذ موافقتك.

### الموافقة المستبينة للمشركة كني البحث

أخني المشركة كني هذ البحث قد تمت بقراءة أو قد قرىء عليك المرئى أعال هو قد قام أعضاء الفريق الطبى بإعطائك شرح للدراسة من أجل أن اسبابها بالقيام بهذه الدراسة وإجراء الامتحانات كني هذ هال دراسة لكم إن إعطائك شرح عن عدم وجود إزعاج أو مخاطر من وراء هذ الدراسة لك حق السفسار وطرح أي سؤال من غلق ب هذ هال دراسة أو المشركة كني هذ ال توافق بنؤدي مشرح عن حقوقك كمشركة كني هذ هال دراسة وان موافقتك على المشركة كني هذ البحث هي عمل تطوعى بالتوفى على هذه الورقة، إقرار من كبا لموافقة على المشركة كني هذ البحث. سوف تعطى لك نسخته من هذا القرار بالموافقة بتوفى على هذ هال وثيقة عن بصالح فني هذ البحث طول ننترة الدراسة البحثية. سوف يتم إبلاغك ني حال حصول أي تغيري في الدراسة مما قد يؤثر على موافقتك على المشركة.

إسم المشاركة:

التوقيع وتاريخه:





# **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] « organisation mondiale de santé : infertilité », sept. 2020.
- [2] **Alice et Loke, Pui-Ling Yu, Marc Hayter,**  
« Expériences des sous-fécondité chez les couples chinois à Hong Kong : une étude qualitative »  
, 2012.
- [3] « Organisation mondiale de la Santé (OMS). International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO »,  
2018.
- [4] **Caroline E. Gargett, et David L Healy,**  
« Génération d'endomètre réceptif dans le syndrome d'Asherman »  
, 2011.
- [5] **Dan Yu, Yat-May Wong, Ying Cheong, Enlan Xia, Tin-Chiu Li,**  
« Syndrome d'Asherman – un siècle plus tard ».
- [6] **BIBHASH C. PARIA, HAENGSEOK SONG and SUDHANSUK. DEY**  
« Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue »  
, 2001.
- [7] **C Simon, J C Martin, Un Pellicer**  
, « Régulateurs paracrines d'implantation »  
, 2000.
- [8] **Ariel Revel,**  
« Réceptivité endométriale défectueuse »,  
2012, doi: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.039> Métriques Plum X.

- [9] Kevin S. Richter, Kathleen R. Bugge, RNC, Jason G. Bromer, MD, et Michael J. Levy,  
« Relation entre l'épaisseur de l'endomètre et l'implantation d'embryons, basée sur 1 294 cycles de fécondation in vitro avec transfert de deux embryons à stade blastocyste »,  
2006.
- [10] CEGargett,  
« Cellules souches utérines : quelles sont les preuves ?  
», 2006.
- [11] Caroline E. Gargett, and Louie Ye,  
, « Endometrial reconstruction from stem cells  
», juill. 2012.
- [12] S. Bobdiwala, J. Farren, N. Mitchell-Jones, F. Ayim, O. Abughazza, M. Al-Memar, C. Bottomley, D. Gould, C. Stalder, D. Timmerman, T. Bourne,  
« OP11.02 : Épaisseur de l'endomètre et sa valeur dans le triage des femmes ayant une grossesse de localisation inconnue »,  
2017.
- [13] Nicole Le Douarin,  
« Régénération, cellules souches et médecine régénérative »,  
*Dans Sci. Démocr.*, 2014.
- [14] Paolo Bianco, Pamela Gehron Robey, et Paul J. Simmons,  
« Cellules souches mésenchymateuses : revisiter l'histoire, les concepts et les tests  
», 2008.
- [15] Bruce A. Lessey Steven L. Young,  
« Structure, fonction et évaluation de l'appareil reproducteur féminin »,

*Endocrinol. Reprod.*, 2019.

[16] Caroline E. Gargett, Kijana E. Schwab, James A. Deane,

« Cellules souches de l'endomètre/progéniteurs : les 10 premières années

», nov. 2015, doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>.

[17] Émilie Ehlinger,

« État des lieux de la prise en charge des couples en échec d'implantation embryonnaire répété : étude rétrospective dans le service de Médecine de la Reproduction du CHU Arnaud de Villeneuve entre »,

2019.

[18] S. Perrier d'Hauterive,

« L'implantation : premier dialogue entre la mère et l'embryon », doi: [doi:10.1016/S0368-2315\(04\)96395-8](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(04)96395-8).

[19] Dorothée Poidatz,

« Caractérisation et rôles du récepteur apparenté aux récepteurs des oestrogènes- $\gamma$  (ERR $\gamma$ ) dans le placenta humain normal et pathologique »,

2016.

[20] Nathalie Lédée

« Préparer l'endomètre à l'implantation embryonnaire en adaptant les traitements au profil immunologique endométrial du patient »,

*Médecine de la Reproduction*, 2014, Volume 16, Numéro 2, 2014.

[21] Gregory M. Armstrong, Jacqueline A. Maybin, Alison A. Murray, Moira Nicol, Catherine Walker, Philippa T. K. Saunders, ET AL

, « L'apoptose de l'endomètre et l'infiltration de neutrophiles pendant la menstruation présentent des dynamiques spatiales et temporelles qui sont récapitulées dans un modèle de souris »

, 2017.

[22] Nastaran Gharibeh, Leili Aghebati-

Maléki, Javad Madani, Ramin Pourakbari, Mehdi Yousefi & Javad Ahmadian Heri,

« Thérapie cellulaire dans l'endomètre mince et le syndrome d'Asherman

», 2022.

[23] KE Liu, M Hartmann, Un Hartmann, Z-CLuo, N Mahutte,

« L'impact d'une fine muqueuse endométriale sur les résultats des FIV fraîches et congelées-dégelées : une analyse de plus de 40 000 transferts d'embryons »,

*Reprod. Hum.*, vol. 33, n° 10, oct. 2018, doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey281>.

[24] r Samir HAMAMA H Madame Salomé BERLIOUX,

« Rapport sur les causes d'infertilité

», 2022.

[25] A. Torrea, H. Fernandez,

« Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) Polycystic ovary syndrome (PCOS)

», 2006.

[26] S. Christin-Maitre, M. Pasquier, B. Donadille, P. Bouchard,

« L'insuffisance ovarienne prématurée

», 2006.

[27] B. Broussin,

« Place de l'échographie dans l'évaluation de la qualité endométriale en Assistance médicale à la procréation (AMP) »,

doi: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.04.006>.

[28] Y. Gonen, R. Casper, W. Jacobson, J. Blankier

, « Épaisseur et croissance de l'endomètre pendant la stimulation ovarienne : un prédicteur possible de l'implantation en fécondation in vitro »,

1989.

[29] J Disaacs Jr., CS Wells, DB Williams, RR Odem, MJ Gast, RC Strickler,

« L'épaisseur de l'endomètre est un paramètre de surveillance valide dans les cycles d'induction de l'ovulation avec les ménotropines seules »,

1996.

[30] Un Weissmann, L Gotlieb, RF Casper,

« L'effet néfaste de l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre sur les taux et les résultats d'implantation et de grossesse dans un programme de fécondation in vitro ».

[31] H Shapiro, C Cowell, RF Casper,

« L'utilisation de l'échographie vaginale pour surveiller la préparation de l'endomètre dans un programme d'ovocytes donneurs »,

1993.

[32] Oshrit Lebovitz and Raoul Orvieto,

« Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge », *Ynecol Endocrinol* Downloaded Informahealthcare.com Ondokuz Mayıs Univ,

avr.2014, doi:DOI:10.3109/09513590.2014.906571.

[33] Ichirô Miwa, Hiroshi Tamura, Akihisa Takasaki, Yoshiaki Yamagata, Katsunori Shimamura, Norihiro Sugino,

« Caractéristiques physiopathologiques de l'endomètre "mince"

», 2008.

[34] Alessandro Conforti, Carlo Alviggi, Antonio Mollo, et, Giuseppe De Placido and Adam Magos

« The management of Asherman's syndrome: a review of literature », *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2013,

doi:doi:10.1186/1477-7827-11-118.

**[35] Demián Glujovsky, Romina Pescé, Gabriel Fiszbajn, Carlos Sueldo, Roger J Hart, Agustin Ciapponi,**

« Préparation endométriale pour les femmes subissant un transfert d'embryons avec des embryons congelés ou des embryons dérivés d'ovocytes de donneur »,

2010.

**[36] Eva R. Groenewoud, Astrid EPCantineau, Boudewijn JKollen, Nick SMacklon, Ben J. Cohen,**

« Quel est le moyen optimal de préparer l'endomètre dans les cycles de transfert d'embryons congelés-décongelés ? Une revue systématique et une méta-analyse »,

2013.

**[37] JSKrasnow, BA Lessey, GNaus, Salle LL, DSGuzick, SLBerga,**

« Comparaison de l'estradiol transdermique versus oral sur la réceptivité de l'endomètre », 1996.

**[38] DE Tourgeman, CC Slater, FZ Stanczyk, R.J. Paulson,**

« Effets endocriniens et cliniques de l'estradiol micronisé administré par voie vaginale ou orale », 2001.

**[39] Jan Tesarik, André Hazout, Carmen Mendoza,**

« Amélioration du potentiel de développement de l'embryon par une seule administration d'agoniste de la GnRH au moment de l'implantation »,

2004.

**[40] Jan Tesarik, André Hazout, Raquel Mendoza-**

**Tesarik, Nicolas Mendoza, Carmen Mendoza,**

« Effet bénéfique de l'administration d'agonistes de la GnRH en phase lutéale sur l'implantation d'embryons après ICSI dans les cycles de stimulation ovarienne traités avec des agonistes et des antagonistes de la GnRH »,

2006.

**[41] LN Weckstein, UN Jacobson, DG Galien, KH Hampton, JH Hammel**

« Aspirine à faible dose pour les receveuses de don d'ovocytes avec un endomètre fin : étude prospective randomisée »,

1997.

**[42] BU Rman, RMercan, CAIatas, BBalaban, UNIsiklar, UNNuhoglu,**

« L'aspirine à faible dose n'augmente pas les taux d'implantation chez les patients subissant une injection intracytoplasmique des spermatozoïdes : une étude prospective randomisée »,

2000.

**[43] Chèque JH, CDietterich, DLurie, UNNazari, JChuong,**

« Une étude appariée pour déterminer si l'aspirine à faible dose sans héparine améliore les taux de grossesse après le transfert d'embryons congelés et/ou affecte les paramètres échographiques de l'endomètre »,

1998.

**[44] Geoffrey Sher, Jeffrey D. Fisch,**

« Sildénafil vaginal (Viagra) : un rapport préliminaire d'une nouvelle méthode pour améliorer le flux sanguin de l'artère utérine et le développement de l'endomètre chez les patientes subissant une FIV »,

*Hum.Reprod.*, vol.15, n°4, 2000, doi:<https://doi.org/10.1093/humrep/15.4.806>.

**[45] NLédée-Bataille, FOlivennes, JLLefaix, GChaouat, RFridman, SDelanien,**

« Traitement combiné par pentoxifylline et tocophérol pour les femmes receveuses ayant un endomètre fin inscrites dans un programme de don d'ovocytes »,

2002.

**[46] NLédée-Bataille, FOlivennes, JLLefaix, GChaouat, RFridman, SDelanien,**



« restauration utérine par régression des séquelles d'irradiation avec l'association pentoxifylline-tocophérol : une étude de phase II »,

2002.

[47] Santanu Acharya, Ephraim Yasmine, Adam H. Balen,

« L'utilisation d'une combinaison de pentoxifylline et de tocophérol chez les femmes avec un endomètre mince subissant des thérapies de conception assistée – un rapport de 20 cas »,

2009.

[48] John L. Frattarelli, Bradley T. Miller, Richard T. Scott Jr.

, « La thérapie adjuvante améliore la réceptivité de l'endomètre chez les patientes en procréation assistée »,

2006.

[49] Ramin Pourakbari, Hamid Ahmadi, Mehdi Yousefi, Leili Aghebati-Maleki

, « Thérapie cellulaire dans les maladies liées à l'infertilité féminine : Accent mis sur les fausses couches à répétition et les échecs d'implantation répétés »,

2020.

[50] Julia Etulain, Hebe A. Mena, Roberto P. Meiss, Gustavo Frechtel, Susana Gutt, Soledad Negro, et al

, « An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties »,

2018.

[51] Marzie Farimani, Jalal Poorolajal, Soghra Rabiee, Maryam Bahmanzadeh,

« Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: A case report »,

2017.

[52] Hounyoung Kim, Ji Eun Shin, Hwa Seon Koo, Hwang Kwon, Dong Hee Choi and Ji Hyang Kim,

« Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study »,

2019.

[53] Hang-Yong Jang, Soo Min Myoung, Jeong Min Choe, Tak Kim, Yong-Pil Cheon, Yong Min Kim, and Hyuntae Park

, « Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats »,

2017.

[54] Ji Hye Kim, Parc Mira, Jin Young Paek, Woo Sik Lee, Chan Song de Haeng seok, Sang Woo Lyu,

« La perfusion intra-utérine de plasma humain riche en plaquettes améliore la régénération de l'endomètre et les résultats de la grossesse dans un modèle murin du syndrome d'Asherman »,

2000

[55] Shahrzad Zadehmodarres, Saghar Salehpour, Nasrine Saharkhiz, Leila Nazari,

« Traitement de l'endomètre fin avec du plasma autologue riche en plaquettes : une étude pilote »,

2017.

[56] Fa-Ming Chenun, Min Zhang, Zhi-Fen Wuun,

« Vers la livraison de multiples facteurs de croissance en ingénierie tissulaire

», 2010.

[57] Jani R. Jensen, Craig A. Witz., Robert S. Schenken, et Rajeshwar R. Tekmal,

« Un rôle potentiel du facteur de stimulation des colonies 1 dans la genèse de la lésion endométriosienne précoce »,

2010.

**[58] Norbert Gleicher,, Andrea Vidali,, et David H. Barad,**

« Traitement réussi de l'endomètre mince qui ne répond pas

» 2011.

**[59] N. Gleicher, Kim, T. Michaeli, H-J. Lee, A. Shohat-Tal, E. Lazzaroni, D. H. Barad,**

« Une étude de cohorte pilote sur le facteur de stimulation des colonies de granulocytes dans le traitement de l'endomètre mince résistant aux traitements standard »,

2012.

**[60] Maryam Eftekhari, Mozghan Sayadi, Farideh Arabjahanian**

« Perfusion transvaginale de G-CSF pour les femmes infertiles avec endomètre mince dans le cadre d'un programme de TE congelé : une étude clinique non randomisée »,

2014.

**[61] Elkin Lucena, Harold Moreno-Ortiz,**

« Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) : médiateur dans la réceptivité endométriale pour une patiente atteinte d'ovaire polykystique (PCO) en maturation in vitro (MIV) »,

2013.

**[62] Yu Li, Ping Pan, Med, Xiaoli Chen,, Lin Li,, Yi Li & Dongzi Yang**

« Administration de facteurs de stimulation des colonies de granulocytes pour les femmes infertiles ayant un endomètre mince dans le cadre d'un programme de transfert d'embryons congelés »,

2014.

**[63] Jeremy Magalon, Pauline**

**François, Mélanie Velier, Fanny Grimaud,, Julie Veran,, Boris Calmels, et al**

« Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018 »,

*Rev. Francoph. Lab.*, déc. 2018, doi: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30355-1](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30355-1).

**[64] Austin Smith,**

« Un glossaire pour la biologie des cellules souches »  
», 2006.

**[65] Emmanuelle Kieffer, Sandra Kuntz, Stéphane Viville,**

« Tour d'horizon des lignées de cellules souches pluripotentes »,  
*M/S*, vol. M/S n°10, 26, octobre 2010, n° M/S n°10, vol. 26, octobre 2010.

**[66] Talar MARGOSSIAN,**

« Caractérisation des cellules souches mésenchymateuses du sang placentaire et de la gelée de Wharton »,  
*these*, mars 2013.

**[67] Stavros Ploukogeorgakis, Paolo De Coppi,**

« Revue concise : Cellules souches du liquide amniotique : les applications connues, inconnues et potentielles de la médecine régénérative »,  
2017.

**[68] G Chan, M F Stinski, L J Guilbert,**

« Régulation positive induite par le cytomégalovirus humain de la molécule d'adhésion cellulaire intercellulaire-1 sur les syncytiotrophoblastes villositaires »,  
2004.

**[69] M.M. Yves-Marie Pers, Maxime Ruiz, Christian Jorgensen et Danièle Noël**

« Cellules souches mésenchymateuses et médecine régénératrice »,  
*Med Sci Paris*, vol. 34, n° 12, janv. 2019, doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/2018294>.

[70] Christophe Martinauda, Cédric Thepeniera, Marina Trouillasa, Juliette Peltzera, Georges Uzanb, Marie-Caroline et al,

« Les cellules souches mésenchymateuses : des cellules pour la médecine régénérative du futur »,

*Rev. Francoph. Lab.*, n°47, déc. 2010.

[71] AJ Friedenstein, RK Chailakhyan, NV Latsinik, AF Panasyuk, IV Keiliss-Borok,

« Cellules stromales responsables du transfert du microenvironnement des tissus hématopoïétiques. Clonage in vitro et retransplantation in vivo »,

1974.

[72] Dr. Arnold I. Caplan,

« Cellules souches mésenchymateuses †

», 1991.

[73] Murielle Mimeault, Surinder K Batra

, « Revue concise : avancées récentes sur l'importance des cellules souches dans la régénération tissulaire et les thérapies contre le cancer »,

2006.

[74] Erica L Herzog<sup>1</sup>, Li Chai, Diane S Krause,

« Plasticité des cellules souches dérivées de la moelle osseuse

», 2003.

[75] T Asahara, C Kalka, J M Isner,

« Thérapie par cellules souches et transfert de gènes pour la régénération

», 2000.

[76] Zhao Sun, Qin Han, Yashu Zhu, Zhenya Li, Bin Chen, Lianming Liao, et al

« NANOG joue un rôle dans l'effet immunomodulateur des cellules souches mésenchymateuses »

,2011.

**[77] Shihua Wang, Xuebin Qu & Robert Chunhua Zhao**

, « les CSC diminuent l'inflammation et préviennent la dégradation du cartilage »,

*J. Hématologie Oncol.*, n°5, avr. 2012.

**[78] Maria A Rupnick, Dipak Panigrahy, Chen-Yu Zhang, Susan M Dallabrida, Bradford B Lowell, Robert Langer, et al**

« La masse de tissu adipeux peut être régulée par le système vasculaire »

, *Proc Natl Acad Sci États-Unis*, juill. 2002.

**[79] D B Hausmann, M Di Girolamo, T J Bartness, G J Hausmann, R J Martin**

, « La biologie de la prolifération des adipocytes blancs

», nov. 2001.

**[80] Rajvinder Karda, Ahad A. Rahim, Andrew M. S. Wong, Natalie Suff, Juan Antinao Diaz, Dany P. Perocheau, et al,**

« Génération de souris somatiques-transgéniques produisant de la lumière à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés »,

2020.

**[81] Sydney R Coleman,**

« Greffe de graisse structurelle: plus qu'une charge permanente

», 2006.

**[82] Elisa Bellini, Michele P Grieco, Edoardo Raposio,**

« La science derrière la greffe de graisse autologue

», 2017.

**[83] Patricia A Zuk, Min Zhu, Peter Ashjian, Daniel A De Ugarte, Jerry I Huang, Hiroshi Mizuno, Zeni Cai et al**

« Le tissu adipeux humain est une source de cellules souches multipotentes »  
», 2002.

**[84] G Ailhaud, P Grimaldi, R Négrel,**

« Aspects cellulaires et moléculaires du développement du tissu adipeux »  
, 1992.

**[85] Hironori Nakagami, Ryuichi Morishita, Kazuhisa Maeda, Yasushi Kikuchi, Toshio Ogihara, Yasufumi Kaneda,**

« Les cellules stromales dérivées du tissu adipeux comme nouvelle option pour la thérapie cellulaire régénérative »,  
2006.

**[86] A M Rodríguez, C Elabd, Ez-Z Amri, G Ailhaud, C Dani,**

« Le tissu adipeux humain est une source de cellules souches multipotentes »  
», janv. 2005.

**[87] Bénédicte Puissant, Corinne Barreau, Philippe Bourin, Cyrille Clavel, Jill Corré, Christine Bousquet, et al,**

« Effet immunomodulateur des cellules souches adultes dérivées du tissu adipeux humain : comparaison avec les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse »,  
avr. 2005.

**[88] Samih Mohamed-Ahmed, Inge Fristad, Stein Atle Lie, Salwa Suliman, Kamal Mustafa, Hallvard Vindenes et al**

« Cellules souches mésenchymateuses dérivées de l'adipose et de la moelle osseuse : une comparaison entre donneurs appariés »,  
juin 2018.

**[89] Jajini Varghese, Michelle Griffin, Afshin Mosahebi, Peter Butler**

, « Revue systématique des facteurs chez les patients affectant la viabilité et la fonction des cellules souches adipeuses : implications pour la thérapie régénérative »,

2017.

**[90] Rachel W Chan, Kjjana E Schwab, Caroline E. Gargett**

, « Clonogénicité des cellules épithéliales et stromales de l'endomètre humain

», 2004.

**[91] Yue Kong, Yang Shao, Chunxia Ren & Gong Yang,**

« Les cellules souches / progénitrices de l'endomètre et leurs rôles dans l'immunité, l'application clinique et l'endométriase »,

2021.

**[92] K E Schwab, C E Gargett,**

« La co-expression de deux marqueurs cellulaires périvasculaires isole les cellules souches mésenchymateuses de l'endomètre humain »,

sept. 2007.

**[93] Caroline E. Gargett, Kjjana E. Schwab, James A. Deane,**

« Cellules souches / progénitrices de l'endomètre : les 10 premières années »,

*Mise À Jour Sur Reprod. Hum.*, vol. 22, n° 2, avr. 2016.

**[94] Xiaolong Meng, Thomas E Ichim, Jie Zhong, Andrea Rogers, Zhenglian Yin, James Jackson, Hao Wang, et al**

, « Les cellules régénératrices de l'endomètre : une nouvelle population de cellules souches »

, nov. 2007.

**[95] Mahmood Bozorgmehr, Shanti Gurung, Saeedeh Darzi, Shohreh Nikoo, Somaieh Kaze mnejad, Amir-Hassan Zarnani et al**



« Cellules souches mésenchymateuses / stromales du sang endométrial et menstruel : propriétés biologiques et application clinique »,

juill.2020.

**[96] Irina Arutyunyan, Andreï Elchaninov, Andreï Makarov, Timur Fatkhudinov,**

« Le cordon ombilical comme source potentielle de thérapie à base de cellules souches mésenchymateuses »,

2016.

**[97] Anais Laborde,**

« Les cellules souches issues de la gelée de Wharton, culture dynamique et contrôle qualité ».

**[98] Oldouz Shareghi-oskoue, Leili Aghebati-Maléki & Mehdi Youssef,**

« Transplantation de cellules souches mésenchymateuses de cordon ombilical humain pour traiter une insuffisance ovarienne pré »,

**[99] Aleksandra Musiał-Wysocka, Marta Kot, Maciej Sulkowski, Bogna Badyra, Marcin Majka,**

« Vérification moléculaire et fonctionnelle de la pluripotency des cellules souches mésenchymateuses de la gelée de Wharton (WJ-MSC) »,

2019.

**[100] Minoo Battiwalla, MSa et Peiman Hematti,**

« Cellules souches mésenchymateuses dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques », 2009.

**[101] Negar Varaa, Saeed Azandeh, Zahra Khodabandeh, et Anneh Mohammad Gharravi,**

« Cellule souche mésenchymateuse de la gelée de Wharton : divers protocoles d'isolement et de différenciation des cellules ressemblant à des hépatocytes ; Examen narratif »,

2019.

**[102] Menton Sze-Piaw, Alfred C. Poey, Chee Yin Wong, Sau Kong Chang, Guillaume Té, Teddric Jon Mohr,**

« Le traitement des cellules stromales mésenchymateuses cryoconservées est sûr et faisable pour la cardiomyopathie ischémique dilatée sévère »,

2010.

**[103] Karl H Schuleri, Gary S. Feigenbaum, Marco Centola, Eric S Weiss, Jeffrey M Zimet, Jennifer Torney, et al**

« Les cellules souches mésenchymateuses autologues produisent un remodelage inverse dans la cardiomyopathie ischémique chronique »,

2009.

**[104] Israël M Barbash, Pierre Chouraqui, Jack Baron, Micha S Feinberg, Sharon Etzion, Ariel Tesson, Liron Miller et al**

« Livraison systémique de cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse au myocarde infarcté : faisabilité, migration cellulaire et distribution corporelle », 2003.

**[105] Massimiliano Gnecci 1, Zhiping Zhang, Aiguo Ni, Victor J. Dzau,**

« Mécanismes paracrines dans la signalisation et la thérapie des cellules souches adultes », 2008.

**[106] A A Du, S H Zhou, T Zhou, H Su, Casserole H W, W H Du, B Liu, M Q Liu,**

« Effet de régulation immuno-inflammatoire de la greffe de cellules souches mésenchymateuses dans un modèle d'infarctus du myocarde chez le rat »,

2008.

**[107] Chiaki Nakanishi, Masakazu Yamagishi, Kenichi Yamahara, Ikuo Hagino, Hidezo Mori, Yoshiki Sawawa, et al**

« Activation des cellules progénitrices cardiaques par les effets paracrines des cellules souches mésenchymateuses »,

2008.

**[108] Gésine Paul, Sergueï V Anissimov,**

« Le sécrétome des cellules souches mésenchymateuses : implications potentielles pour la neuro-régénération »,

2013.

**[109] Ofira Einstein, Yaël Friedman-Levi, Nikolaos Grigoriadis, Tamir Ben-Hur,**

« Les précurseurs neuronaux transplantés améliorent la régénération de la myéline dérivée du cerveau de l'hôte »,

2009.

**[110] Faye H Chen, Rocky S Tuan**

, « Cellules souches mésenchymateuses dans les maladies arthritiques

», 2008.

**[111] Smruti M Phadnis, Mugdha V Joglekar, Maithili P. Dalvi, Sudhakar Muthyala, Prabha D Nair, Surendra M Ghaskadbi, et al**

« Les cellules mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse humaine se différencient et mûrissent en lignée pancréatique endocrine in vivo »,

2011.

**[112] Gérald Wayne Dryden,**

« Présentation de la thérapie par cellules souches pour la maladie de Crohn

», 2009.

**[113] R Subramaniam, J Amalorpavanathan, R Shankar, M Rajkumar, S Baskar, S Manjunath, et al**

« Notre expérience d'application des cellules souches autologues de moelle osseuse dans l'ischémie critique des membres chez six patients diabétiques – Un suivi de cinq ans »,

2011.

**[114] Yaojiong Wu, Liwen Chen, Paul G Scott, Edward E Tredget,**

«Mesenchymal Stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis»

,2007.

**[115] Yun-xia Zhao,**

« Using Mesenchymal Stem Cells to Treat Female Infertility: An Update on Female Reproductive Diseases »,

2019.

**[116] Paula Terraciano, Tuane Garcez, Laura Ayres, Isabel Durli, Melchiani Baggio, Cristiana Palma Kuh I, et al**

« Thérapie cellulaire pour l'insuffisance ovarienne induite chimiquement chez la souris

»,2014.

**[117] Sara A. Mohamed, Shahinaz M. Shalaby, Mohamed Abdelaziz, Soumia Brakta, William D. Hill, Nahed Ismail, et al**

« Les cellules souches mésenchymateuses humaines inversent partiellement l'infertilité dans l'insuffisance ovarienne induite par la chimiothérapie »,

2018.

**[118] Paula Barros Terraciano, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, et Tuane Alves Garcez,**

« Cell Therapy for Chemically Induced Ovarian Failure in Mice »

,2014.

**[119] Marjan D Manshadi, Shadan Navid, Yumi Hoshino, Erfan Daneshi, Parastoo Noory, Mehdi Abbasi**

« Les effets des cellules de granulosa dérivées de cellules souches du sang menstruel humain sur la formation de follicules ovariens dans un modèle de rat, d'insuffisance ovarienne prématurée »,

2019.

**[120] Simin Zafardoust, Somaieh Kazemnejad, Maryam Darzi, Mina Fathi-Kazerooni, Hilda Rastegari & Afsaneh Mohammadzadeh,**

« Amélioration du taux de grossesse et du taux de naissances vivantes chez les répondeurs ovariens pauvres par administration intraovarienne de cellules stromales mésenchymateuses dérivées du sang menstruel autologues : essai clinique de phase I/II »,

mars 2020.

**[121] Shufang Wang, Ling Yu, Min Sun, Sha Mu, Changyong Wang, Deqing Wan et Yuanqing Yao,**

« Le potentiel thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses du cordon ombilical chez les souris en cas d'insuffisance ovarienne prématurée »,

2013.

**[122] Amr K Elfayomi, Shaima M Almasry, Shereen AEI-Tarhouny, Magda AEI Domiaty,**

« La greffe de cellules souches mésenchymateuses de sang de cordon ombilical humain rénove l'épithélium de surface ovarien dans un modèle de rat d'insuffisance ovarienne prématurée : effets directs et indirects possibles »,

2016.

**[123] Daniela Ulrich, Sharon Lee Edwards, Kai Su, Ker Sin Tan, Jacinta F. White, John A.M. Ramshaw, Camden Loetal**

, « Les cellules souches mésenchymateuses de l'endomètre humain modulent la réponse tissulaire et le comportement mécanique des implants à mailles polyamides pour la réparation du prolapsus des organes pelviens »,

nov. 2013.

**[124] Ramyar Azizia,**

« Stem cell therapy in Asherman's syndrome and thin endometrium: Stem cell based therapy », *Biomed. Pharmacother.*, 2018.

**[125] Feryal Alawadhi, Hongling Du, Hakan Cakmak, Hugh S. Taylor,**

« La greffe de cellules souches dérivées de la moelle osseuse (BMDSC) améliore la fertilité dans un modèle murin du syndrome d'Asherman »,

mai 2014.

**[126] Jing Zhao, Qiong Zhang, Yonggang Wang, Yanping Li**

, « La perfusion utérine avec des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse améliore l'épaisseur de l'endomètre dans un modèle d'endomètre mince chez le rat »,

2015.

**[127] Jianmei Wang, Baohui Ju, Casserole Caijun, Yan Gu, Yu Zhang, Li Soleil, Bumei Zhan et al**

« Application des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse dans le traitement des adhérences intra-utérines chez le rat »,

2016.

**[128] Xiaowen Shao, Guihai Ai, Lian Wang, Jinlong Qin, Yue Li, Huici Jiang, et al**

« La greffe de cellules souches dérivées du tissu adipeux améliore la réparation des lésions endométriales »,

2019.

**[129] Fusanori Yotsumoto, Hideki Iwaguro, Yusuke Harada, Satoshi Sobajima, Takako Suwabe, Shingo Miyamoto,**

« Les cellules régénératives dérivées du tissu adipeux améliorent l'implantation d'ovules fécondés dans un endomètre mince »,

2020, doi: DOI: 10.2217/rme-2020-0037.

**[130] Nazlı Çil, Mutlu Yaka, Murat Serkant Ünal, Yavuz Dodurga, Semih Tan, Mücahit Seçme, et al,**

« Traitement par cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux chez des rats expérimentaux induits par le syndrome d'Asherman »,

2020.

[131] Siwen Zhang, Pingping Li, Zhengwei Yuan & Jichun Tan,

« Le plasma riche en plaquettes améliore les effets thérapeutiques des cellules stromales dérivées du sang menstruel dans un modèle d'adhérence intra-utérine chez le rat »,

2019.

[132] Lu Zhang, Ying Li, Chun-Yi Guan, Shi Tian, Xiao-Dan Lv, Jian-Hui Li, Xu Ma & Hong Fei Xia,

« Effet thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses dérivées du cordon ombilical humain sur l'endomètre de rat blessé pendant sa phase chronique »,

févr. 2018.

[133] Yi-Qun Tang, Lu Gan, Qian Xu, Sha Wang, Jin-Jiao Li, Hua Duan,

« Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on intrauterine adhesions in a rat model »,

2016.

[134] Marguerite Dziadosz, Ross S Basch, Bruce K Young,

« Le liquide amniotique humain : une source de cellules souches pour une éventuelle utilisation thérapeutique »,

2016.

[135] Lu Gan, Hua Duan, Qian Xu, Yi Qun Tang, Jin Jiao Li, Soleil Fu-Qing, Sha Wang,

« La greffe de cellules stromales mésenchymateuses amniotiques humaines améliore la régénération de l'endomètre dans des modèles de rongeurs d'adhérence intra-utérines »,

2017.

[136] Se Yun Lee<sup>1</sup> & Ji Eun Shin<sup>1</sup> & Hwang Kwon<sup>1</sup> & Dong Hee Choi<sup>1</sup> & Ji Hyang Kim<sup>1</sup>,

« Effect of Autologous Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Transplantation on Endometrial Regeneration in Patients of Asherman's Syndrome: a Pilot Study »,

2019.

**[137] Hugh S Taylor,**

« Cellules endométriales dérivées de cellules souches de donneur chez des receveurs de greffe de moelle osseuse »,

2004.

**[138] Chaitanya B Nagori, Sonali Panchal, Himanshu Patel,**

« Régénération de l'endomètre à l'aide de cellules souches adultes autologues suivie d'une conception par fécondation in vitro chez une patiente atteinte du syndrome d'Asherman sévère »,

2011.

**[139] Xavier Santamaría, Sergio Cabanillas, Irène Cervelló, Cristina Arbona, François Raga Jaime Ferro, Julio Palmero, et al**

« Thérapie cellulaire autologue avec des cellules souches CD133+ dérivées de la moelle osseuse pour le syndrome d'Asherman réfractaire et l'atrophie de l'endomètre : une étude de cohorte pilote »,

2016.

**[140] Neeta Singh, Bhawani Shekhar, Sujata Mohanty, Sunesh Kumar, Tulika Seth, Bhavana Girish,**

« Thérapie par cellules souches autologues dérivées de la moelle osseuse pour le syndrome d'Asherman et l'atrophie de l'endomètre : une étude de suivi de 5 ans »,

2020.

**[141] Jichun Tan, Pingping Li, Qiushi Wang, Yaxuan Li, Xiaoni Li, Dongni Zhao,**

« Transplantation autologue de cellules stromales dérivées du sang menstruel pour le syndrome d'Asherman sévère »,

déc. 2016, doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew235>.

**[142] Anna Nadiryan et Dr. Aleksandra Fetyukhina,**

« Sécurité de la thérapie cellulaire »,



18 avril 2022.

[143] Phuc Van Pham, Khanh Hong-Thien Bui, Dat Quoc Ngo, Lam Tan Khuat, Ngoc Kim Phan,  
« Transplantation de fraction vasculaire stromale adipeuse non expansée et de plasma riche  
en plaquettes pour le traitement des lésions du cartilage articulaire chez le modèle de souris »,  
2013.

## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

سن 2022

أطروحة رقم 368

علاج ضعف سماكة بطانة الرحم،  
عن طريق زرع الخلايا الجذعية المستخرجة من النسيج الدهن

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2202/12/14

من طرف

الآنسة سمية الشهبلائي

المزودة في 21 غشت 1997 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ضعف سماكة بطانة الرحم - زرع - الخلايا الجذعية - الدهن

اللجنة

الرئيس	ح. الريس	السيدة
	أستاذة في طب التثري بالمرضى	
المشرف	بي. ايتبنقدور	السيد
	أستاذ في طب الامراض النساء والتوليد	
	أ. بلشير	السيد
	أستاذ مبرز في طب التثري بالمرضى	
الحكام	ف. الهزميري	السيدة
	أستاذة مبرزة في طب التثري بالمرضى	