



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de L'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



Université des Frères Mentouri - Constantine
Faculté des Sciences de la nature et de la Vie
Département : Biologie Animale

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

**Implication du polymorphisme I/D du gène *ECA*
Chez les femmes infertiles avec des fibromes utérins**

Présenté et soutenu par : BENMAIZA Safa Lina
BENDJAMA Chahrazed

Le : 23/09/2021

Jury d'évaluation :

Présidente : CHELLAT Djalila (Professeur – UPMC1).

Encadreur : DAOUI Zineb (Maitre de conférence B - UPMC1).

Examinatrice : SEDRATI Khadidja (Maitre de conférence B - UPMC1).

**Année universitaire
2020 – 2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Table des matières

Remerciement	
Dédicaces	
Introduction	1
Etude bibliographique	
I. Anatomie et physiologie de la reproduction	2
1. L'appareil génital féminin	2
1.1. Ovaires	3
1.2. Trompes de Fallope	3
1.3. Utérus	4
1.3.1. Embryologie	4
1.3.2. Anatomie	4
1.3.3. Rapports de l'utérus	4
1.3.4. Moyens de fixité	5
1.3.5. Vaisseaux et nerfs de l'utérus	5
1.4. Vagin	7
1.5. Vulve	7
2. Physiologie du cycle menstruel	7
2.1. Phases du cycle menstruel	7
2.2. Régulation hormonale	9
II. Infertilité chez la femme	10
1. Epidémiologie	10
2. Classification de l'infertilité	11
3. Causes de l'infertilité féminine	11
3.1. Trouble de l'ovulation	11
3.1.1. Dérèglement hypothalamo-hypophysaire (H-H)	12
3.1.2. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	12
3.1.3. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)	12

3.1.4. Syndrome du follicule lutéinisé non rompu (LUF)	12
3.2. Trouble hormonal	13
3.3. Troubles tubaires	13
3.3.1. Infections	13
3.3.2. Grossesse extra-utérine (GEU)	13
3.4. Endométriose	13
3.5. Anomalies utérines	14
3.6. Anomalies de la glaire cervicale	14
3.7. Anomalies chromosomiques	15
4. Autres causes générales d'infertilité féminine	15
4.1. Age maternel	15
4.2. Dysthyroïdie	15
4.3. Tabagisme	15
4.4. Obésité	16
5. Diagnostic	16
5.1. Interrogatoire	16
5.2. Différents examens de la femme	16
5.2.1. Examen clinique	16
5.2.2. Examen biologique	17
5.2.3. Biopsie de l'endomètre	17
5.2.4. Exploration de la glaire cervicale	17
5.2.5. Exploration de l'utérus des trompes, du péritoine	18
5.2.6. Caryotype	18
III. Fibrome utérin	18
1. Définition	18
2. Classification des fibromes	19
2.1. Classification générale	19
2.2. Classification spécifique	19

3. Etiologie	20
3.1. Âge de la femme	20
3.2. Statut hormonal	20
3.3. Antécédents obstétricaux	21
3.3.1. Parité	21
3.3.2. Avortement spontané	21
3.4. Antécédents gynécologiques	21
4. Données épidémiologiques des myomes	21
4.1. Fréquence des myomes	21
5. Diagnostic	22
5.1. Etude clinique (Symptomatologies)	22
5.2. Anatomie pathologique	22
5.2.1. Etude macroscopique	22
5.2.2. Etude microscopique	23
5.3. Diagnostic différentiel	23
5.4. Examen complémentaire	23
6. Evolution et complication	24
7. Fibrome et grossesse	25
7.1. Effets de la grossesse sur les fibromes	25
7.2. Influence des fibromes sur l'évolution de la grossesse	25
8. Fibrome et infertilité	26
9. Aspects thérapeutique du fibrome	27
9.1. Abstention thérapeutique	27
9.2. Traitement médical	27
9.3. Traitement chirurgical	28
IV. Génétique de l'infertilité	28
1. Système rénine-angiotensine (SRA)	28
2. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	29

2.1. Structure de l'ECA	29
2.2. Fonction de l'ECA	30
2.3. Gène de l'ECA	30
2.4. Polymorphisme génétique de l'ECA	31
2.5. Expression des ECA dans les ovaires	31
2.6. Lien entre le polymorphisme de l'ECA et l'infertilité	32

Méthodologie

I. Population d'étude	33
1. Recrutement des patientes	33
1.1. Critères d'inclusion	33
1.2. Critères d'exclusion	33
2. Recrutement des témoins	33
3. Collecte des données	34
4. Méthodes expérimentales	34
4.1. Etude moléculaire	34
4.1.1. Extraction de l'ADN génomique	35
4.2. Génotypage du polymorphisme Insertion/Délétion de l'ECA	35
4.2.1. Amplification par la PCR	35
5. Etude statistique	37

Résultats et discussions

I. Paramètres cliniques et sociodémographiques	39
1. Age des patientes	39
2. Indice de masse corporelle (IMC)	40
3. Groupe sanguin	41
4. Origine géographique	42
5. Type d'infertilité	43
6. Durée de l'infertilité	44
7. Age de la puberté	45

8. Régularité du cycle menstruel et la durée des menstruations	45
9. Hirsutisme et acné	47
10. Antécédents familiaux	48
11. Antécédents médicaux	49
12. Antécédents chirurgicaux	50
13. Antécédents obstétricaux	50
14. Profil hormonal	51
II. Résultats de l'analyse moléculaire du polymorphisme	53
insertion/ délétion de l' ECA	
1. Fréquences génotypiques et alléliques.	54
2. Corrélation du polymorphisme I/D et certains facteurs de risque de l'infertilité féminine.	56
2.1 .Age	56
2.2 .Groupes sanguins	56
2.3 .Obésité	57
2.4 Syndrome des ovaires polykistiques (SOPK)	58
2.5 Antécédents d'avortement	58
Conclusion et perspectives	60
Références bibliographique	61
Annexes	
Résumés	

Remerciements

Aujourd'hui et pour l'éternité, nous remercions le DIEU tout puissant de nous avoir accordé santé, force, courage et patience pour accomplir ce travail de recherche et nous lui rendons grâce

Notre reconnaissance et nos remerciements les plus sincères sont pour notre chère encadreur

Dr.Daoui Zineb

Pour ses précieux conseils, son dévouement, et sa patience pendant toutes les étapes de réalisation de ce travail

Nous tenons à remercier les membres du jury :

Pr.Chellat Dj et Dr.Sedrati Kh

D'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail

Nous remercions aussi l'équipe médicale et paramédicale de la polyclinique de Bachir Mentouri Dakci et particulièrement Dr.Saadi pour leur collaboration pendant l'étape de pratique.





Dédicace

Je dédie cette modeste thèse

A la mémoire de mon défunt et regretté grand père **HAMDY CHERIF LAMINE**

J'attendais avec impatience le jour où tu allais me voir terminer mes études et te rendre fier mais

Dieu a fait que tu partes pour un monde meilleur le 29 août 2021

Tu étais ma source d'inspiration mon modèle mon rayon de soleil

Qu'Allah t'accueille dans son vaste paradis **JEDDOU**

A mes grand-mères Hanifa et Safia

Vous êtes mon bonheur que Dieu vous accorde santé et longue vie

A mes parents Mahdia et Abdelkrim

Aucun mot n'exprime ce que je ressens pour vous

Merci de m'avoir donné une éducation en or, merci pour tous les sacrifices pour les nuits de sommeil,
pour votre amour

Je vous dois ce que je suis devenue aujourd'hui

A ma sœur Marwa Yasmine et son mari Lamine, a toi petit frère adoré Larbi

Merci pour l'énorme soutien que vous m'apportiez chaque jour

A toute ma famille oncles, tante Rakia, cousins et cousines

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un un témoignage de ma grande considération et attachement, que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard

A mes anges ma cousine Dalia et ma nièce Ines

A mon amie avant d'être mon binôme Chahrazed

Merci d'accepter ce travail que je vous dédie avec affection.

LINA



Dédicace

Je dédie mon travail à...

A ma très chère mère FOUZIA, La lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cour, ma vie et mon bonheur remercie de m'avoir donné tant d'amour et de tendresse (Je suis très fière d'être votre fille).

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse dieu, tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de Bonheur

Un grand merci à mon cher père LARBI, pour son amour inestimable, ses sacrifices, sa confiance, ses conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.

A ma grand-mère NOUARA, pour toute l'affection qu'elle m'a donnée et pour son précieux encouragement.

A MA chères SŒUR WIAM Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance et le respect que j'ai pour toi. Merci pour tout...pour votre amour, la confiance et l'énergie que tu m'as donnée...

Tu m'as toujours encouragé et soutenu dans mes choix,. Je prie Dieu le tout puissant de toi accorder santé, et beaucoup de bonheur.

A ma tante NADIA, pour sa tendresse, sa complicité et sa présence.

A mes chères amies IMEN ; MANAL ; Avec qui fait pariage de merveilleux moments inoubliables, et nous sommes devenus une entité, une famille, Merci d'être dans ma vie, vous serez toujours dans man cœur. A tous mes amis, collègues et compagnons d'étude sachez que vous comptez beaucoup pour moi. Je ne saurai i exprimer ma gratitude pour tous les moments passés ensemble. Que dieu vous garde.

A ma chère LINA ; « ma collègue dans ce mémoire « .merci beaucoup pour ton travail acharné et ta coopération pour faire de ce travail un succès, tu es la plus belle collègue je vous souhaite à tous bonheur réussite dans votre vie .

CHAHRAZED



Liste des abréviations

- AMH** : Anti Mullerien hormone
- Ang I** : Angiotensine I
- Ang II** : Angiotensine II
- ASRM** : American Society for Reproductive Medicine
- CNGOF** : Collège National Des Gynécologues et Obstétriciens Français
- ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine
- EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique
- EHP** : Etablissement Public Hospitalier
- ESHRE** : European society of human reproductive and embryology
- FSH** : follicule-stimuleiting hormone
- FIV** : Fécondation in vitro
- GEU** : Grossesse Extra Utérine
- GnRH** : Gonadotropin Realising Hormone
- HEP** : Etablissement publique hospitalier
- HHO** : Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien
- H-H** : Hypothalamo-Hypophysaire
- I/D** : Insertion/Délétion
- IOP** : Insuffisance ovarienne prématurée
- IRSA** : Avortement Spontané à Répétition Idiopathique
- LH** : Luteinising Hormone
- LOF** : Luteinized Follicule unbroken
- MAP** : Menace et accouchement prématurés

NCBI : National Centre of Biotechnology of Information

PCR : Polymérase Chain Reaction

RCIU : Retard de croissance intra-utérine

SOPK : Syndrome des ovaires polykistique

SRA : Système Renine Angiotensine

Liste des figures

Titre	Page
Figure 1 : Anatomie de l'appareil génital féminin.	2
Figure 2 : Schémas de l'ovaire en coupe transversale.	3
Figure 3 : Schémas de la structure de l'utérus.	6
Figure 4 : Principales causes de l'infertilité féminine.	11
Figure 5 : Classifications des fibromes.	20
Figure 6 : Schéma du système local rénine-angiotensine(RAS).	29
Figure 7 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.	29
Figure 8 : Structure du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.	30
Figure 9 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.	39
Figure 10 : Répartition des patientes selon l'IMC.	40
Figure 11 : Répartition des patientes selon le groupe sanguin.	41
Figure 12 : Répartition des patientes selon l'origine urbaine ou rurale.	42
Figure 13 : Répartition des patientes selon le type d'infertilité.	43
Figure 14 : Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité.	44
Figure 15 : Répartition des patientes selon l'âge de puberté.	45
Figure 16 : Répartition des patientes selon la durée de cycle.	46
Figure 17 : Répartition des patientes selon la présence d'hirsutisme et d'acné.	47
Figure 18 : Répartition des patientes selon les antécédents familiaux.	48
Figure 19 : Répartition des patientes selon la présence ou l'absence des antécédents d'avortement.	50
Figure 20 : Photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène ECA sur gel d'agarose 2%.	53
Figure 21 : Répartition des fréquences génotypiques dans notre population.	54
Figure 22 : Répartition des fréquences alléliques dans notre population	55

Liste des tableaux

Titre	Page
Tableau 1 : Estimation du taux de prévalence de l'infertilité primaire et secondaire chez les femmes âgées de 20-49ans .	10
Tableau 2 : Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR.	36
Tableau 3 : Amorces utilisées pour l'amplification du gène <i>ECA</i> .	36
Tableau 4 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.	38
Tableau 5 : Répartition des patients selon les ville d'Algérie .	42
Tableau 6 : Répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles.	47
Tableau 7 : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.	49
Tableau 8 : Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux.	50
Tableau 9 : Répartition des patientes selon leur profil hormonal.	51
Tableau 10 : fréquences génotypique et alléliques dans notre population.	54
Tableau 11 : Résultats de l'analyse statistique du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> dans la population patients et témoins.	55
Tableau 12 : Corrélation entre le polymorphisme I/D et l'âge des patientes.	56
Tableau 13 : Corrélation entre le polymorphisme I/D et le groupe sanguin des patientes .	57
Tableau 14 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i> et l'IMC des patientes.	57
Tableau 15 : Corrélation entre le polymorphisme du gène <i>ECA</i> et le SOPK.	58
Tableau 16 : corrélation entre le polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> et les antécédents d'avortement.	59

Introduction

De nombreuses maladies qui affectent le système reproducteur féminin ont été identifiées, pouvant entraîner une perte de la capacité de concevoir, c'est-à-dire l'infertilité. Parmi ces maladies, l'endométriose, les myomes, l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), cancer du col de l'utérus, syndrome poly-kystique ovarien, le cancer de l'ovaire (Jardera *et al.*, 2009 ; Pexa *et al.*, 2012) Parmi les quelles nous avons évoqué dans cette recherche le fibrome utérin, qui est une tumeur affectant l'utérus. Ses effets sur la fertilité varient en fonction de sa taille de sa localisation ainsi que d'autres facteurs.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est un élément majeur du système rénine angiotensine (SRA) qui peut convertir l'angiotensine 1 (Ang I) en un peptide actif appelé l'angiotensine 2 (Ang II). Ce dernier possède un pouvoir vasoconstricteur puissant. D'autre part l'ECA est également impliquée dans l'inactivation de la bradykinine qui est un vasodilatateur (Kuoppala *et al.*, 2000).

Le gène *ECA* est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21Kb et constitué de 26 exons. Le clonage de l'ADNc de l'*ECA* a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion (I) /Délétion (D) d'un fragment intronique 287 Pb, riche en séquence Alu, au sein de l'intron 16. Dont trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Laraqui, 2006). Ce polymorphisme affecte fortement le taux plasmatique de l'*ECA*, mais son mécanisme d'action peut être lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct, puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat, 2005).

Les études génétiques démontrent que les polymorphismes I/D du gène *ECA1* soient associés à un risque accru du SOPK qui est un trouble ovulatoire qui affecte la fécondité chez les femmes (Jia *et al.*, 2012).

Dans le monde et même en Algérie, aucune étude antérieure sur la corrélation entre l'infertilité féminine avec des fibromes utérins et le polymorphisme I/D du gène *ECA* n'a été entreprise. Par conséquent, le but de ce travail est de :

- analyser les paramètres épidémiologiques et anatomo-cliniques des femmes infertiles.
- étudier les facteurs de risque impliqués dans l'apparition de l'infertilité avec des fibromes utérins chez les femmes algériennes.
- faire une exploration moléculaire du polymorphisme I/D du gène *ECA* chez les femmes infertiles.
- prospecter d'éventuelles associations gène/pathologie et facteurs risques/maladie.

Etude
Bibliographique

I. Anatomie et physiologie de la reproduction

1. L'appareil génital féminin

La majorité des étapes de la reproduction est assurée par l'appareil génital féminin, tels que la production des ovules, accueil et acheminement des spermatozoïdes, fécondation de l'ovule, transit et implantation de l'œuf fécondé, et le développement de l'embryon puis du fœtus pendant la grossesse et expulsion de ce dernier lors de l'accouchement (Marieb, 2008).

L'appareil génital féminin regroupe un ensemble d'organes situés dans la cavité pelvienne. Il est constitué de différentes parties : une partie interne et une partie externe.

- La partie interne : composée des organes génitaux internes (les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin).
- La partie externe : composée des organes génitaux externes, particulièrement la vulve (vestibule, petites lèvres, grandes lèvres et clitoris) (Figure 1) (Marieb, 2008).

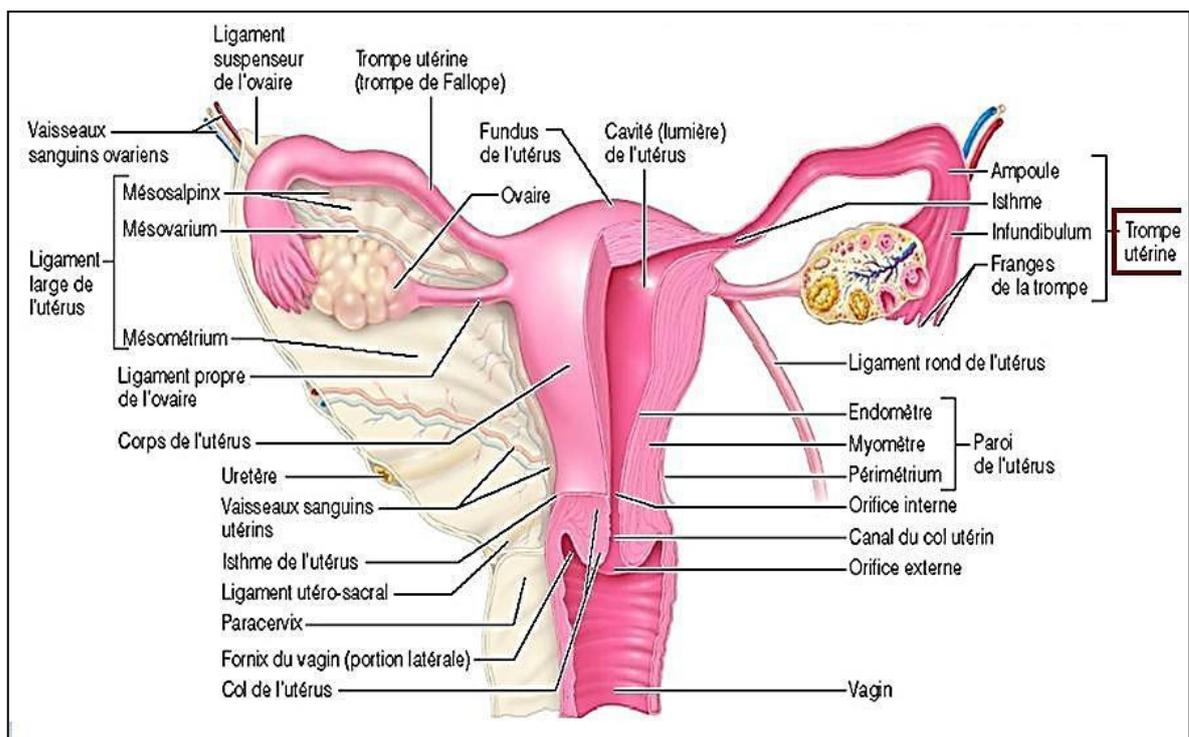


Figure 1 : Anatomie de l'appareil génital féminin (Coussieu, 2004).

1.1. Ovaires

Les ovaires sont deux petits organes pairs ovoïdes aplatis en forme d'amande, situés dans la cavité péritonéale. Ils pèsent chacun 6 à 8 grammes. Ils sont rattachés lâchement à l'utérus par un ligament utéro-ovarien. La face externe de l'ovaire est lisse chez l'enfant, mais pendant la période de l'activité génitale les follicules commencent à croître et à se développer, cela cause l'apparition de déformation et rendant la surface irrégulière.

Les ovaires assurent deux fonctions, une fonction exocrine (la gamétogenèse) et une fonction endocrine qui représente par la sécrétion d'hormones stéroïdiennes qui sont les œstrogènes et la progestérone sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires FSH (hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante) (Figure 2) (Heffner, 2003).

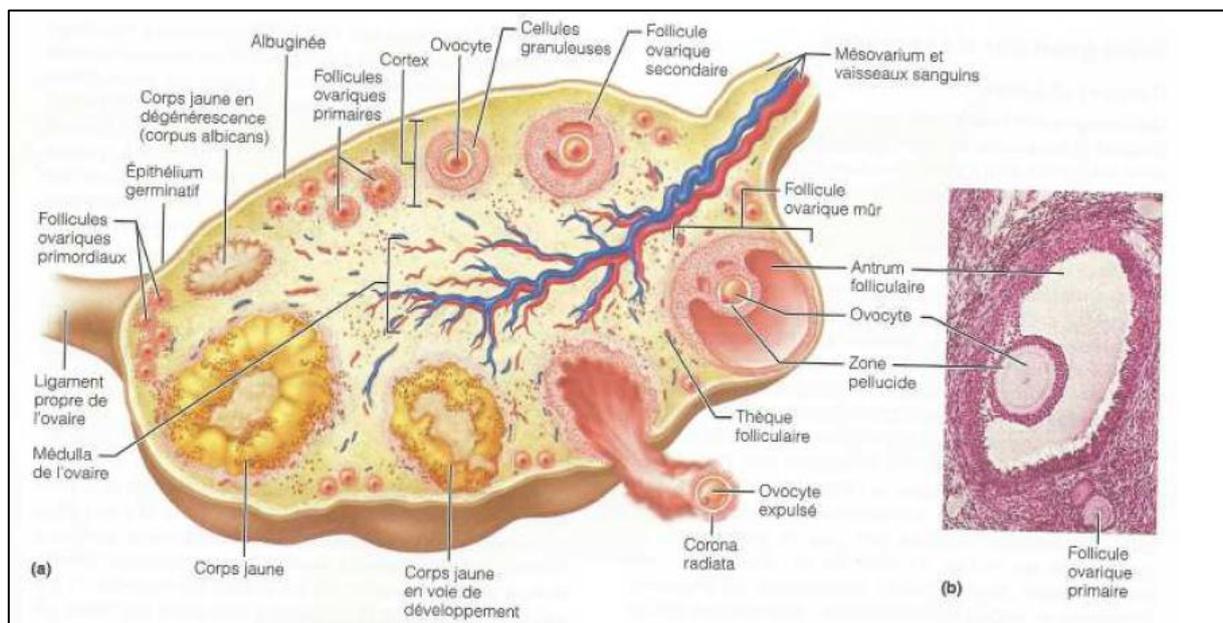


Figure 2 : Schémas de l'ovaire en coupe transversale (a), image histologique d'un follicule mûr (b) (Barillier, 2007).

1.2. Trompes de Fallope

Les trompes de Fallope sont deux formations tubulaires de longueur moyenne de 12 cm et un diamètre de 3mm au niveau de l'angle utérin, augmente graduellement de dedans et en dehors pour atteindre 8mm à son extrémité externe. Elles sont divisées en quatre segments, le segment interstitiel, l'isthme, l'ampoule et l'infundibulum. Les trompes de Fallope assurent des conditions favorables à la fécondation de l'ovule (qui a lieu dans le tiers supérieur de la trompe) (Mellal, 2010).

1.3. Utérus

1.3.1. Embryologie

L'utérus se forme au cours du développement de l'œuf humain dans les premiers stades de la vie. À partir de la vingt huitième semaine, la croissance utérine est subitement accélérée, pour atteindre 35 mm de longueur totale chez le fœtus à terme.

Dès le quatrième mois la zone isthmique est reconnaissable, le développement de l'utérus est harmonieux et conserve un rapport sensiblement constant entre les trois portions de l'utérus. Le col représente 56% de la longueur totale utérine, l'isthme 13 % et le corps 31%. Puis il se produirait, dans les deux semaines qui suivent la naissance, une évolution utérine qui ramènerait sa longueur à 23-24 mm, soit une diminution de près d'un tiers.

Chez la fillette, la croissance utérine est très lente jusqu'à la puberté, celle-ci entraîne une poussée de croissance qui atteindra son maximum vers la dix huitième année (en dehors de tout état de gestation) (Toure, 1992).

1.3.2. Anatomie

L'utérus est un muscle lisse creux où se fixe et se développe l'œuf jusqu'à l'époque de son éclosion la paroi utérine comportant trois tuniques qui sont de dedans en dehors, la tunique muqueuse endométriale, la tunique musculaire et la tunique séreuse ou péritonéale.

L'utérus a la forme d'un cône tronqué dont la partie large, supérieure, est aplatie en avant et en arrière et dont la partie inférieure, étroite est restée cylindrique. Ainsi se différencient le corps supérieur, et le col inférieur, entre les deux, le changement de forme et de volume se fait au niveau de l'isthme utérin (Claude et Léopold, 1996).

Chez la nullipare l'utérus mesure 6,5 cm de long, dont 4 cm pour le corps et 2,5 cm pour le col. Il est classique de dire que la consistance de l'orifice externe du col est semblable à celle du nez. L'utérus présente une double inclinaison, une inclinaison d'ensemble sur l'axe du vagin et une inflexion du corps sur le col, donc l'utérus est antéversé et antéfléchi, ce dernier terme concernant uniquement l'angle que fait le corps sur le col (Claude et Léopold, 1996).

1.3.3. Rapports de l'utérus

Pour présenter les rapports de l'utérus il faut connaître son insertion exacte dans le vagin, étudier ensuite les rapports de sa portion supra vaginal qui se divisent en intra et sous-péritonéaux, puis sous- intra vaginaux.

Insertion du vagin : Cette insertion se fait au niveau du col, selon une ligne très oblique en bas et en avant, aussi la portion intra vaginale du col est haute de 18mm en arrière, de 5 à 7 seulement en avant.

Le col utérin n'est pas inséré exactement dans le fond du vagin, mais plutôt dans le segment supérieur de la face antérieure (Claude et Léopold, 1996).

1.3.4. Moyens de fixité

L'utérus est fixé par son col. Les connexions de ce dernier avec le vagin représentent un bon moyen de fixité car, par l'intermédiaire de la colonne vaginale, le col utérin est soutenu par les muscles élévateurs de l'anus, en outre le col, étant normalement perpendiculaire au vagin, va par son intermédiaire encore s'appuyer sur le rectum et plus bas sur le centre tendineux du périnée (Claude et Léopold, 1996).

- **Ligaments larges**, en nombre de deux, ont l'aspect de deux cloisons transversales qui, avec le corps utérin qui les unit, divisent la cavité pelvienne en deux segments, dans leur segment supéro- externe aminci et godronné sont compris l'ampoule et l'infundibulum du tube utérin, ainsi que l'ovaire.
- **Ligament rond** est un cordon fibro-musculaire de la partie antérieure de la corne utérine qui se portant en dehors, en avant et en haut vers l'orifice profond du canal inguinal. Le ligament rond est longé par une artère du ligament rond venue de l'artère utérine et qui s'anastomose avec un rameau de l'artère crémastérique.
- **Ligaments utéro sacrés** sont situés dans un plan sagittal : en arrière, ils naissent en dedans des foramens sacrés depuis le sommet de l'os jusqu'au deuxième et parfois premier foramen sacré.
- **Les ligaments utéro-vesico-pubiens** ne sont pas des ligaments. Ils sont formés par les nerfs vésicaux venus de la partie antérieure du plexus hypogastrique inférieur (Claude et Léopold, 1996).

1.3.5. Vaisseaux et nerfs de l'utérus

Les artères sont des rameaux viscéraux moyen de l'artère iliaque interne. Elles naissent de la face antérieure soit du tronc antérieur de l'artère iliaque interne, soit de l'artère pudendale interne lorsque l'artère iliaque interne se termine par trifurcation. Elles irriguent les portions internes du tube utérin et de l'ovaire.

- Les veines sont drainées par deux voies l'une superficielle suit l'artère utérin et passe avec lui au dessus de l'uretère, elle ramène également du sang de la vessie, l'autre profonde plus importante, passe au dessous de l'uretère, dans le fond du bassin, et draine également de nombreuses veines vésicales et vaginales et enfin le sang du plexus veineux retro pubien. Ces deux voies se déversent dans la veine iliaque interne.
- Les lymphatiques se rassemblent en une voie principale commune au corps et au col, et en voies complémentaires. Les lymphatiques du col émergent sur le bord de l'utérus au dessus du fornix vaginal, les lymphatiques du corps sortent tout le long des bords de l'utérus et descendent en formant une arcade marginale jusqu'au niveau du point d'émergence des lymphatiques du col : là tous les collecteurs fusionnent.
- Les nerfs viennent de la partie antérieure et supérieure du plexus hypogastrique inférieur et forment une lame nerveuse étendue sur les faces latérales du col et du corps à la limite interne du paramètre. L'existence de très nombreux nerfs de part et d'autre de l'excavation recto-utérine explique la sensibilité particulière de cette excavation et du fornix du vagin (Figure 3) (Grégoire et Oberlin, 2004).

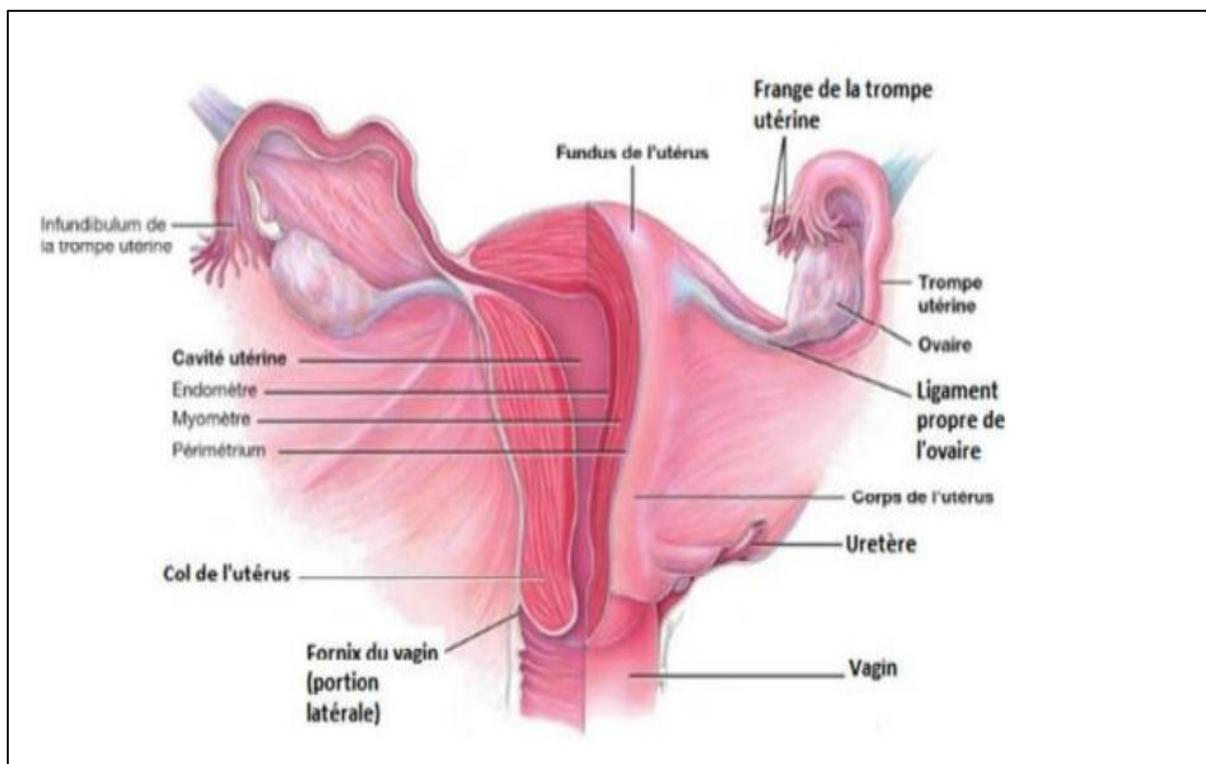


Figure 3 : Schémas de la structure de l'utérus (Derrekson et Tortora, 2007).

1.4. Vagin

Le vagin est un tube à paroi mince mesurant de 8 à 10 cm de long. Il est localisé entre la vessie et le rectum et s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la vulve. Le vagin permet la sortie du bébé pendant l'accouchement ainsi que l'écoulement du flux menstruel. Il constitue également l'organe de la copulation chez la femme (Marieb, 2008).

1.5. Vulve

La vulve comprend le tiers inférieur du vagin, le clitoris et les lèvres, les grandes lèvres sont les plus grandes de ses structures et entourent les autres organes, se terminant au niveau du mont de Vénus constitué par une proéminence graisseuse qui surmonte la symphyse pubienne. De nombreuses glandes muco-sécrétantes bordent la vulve. Les plus grandes d'entre elles sont les glandes de Bartholin (Heffner, 2003).

2. Physiologie du cycle menstruel

Le cycle menstruel est un phénomène périodique d'écoulement du sang qui provient de l'intérieur de l'utérus, induit par une série de modification cyclique de l'endomètre chaque mois (en moyenne 28 jours) pour recevoir un ovule fécondé. En absence de nidation la couche fonctionnelle de l'endomètre est éliminée (Marieb, 2005) (Annexe I).

2.1. Phases du cycle menstruel

➤ Phase folliculaire

La phase folliculaire est la période au cours de laquelle se réalisent la croissance et le développement des follicules. Elle s'étend, typiquement du jour 1 au jour 14, deux phénomènes se déroulent pour assurer la production des gamètes femelle : une ovogénèse et une folliculogénèse (Encha *et al.*, 2008).

- L'ovogénèse, consiste à la formation des gamètes femelles à partir d'ovogonies qui évoluent suite à des multiplications à l'intérieur des follicules ovariens. Chaque mois une vague d'environ 500 ovocytes démarrent leur croissance, mais seul l'ovocyte dominant persiste et va acquérir le matériel cellulaire ainsi que la compétence mitotique nécessaire aux premières étapes du développement embryonnaire. L'ovocyte 1 subit, après l'ovulation une phase de maturation pendant 36 heures qui aboutit à la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte 2 contenant la moitié du matériel chromosomique humain 23 chromosomes (Lamazou et Salama, 2007).

- La folliculogénèse, le développement d'un follicule primordial au follicule de Degraff, se met en place dans la partie corticale à partir de 7 millions de follicules primordiaux environ, dès la 20ème semaine de la vie fœtale, dont la plupart n'atteindront pas le stade de maturité nécessaire, mais vont subir une atrophie (dégénérescence) et que seuls 2 millions seront encore présents à la naissance (Thibault et Levasseur, 2008).

Durant la phase de menstruation, du jour 1 au jour 5, il y a desquamation de tout l'endomètre à l'exception de sa couche profonde provoquant les saignements sous l'effet des œstrogènes sécrétés par les follicules ovariens. A partir du 6ème jour, la couche basale de l'endomètre génère une nouvelle couche fonctionnelle sous l'influence des taux accrus des œstrogènes. Durant cette reconstitution de l'endomètre les couches s'épaississent, les glandes grossissent et les artères spiralées deviennent plus nombreuses (Marieb, 2005).

➤ **L'ovulation**

L'ovulation ou l'éclatement du follicule mur, est la libération de l'ovocyte 1 dans les trompes de Fallope provoqué par une lyse locale du tissu ovarien et s'accomplit en moins de 5 minutes au 14ème jour du cycle. Elle se met en place 36 heures après le pic de LH dont le levé de l'inhibition est stimulé par les taux élevés des œstrogènes sécrétés par la théque interne de la granulosa. L'ovocyte 1 subit après l'ovulation une phase de maturation qui aboutit à la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte 2 contenant la moitié du matériel chromosomique humain de 23 chromosomes (Lamazou et Salama, 2007).

➤ **La phase lutéale**

La phase lutéale est la phase qui suit l'ovulation et s'étale du 15ème au 28ème jour du cycle menstruel et se caractérise par des modifications ovariennes et utérines. Après l'ovulation, le follicule dominant vide se transforme en corps jaune appelé progestatif et qui devient corps gestatif en cas de grossesse (Marieb, 2005).

Au cours de cette phase l'endomètre se prépare à l'implantation d'un embryon, l'augmentation du taux de la progestérone, sécrétée par le corps jaune, agit sur l'endomètre sensibilisé par les œstrogènes.

En cas d'absence de nidation, les vaisseaux sanguins approvisionnant l'endomètre se contractent suite à un manque de stimulation par les hormones ovariennes. De ce fait, les cellules endométriales qui ne peuvent plus recevoir de l'oxygène et les nutriments commencent à se dégénérer, cette étape marque le début de la phase menstruelle d'un nouveau cycle (Rame et Therond, 2006).

2.2. Régulation hormonale

La régulation du cycle menstruel est sous la dépendance de 3 régions anatomiques : hypothalamus, hypophyse et ovaires (Dee, 2007).

➤ Au niveau hypothalamique

La neuro-hormone GnRH sécrétée par le noyau arqué de l'hypothalamus, elle parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo- hypophysaire pour se lier à ses récepteurs situés sur les cellules gonadotropes pour induire la sécrétion de FSH et LH d'une façon pulsatile (Martin *et al.*, 2006).

➤ Au niveau hypophysaire

Les variations du niveau de la FSH sont rythmées au cours du cycle menstruel, son taux est plus élevé au début du cycle. Elle stimule le développement et croissance des follicules ovariens ainsi que la sélection du follicule dominant. Les taux de FSH diminuent à l'ovulation et s'effondrent peu avant la menstruation (Detourris *et al.*, 2000).

La LH stimule la maturité folliculaire, alors qu'à l'ovulation le pic de LH déclenche la libération de l'ovule dans les trompes de Fallope. Durant la phase lutéale, elle stimule la synthèse d'œstrogène et de progestérone par le corps jaune (Ghanassia et Procureur, 1999).

➤ Au niveau des ovaires

- **Œstrogène** est faible au début de la phase folliculaire puis atteint une valeur maximale avant l'ovulation afin de déclencher le pic de LH après l'ovulation. Ses concentrations chutent puis augmentent avec un second maximum plus modéré au cours de la phase lutéale. Les œstrogènes sont responsables de la prolifération de l'endomètre, en augmentant son épaisseur, et en entraînant la prolifération du stroma et des capillaires.
- **Progestérone** est sécrétée dans toute la 2ème partie du cycle et son taux s'effondre en période prémenstruelle. La progestérone agit sur l'endomètre préparé par l'action des œstrogènes, et la chute des deux hormones entraînent la menstruation.
- **Androgène**, principalement la testostérone, ils jouent un rôle dans la production de la progestérone.
- **Inhibine** est sécrétée par le corps jaune de l'ovaire, dont le rôle est d'inhiber la sécrétion de la FSH et la GnRH ainsi que la LH vers la fin du cycle menstruel (Bernagl et Despou, 2008).

II. Infertilité chez la femme

L'organisation Mondiale de la santé (OMS) a définie l'infertilité lorsque le couple n'a pas réussi à parvenir une complète grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers et non protégés chez les femmes de moins de 35 ans, et après six mois chez les femmes de plus de 35 ans (OMS, 2014).

1. Epidémiologie

En 2010, l'OMS a analysé les résultats de données de 277 enquêtes démographiques sur la prévalence de l'infertilité (nationale, régionale, et mondiale). Cette étude avait pour but d'estimer la prévalence et les tendances de l'infertilité dans 190 pays, les résultats ont montré que 48,5 millions de couple souffraient d'infertilité, et la prévalence était plus élevée en Asie du Sud, en Afrique subsaharienne, Afrique du Nord / Moyen-Orient et Europe centrale / et en Asie centrale (Tableau 1) (Maya *et al.*, 2012).

Tableau 1 : Estimation du taux de prévalence de l'infertilité primaire et secondaire chez les femmes âgées de 20-49ans (Mascarenhas *et al.*, 2012).

Pays	Année	Infertilité primaire	Infertilité secondaire
Viêt-Nam	2002	0,8 %	13,8 %
Turquie	2003	2,3 %	15,9 %
Philippines	2003	2,7 %	17,7 %
Kenya	2003	1,0 %	11,6 %
Tanzanie	2004	1,8 %	16,5 %
Bangladesh	2004	1,7 %	20,5 %
Arménie	2005	1,3 %	32,6 %
Moldavie	2005	3,2 %	29,5 %
Inde	2005	2,7 %	24,6 %
Indonésie	2007	2,1 %	17,7 %
Egypte	2008	3,1 %	14,7 %

2. Classification de l'infertilité

L'infertilité peut être primaire, secondaire ou primo-secondaire.

- **Infertilité primaire** : lorsqu'aucune grossesse dans le couple n'a été obtenue avec naissance d'un enfant.
- **Infertilité secondaire** : lorsque le couple a déjà au moins un enfant, c'est à dire quand une grossesse a déjà permis la naissance d'un enfant vivant ou viable.
- **Infertilité primo-secondaire** : elle concerne les couples où une grossesse a démarré mais sans naissance d'un enfant c'est le cas des fausses couches (ASRM, 2014).

3. Causes de l'infertilité féminine

Les mécanismes d'infertilité sont multifactoriels, Il y a plusieurs causes de l'infertilité féminine (Figure 4).

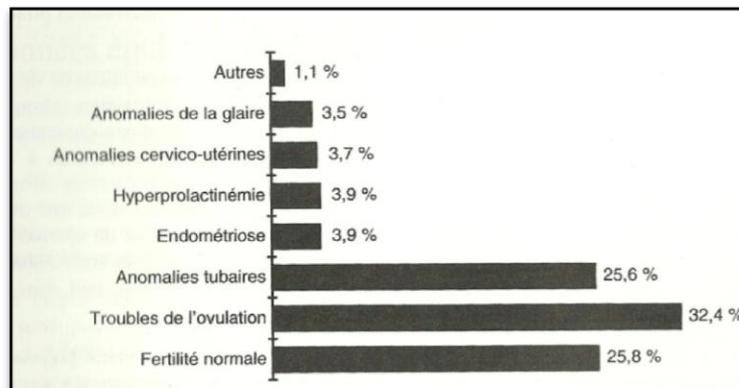


Figure 4 : Principales causes de l'infertilité féminine (Lansacet *et al.*, 2005).

3.1. Trouble de l'ovulation

Le trouble de l'ovulation est l'un des causes les plus fréquentes de l'infertilité féminine, concernant 30% à 35% des femmes infertiles. Ces troubles se traduisent par l'absence de l'ovulation, une ovulation peu fréquente ou irrégulière... etc. ils regroupent :

- les anovulations : absence totale d'ovulations.
- les dysovulations : ovulations anarchiques et irrégulières qui peuvent s'accompagner de perturbation des cycles menstruels (Zorn *et al.*, 2005).

3.1.1. Dérèglement hypotalamo-hypophysaire (H-H)

Le dérèglement hypotalamo-hypophysaire est défini par un trouble fonctionnel des hormones sexuelles qui ont un effet sur les neurones sécréteurs de GnRH, ce trouble est dû à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH.

Le déficit hormonal est dit isolé lorsqu'il est lié seulement à l'axe gonadotrope, et le déficit combiné est observé dans des autres axes endocriniens (Zorn *et al.*, 2005).

3.1.2. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le SOPK a été décrit pour la première fois par Stein et Lenventhal en 1935, c'est une pathologie endocrinienne complexe et la cause la plus fréquente de trouble de l'ovulation et l'infertilité anovulatoire (Azziz *et al.*, 2001).

Le SOPK est défini par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : une oligo-anovulation, une hyper-androgénie chimique et biologique et la présence d'au moins 12 follicules par ovaire (2 à 9 mm de diamètre et une augmentation de volume ovarien supérieur à 10 ml).

Les patientes souffrent d'autres problèmes tel que l'hirsutisme, l'absence de l'ovulation, Dérèglement menstruel, l'acné et l'obésité, plus particulièrement une résistance à l'insuline et une prédisposition au diabète de type 2 (Webber, 2003 ; John *et al.*, 2013) (Annexe II).

3.1.3. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

Appelée aussi la ménopause précoce, se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans, avec un taux plus élevé de gonadotrophine (FSH supérieure à 40 UI/L) sur deux prélèvements à un intervalle d'un moi (Annexe III).

L'insuffisance ovarienne prématurée est expliquée par trois mécanismes :

- une anomalie de la formation du pool du follicule.
- un blocage de la maturation du follicule.
- épuisement rapide du stock folliculaire (Christine-maitre *et al.*, 2002).

3.1.4. Syndrome du follicule lutéinisé non rompu (LUF)

Le syndrome du follicule lutéinisé non rompu est défini comme anovulation (échec de l'ovulation), le follicule non rompu subit une lutéinisation sous l'action du LH. Cette forme d'anovulation paraît une cause d'infertilité féminine.

LUF présente dans 10% des cycles menstruels des femmes fertiles normales mais le taux plus élevé a été rapporté chez les femmes infertiles.

L'apparition de LUF a été liée à de nombreuses pathologies comme l'endométriose, l'infertilité inexplicée, l'utilisation des anti-inflammatoires non expliqués ...etc. (Amarin *et al.*, 2006).

3.2. Trouble hormonal

La prolactine est une hormone secrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophysaire, elle joue un rôle essentiel dans la préparation du sein à la lactation (la sécrétion lactate et le développement mammaire). Une augmentation de prolactine engendre par conséquent une freination de la sécrétion du GnRH avec anovulation et dysovulation provoquant une hyposécrétion des stéroïdes avec aménorrhée.

Les anovulations d'origine hypothalamo-hypophysaire dans 20% des cas ont une relation avec l'hyperprolactinémie ce qui représente 4% des causes d'infertilité féminine.

Donc l'hyperprolactinémie est définie comme une augmentation du taux circulant de prolactine supérieure à 25 ng/ml (Tournaire, 1996).

3.3. Troubles tubaires

Représentent environ 50% à 60% des causes d'infertilité, leurs origines sont diverses, les infections sont les plus souvent, les grossesses extra-utérine (GEU) (Barillier, 2007).

3.3.1. Infections

L'infection est la cause principale de la stérilité tubaire représente plus de 80% des cas, atteignant les trompes de Fallope et le pelvis par voie canalaire.

Plusieurs agents pathogènes sont responsables de salpingites (une inflammation aigue des trompes), les plus fréquents sont les infections par la *chlamydia trachomatis* et les *gonocoques* qui sont des maladies sexuellement transmissibles (MST) qui se transmettent lors du rapport sexuel non protégé et se multiplient dans l'appareil génital, ces bactéries entrent dans l'utérus, envahissent les trompes et provoquent une salpingite qui peut provoquer l'infertilité (Barillier, 2007 ; Nouhaud, 2015).

3.3.2. Grossesse extra-utérine (GEU)

La GEU est une implantation ectopique de la grossesse avec des localisations tubaires. Dans les majorités des cas est une grossesse dans les trompes de Fallope, elle peut être liée à une salpingite, une chirurgie ou une stérilisation tubaire, et parfois est observé en l'absence de toutes les pathologies tubaires et peut devenir un facteur d'infertilité secondaire (Barillier, 2007 ; Nouhaud, 2015).

3.4. Endométriose

L'endométriose est une maladie chronique relativement fréquente, présente chez 10% des femmes entre 20 et 40 ans, elle se définit par la présence des tissus endométriaux en dehors de l'utérus. Les cellules de l'endomètre qui tapissent l'utérus sont éliminées pendant la période

des règles et provoquent une réaction inflammatoire responsable de fortes douleurs (Roman *et al.*, 2010) (Annexe IV).

L'infertilité est retrouvée surtout dans les formes sévères de l'endométriose et plutôt retrouvée dans les cas de la localisation ovarienne, tubaire et péritonéale. (Roman *et al.*, 2010 ; Brosens *et al.*, 2011) (Annexe V).

3.5. Anomalies utérines

➤ Malformations

Seulement 3% des cas d'infertilité ont une relation avec les malformations utérines. La fréquence des malformations utérines est environ 25%. (Lavergne, 1996 ; Rega, 1997) (Annexe VI).

➤ Fibromes

Les fibromes sont des tumeurs bénignes monoclonales peuvent être localisées à différents sites utérins. Les fibromes touchent 25% des femmes, dans la majorité des cas les mutations génétiques sont à l'origine de la prolifération de ces fibromes.

L'implication des fibromes dans l'infertilité reste à discuter, plusieurs facteurs ont un effet sur la fécondité dans les cas des fibromes (Blanc *et al.*, 2002).

➤ Polypes

Les polypes sont définis par une croissance de la paroi utérine regroupant du stroma et des glandes autour de l'axe vasculaire. L'apparition du polype est liée à un hyperestrogène. Ils ne sont pas responsables directement à l'infertilité mais ils sont un marqueur d'un déséquilibre hormonal (Blanc *et al.*, 2002).

➤ Synéchies

La synéchie est un accolement des parois de l'utérus entraînant des adhérences intra-utérine qui peuvent causer une infertilité primaire ou secondaire et des avortements à répétition (Malhotra *et al.*, 2012).

3.6. Anomalies de la glaire cervicale

La glaire cervicale est un mucus sécrété par les glandes cervicales, il possède des caractéristiques qui varient pendant le cycle menstruel sous l'action des hormones ovariennes.

En phase folliculaire : la glaire est épaisse puis elle devient plus abondante, claire et filante parallèlement à l'augmentation de l'œstradiol.

En pré-ovulation : la glaire présente une ultrastructure en canaux organisés selon l'axe cervical pour faciliter le passage du spermatozoïde.

En phase lutéale : la sécrétion de la glaire diminue (Barillier, 2007).

3.7. Anomalie chromosomique

Après la fécondation in vitro (FIV), le taux d'implantation est de 15% à 20%, Dans ce cas la principale cause d'échec de grossesse se situe lors de l'implantation et non au moment de la fécondation. Il y a 3 types d'infertilités liées aux anomalies chromosomiques :

- infertilités obligées : la grossesse n'est pas envisagée, car il n'y a pas de production des gamètes (syndrome de Turner).
- infertilités précoces : les femmes présentent une ménopause précoce (syndrome de Turner en mosaïque).
- infertilités facultatives : les anomalies chromosomiques équilibrées chez l'un des deux partenaires après un caryotype pour les couples ayant subi des fausses couches (*Blanc et al., 2002*).

4. Autres causes générales d'infertilité féminine

4.1. Age maternel

L'âge maternel est un facteur important qui peut causer l'infertilité, il faut savoir que la fertilité diminue progressivement avec l'avancer de l'âge (David, 2012). Cette influence négative de l'âge se trouve essentiellement dans l'ovaire et principalement dans le capital folliculaire et la qualité des ovocytes : la diminution et la disparition des follicules et des ovocytes qu'il contient est le phénomène fondamental et irréversible du vieillissement (*Brazakowski et al., 2009*).

4.2. Dysthyroïdie

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle principal dans plusieurs mécanismes du corps le développement, la production énergétique, le cycle menstruel, l'activité des ovaires le pouvoir de reproduction et le déroulement de la grossesse. La fonction de la thyroïde est essentielle pour le déroulement de ces mécanismes.

La dysfonction de la thyroïde entraîne des troubles gynécologiques, des avortements et d'infertilité (*Krassas, 2000 ; Krassas et al., 2010*).

4.3. Tabagisme

Le tabagisme a un effet néfaste sur la fertilité et la conception ainsi que sur les phases du développement embryonnaire et la survie post-natale (*Rogers, 2008*).

Une vaste étude longitudinale britannique (ALSCPAC) a constaté que le tabagisme actif mais aussi passif sont associés à des conceptions tardives (*Hull et al., 2000*).

Le tabagisme est aussi lié à des cycles menstruels plus courts de moins de 24 jours réduisant par conséquence les chances de conception (Elliot, 2012).

Certaines conséquences négatives associées au tabagisme sont l'épuisement rapide des follicules ovariens, le retard de conception, un risque accru de malformations congénitales (ASRM, 2008).

4.4. Obésité

L'obésité est l'une des pathologies pouvant entraîner un SOPK ou encore un blocage du système HHO (hypothalamo-hypophyso-ovarien) causant des troubles de l'ovulation et par voie de conséquence une hypofertilité ou une infertilité. Ces troubles sont généralement corrigés en améliorant les comportements alimentaires (Nouhaud, 2015).

5. Diagnostic

5.1. Interrogatoire

Se déroule dès la première consultation, il faut reprendre à plusieurs questions :

- vie sexuelle du couple ?
- les antécédents médicaux (agent cytotoxique? durée du traitement?) et différentes pathologies présentes chez la femme comme le diabète, le cœur, la tension... ? qui peuvent être responsables de l'infertilité d'une façon directe ou indirecte.
- les antécédents familiaux : la présence d'une infertilité dans la famille? et l'histoire obstétricale de la mère.
- les antécédents gynécologiques : la date des règles? durées du cycle ? les contraceptions ? les antécédents infectieux...etc.
- les facteurs cultureux : la consommation du tabac, alcool, la pratique du sport...

(Barillier, 2007 ; Porcu-Buisson, 2007).

5.2. Différents examens de la femme

5.2.1. Examen clinique

➤ Examen général

La recherche des signes généraux par un médecin : la présence d'un hirsutisme, d'une acné, il faut déterminer le poids, la taille, la tension..., et la recherche des signes importants à l'infertilité troubles endocriniens, obésité le diabète ...etc (Barillier, 2007).

➤ Examen gynécologique

La recherche des malformations à l'aide de spéculum, cet examen permet d'observer les malformations de la vulve, du clitoris et du col...

La recherche également des signes des infections (érythème, ulcération, fissures, écoulement) et la présence d'une hypertrophie ou non.

Par la touche vaginale on inspecte la position, le volume et la consistance de l'utérus et les ovaires. L'examen de sein aussi est indispensable pour la recherche d'un signe d'une hyperprolactinémie (Barillier, 2007).

5.2.2. Examen biologique

➤ Recherche d'infection

Cet examen procède en cas de suspicion des infections (*chlamydia et gonocoque*), est un prélèvement de la glaire cervical, de l'endomètre, des trompes au cours d'une coéloscopie ou une laparotomie (Barillier, 2007).

➤ Dosages hormonaux

La FSH, la TSH, l'œstradiol, la progestérone, les androgènes, la prolactine et l'inhibine. Le dosage du cortisol, de la TSH, de T4 et de T3 est indispensable pour évaluer les fonctions des glandes (corticosurrénale, thyroïde).

L'hormone anti mullerienne (*AMH*) est une glycoprotéine produite par les cellules de granulosa, Elle est considérée comme un des mieux reflets de la réserve ovarienne (Barillier, 2007 ; Porcu-Buisson, 2007).

5.2.3. Biopsie de l'endomètre

Cet examen se fait à n'importe quel moment du cycle, il est utilisé pour la détection d'une inflammation (endométrite), l'observation des changements et la maturation de l'endomètre (sous l'action des hormones tout le long du cycle) et la détection d'une hyperplasie traduit un déséquilibre hormonal (Barillier, 2007).

5.2.4. Exploration de la glaire cervicale

Cet examen permet de voir les caractéristiques de la glaire cervicale, le PH, si la glaire est infectée ou non, et le contrôle de l'absence des obstacles mécaniques contre les spermatozoïdes et même la présence d'une immunisation anti spermatozoïde (Barillier, 2007) (AnnexeVII).

5.2.5. Exploration de l'utérus des trompes, du péritoine

- **Echographie** : elle est réaliste par voie abdominale (vessie pleine) ou vaginal (vessie vide) à l'aide des sondes. L'échographie permet d'observer la forme, la taille, la position des ovaires et de l'utérus, et d'observer s'il y a des malformations ou non.
- **Hystérosalpingographie** : c'est un examen de première intention, il permet d'observer les malformations des ovaires et des trompes.
- **Salpingographie sélective** : elle permet de lever les blocages mineurs (les bouchons muqueux, les spasmes...) (Barillier, 2007).
- **Endoscopie**
 - **Coelioscopie** : il permet de voir la cavité abdominale et l'ensemble des organes génitaux, c'est un outil utilisé en dernier recours lorsqu'aucune cause d'infertilité n'a été trouvée.
 - **Hystérocopie** : est un examen de la cavité utérine du col jusqu'à l'entrée des trompes. L'hystérocopie est utilisée pour confirmer les malformations, les hyperplasies, les myomes sous muqueux et les polypes fibreux ou muqueux (Barillier, 2007).

5.2.6. Caryotype

Une technique de la cytogénétique permet d'obtenir une image au microscope des chromosomes d'une cellule, cela permet de voir la morphologie des chromosomes (nombre et structure). L'analyse du caryotype a pour objet de dépister des anomalies chromosomiques (Comme le cas du syndrome de Turner) (Barillier, 2007) (Annexe VIII).

III. Fibrome utérin

1. Définition

Le léiomyome, appelé myome ou encore fibrome utérin, est une tumeur bénigne de l'utérus humain, qui se développe aux dépens des cellules musculaires lisses (Bazot *et al.*, 2002).

Les fibromes sont formés de fibres musculaires lisses aux noyaux allongés, entourés de fibres de collagène et d'une pseudocapsule formée par des cellules musculaires lisses, ces tumeurs sont peu vascularisées (Fernandez et Gervaise, 2002).

Les fibromes se présentent sous formes extrêmement variables, se caractérisant chacun par leur taille, consistance et position par rapport au myomètre, et majoritairement multiples au sein d'un même utérus. Leur développement se fait essentiellement sur le corps utérin, seuls 3% se développent sur le col utérin (Jacob et Rafii, 2004).

Ils sont extrêmement fréquents chez les femmes en période d'activité génitale, de l'ordre de 25 à 40 %, mais leur véritable prévalence est probablement plus élevée, de l'ordre de 77 % après

étude microscopique et macroscopique des pièces chirurgicales (Bazot *et al.*, 2002 ; Jacob et Rafii, 2004).

2. Classification des fibromes

Les fibromes sont classés selon deux classifications :

2.1. Classification générale

- Sous séreux : se développant à l'extérieur de l'utérus.
- Interstitiel ou intra mural: situé dans l'épaisseur du myomètre, il reste le plus souvent inaccessible au traitement hystéroscopique.
- Interstitiel à dôme sous muqueux ou sous séreux.
- Sous muqueux ou intra cavitaire: se développant sous l'endomètre, se projetant dans la cavité utérine. Ce type de fibrome, régulièrement hémorragique et résistant au traitement médical hormonal, doit bénéficier d'une résection endoscopique utérine (Fargeaudou, 2004).

2.2. Classification spécifique

La classification spécifique est plus fréquente pour classer les myomes sous muqueux qui se caractérisent chacun par leur taille, leur consistance et leur position par rapport au myomètre.

C'est la position du plus grand diamètre qui permet de les classer en trois familles selon la classification de société Européenne de Reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) (A' Cohen et Valle, 2000).

- Type 0 : fibrome sous muqueux ou intra cavitaire, son angle de raccordement est aigu, pédiculé ou avec une base d'implantation étroite.
- Type 1 : fibrome avec développement partiellement interstitiel. La partie endocavitaire est supérieure à 50 %. L'angle de protrusion entre fibrome et paroi utérine est inférieur à 90%.
- Type 2: fibrome avec développement interstitiel prédominant. La partie endocavitaire est inférieure à 50%. L'angle de protrusion entre myome et paroi utérine est supérieur à 90% (Figure 5).

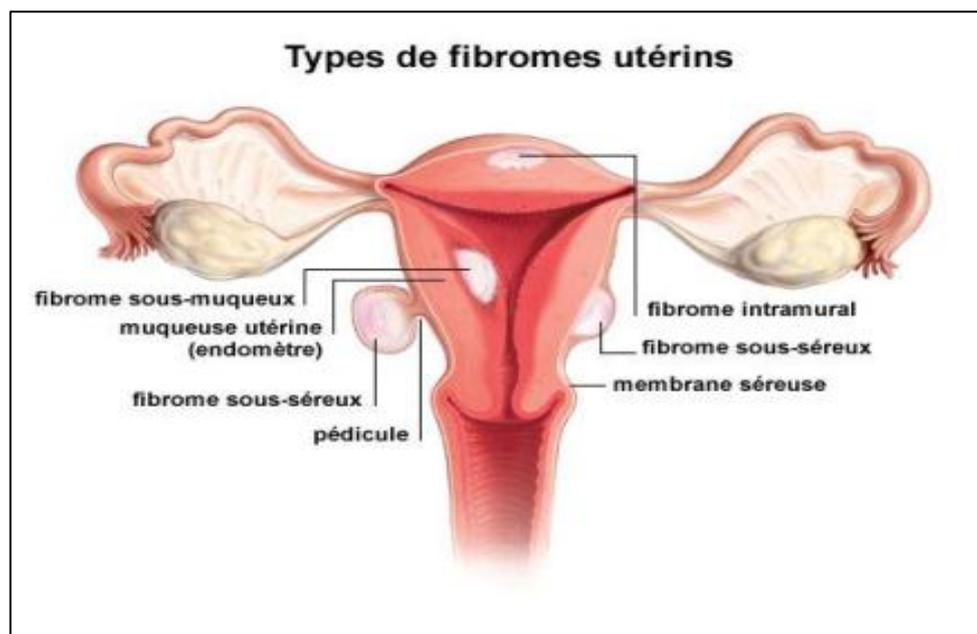


Figure 5 : Classifications des fibromes (Fargeaudou, 2004).

3. Etiologie

La cause des fibromes n'est pas bien connue. Dans la moitié des cas, ils seraient reliés à une mutation génétique qui entraîne une croissance exagérée d'une ou de plusieurs des cellules musculaires qui constituent la paroi utérine. L'hérédité semble jouer un rôle important. Si la mère a eu un fibrome, il arrive souvent que la fille en ait elle aussi.

L'apparition des fibromes est probablement le résultat d'un ensemble de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux.

3.1. Âge de la femme

L'incidence des myomes augmente en fonction de l'âge (à partir de 40 ans) jusqu'à atteindre l'âge de ménopause, date à laquelle ils régressent et disparaissent souvent, à cause de la diminution de l'œstrogène qui a une influence sur la croissance des fibromes utérins (Amri, 2010) (Annexe IX).

3.2. Statut hormonal

L'apparition d'un myome dépend de la période au cours de laquelle se trouve la femme, de sorte qu'aucune affection n'a été enregistrée avant la puberté. La tumeur se propage de manière significative chez la femme pendant la période d'activité reproductrice et elle régresse après la ménopause, cette dernière période permet au myome de se stabiliser (Belmahi, 2005) (Annexe X).

3.3. Antécédents obstétricaux

3.3.1. Parité

De nombreuses études ont indiqué une relation inverse entre la parité et le risque de développer un myome, car l'indice élevé de grossesse et d'accouchement, ainsi que l'âge tardif de la dernière grossesse sont tous des facteurs qui protègent contre le risque d'affection. Ces études indiquent que la majorité des femmes atteintes de myomes étaient nullipares et que le risque de fibrome diminue avec le nombre de parité, ce qui qualifie la grossesse de facteur préventif contre les fibromes utérins considère le myome comme une cause d'infertilité (Lumbiganon *et al.*, 1995).

3.3.2. Avortement spontané

La fréquence des avortements spontanés varie dans la littérature de 4% à 18% pour Glavind, ce chiffre est habituellement donné comme risque de fausse couche au cours des grossesses normales, alors que classiquement, les avortements spontanés sont plus fréquents en cas de fibrome associé à la grossesse. Certains cas cliniques sont en faveur d'une augmentation du risque d'avortement tardif (Lopez et Buzelin, 1982).

3.4. Antécédents gynécologiques

L'émergence du myome est étroitement liée à la puberté, aux cas d'infertilité, à la prise de contraceptifs oraux. Les myomes sont souvent associés à une altération de la fertilité, de sorte que la tumeur peut provoquer des anomalies au niveau de la cavité utérine, ce qui empêche le processus d'implantation de l'embryon et augmente ainsi le risque d'infertilité. (Chalal et Demmouche, 2011).

4. Données épidémiologiques des myomes

4.1. Fréquence des myomes

Le myome est la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme pendant l'âge de procréer (Stewart, 2001), de sorte qu'aucune affection à été enregistrée avant la puberté, tandis que l'incidence de l'infection augmente à l'approche de ménopause (Robboy *et al.*, 2000 ; Stewart, 2001) décrivent que 20 à 30 % des femmes après 30 ans présentent des myomes. Cette fréquence augmente avec l'âge, pour atteindre 40 % chez les femmes de plus de 40 ans. Tandis que (Elouardighii et Oummani, 2012), indiquent un pourcentage de 20 à 40% chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Cette fréquence est augmentée chez les femmes noires (Kjerulff *et al.*, 1996 ; Baired *et al.*, 2003). Cependant, (Kramer et Patel, 1994) ont tous les deux rapporté, à travers une étude anatomo-

pathologique d'une centaine des opérations d'hystérectomie consécutivement pour plusieurs malades différentes, que l'indice du myome variait de 33 à 77 %.

En Europe une cohorte de 341 femmes âgées de 30 à 60 ans avec utérus en place, présentant un fibrome détecté par échographie avec une incidence de 21,4% (Marino *et al.*, 2004). Au Etats-Unis ce fut la même chose avec 1364 femmes, suivies de 35 à 50 ans, la présence de fibromes à la ménopause est environ 60 % (Baird *et al.*, 2003).

5. Diagnostic

5.1. Etude clinique (Symptomatologies)

- Les ménorragies sont des symptômes les plus classiques. Il s'agit des règles abondantes et ou prolongées faites de sang rouge et de caillots pouvant durer dix à quinze jours.
- Les métrorragies sont des pertes sanguines d'origine utérine survenant en dehors des périodes des règles normales.
- Les méno-métrorragies sont l'association des deux signes précédents, caractérisée par un retard de quelques semaines suivi d'une période prolongée d'hémorragie.
- Les douleurs pelviennes ne sont pas habituelles, mais quant elles existent, elles sont hypogastriques, sourdes, rarement violentes continues ou discontinues parfois rythmées avec les règles, à type de torsion, brûlure, picotement, irradiant vers les membres inférieures et les lombes.
- Les leucorrhées peuvent être importantes pouvant prendre l'aspect d'une hydorrhée intracavitaire.
- La pyorrhée est rare, et sa présence témoigne le plus souvent l'existence d'un polype sphacélé. Il faut aussi penser à un cancer du corps utérin.
- Une pollakiurie le plus souvent diurne. Une rétention d'urine ou une incontinence urinaire peut être observées.
- La constipation est un signe absolu sans valeur. Des cas de syndrome occlusif et d'hémorroïdes externes peuvent être retrouvés (Lansac et Lecomte, 1994).

5.2 Anatomie pathologique

5.2.1. Etude macroscopique

- La tumeur est dure, d'aspect fasciculé, limitée par une fine pseudo capsule blanche, souvent multiples, de taille et de localisation variées.

- Les fibromes intra muraux : ils se forment dans la couche musculaire de la paroi de l'utérus, représentent près de 70% de l'ensemble des fibromes.
- Les fibromes sous séreux : ceux-ci croissent vers l'extérieur de l'utérus et y sont parfois rattachés par un pédicule. .
- Les fibromes sous-muqueux : ces fibromes occupent de l'espace dans la cavité utérine puisqu'ils se forment tout juste sous la surface de la muqueuse. Avec un taux de 23,95%.

5.2.2. Etude microscopique

- Le fibrome est constitué de cellules musculaires lisses organisées, fusiformes homogènes. Ces dernières sont soutenues par des travées collagène.les mitoses sont rares.
- Des modifications dégénératives peuvent survenir au sein des fibromes comme une fibrose hyaline (60% des cas) ou un œdème (50% des cas).
- Certains fibromes ont été décrits comme mitotiquement actifs ou fibromes cellulaires, cellulaires hémorragiques, fibromes atypique ou bizarres et fibromes épithélioïdes. Ces types de fibromes contiennent soit un taux élevé de cellules, soit des cellules avec un volumineux noyau, ils sont bénins et doivent être distingués des léiomyosarcomes. (Wallach ,1992 ; Christin-maitre et Wirthner, 1999).

5.3. Diagnostic différentiel

- Les saignements anormaux s'expliquent par un polype endométrial, une grossesse, une insuffisance lutéale, ou une pathologie maligne endométriale
- Une masse pelvienne représente certaines tumeurs ovariennes, une grossesse extra-utérine, une adénomyose ou un sarcome utérin.
- Une douleur pelvienne exprime une infection utéro annexielle ou une infection urinaire (Patrick, 2008).

5.4. Examen complémentaire

Après l'examen clinique, l'échographie est l'examen diagnostique de référence. L'échographie doit être réalisée par voie transabdominale et transvaginale.

- Elle valide le diagnostic.
- Elle permet de préciser la situation des fibromes dans le pelvis et dans le myomètre, leur taille, leur nombre et leurs modifications (recherche d'une nécrobiose aseptique de fibrome). Elle permet également de distinguer les fibromes sous-séreux, sous-muqueux et interstitiel.

- Elle élimine une grossesse intra-utérine, un kyste de l'ovaire et une hyperplasie simple.

Pour préciser le développement endocavitaire, la pratique d'une hystérosonographie consiste à remplir la cavité utérine de sérum physiologique à l'aide d'un cathéter dans le but de décoller les deux faces de l'endomètre et de mouler les structures intracavitaires.

6. Evolution et complication

Le fibrome vit au rythme des œstrogènes car c'est une tumeur oestrogénosensible. Il augmente donc fréquemment de volume jusqu'à la ménopause pour régresser ensuite.

En période péri ménopausique, du fait des cycles anovulatoires, il peut se produire des augmentations rapides de volume avec poussées douloureuses oedématocongestives.

(Luton et Sibony, 1998 ; Chiafforino *et al.*, 1999).

Les complications dépendent de la taille et du type de fibrome.

➤ Complications hémorragiques

L'assiduité et la répétition des hémorragies, (qui n'alarment pas toujours les malades) ou leur abondance, peuvent être responsables d'anémie microcytaire hyposidérémique qui contraste avec les rares polyglobulies observées dans certain cas (Ang *et al.*, 2001).

➤ Complications douloureuses

- Par torsion d'un fibrome pédiculé responsable d'un syndrome abdominal aigu ou subaigu. Le fibrome devient douloureux au toucher vaginal.

- Par accouchement cervical d'un fibrome pédiculé, souvent surinfecté, dans un contexte de coliques utérines.

- Par nécrobiose aseptique d'un fibrome en dehors mais surtout au cours de la grossesse : douleurs abdominales plus ou moins diffuses, hyperthermie à 38° ou 39°c (Raherimanana, 1999).

➤ Complications mécaniques

Par compression des organes de voisinage :

- De la vessie, entraînant une pollakiurie ou une rétention d'urine en cas de compression cervico-urétérale.

- Du rectum, aux faux besoins.

- Des nerfs sciatiques et obturateurs, plus rarement des névralgies, sciatiques à la face postérieure de la cuisse, et obturatrice à sa face intérieure ;

- Des uretères évoluant à bas bruit : peuvent être responsables d'uretérohydronéphrose (Towsend *et al.*, 1990).

➤ Transformations

- La dégénérescence sarcomateuse est incertaine. Il s'agit probablement de sarcomes pris à tort pour des fibromes.
- La dégénérescence œdémateuse est beaucoup plus fréquente.
- La calcification par dépôts de sels de calcium sur une zone en général nécrobiosée (Verkauf, 1993).

➤ Complications obstétricales

Au cours de la grossesse, il peut être responsable d'avortement tardif, d'accouchement prématuré, d'insertion basse du placenta et de présentation anormale (Colette, 1994).

7. Fibrome et grossesse

7.1. Effets de la grossesse sur les fibromes

➤ La surveillance de la grossesse en cas de myomes Il n'est pas essentiel, alors qu'il est seulement recommandé l'utilisation d'un test échographique pour diagnostiquer les complications des myomes et évaluer à la fois leur taille, leur nombre et leur localisation pendant la grossesse (Lopes *et al.*, 1999).

- Une augmentation possible de la taille au cours du premier trimestre de la grossesse, mais la plupart d'entre eux restant stables et diminuent même pendant la grossesse (les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse), en particulier les gros myomes. (Bukulmez, 2006).
- Une augmentation de la taille d'un fibrome conduit au développement d'une masse pelvienne dans l'abdomen, comprenant ainsi les organes voisins, comme la vessie les uretères, le rectum, le sigmoïde, les veines pelviennes et les nerfs de la face interne de la cuisse (Fernandez *et al.*, 2002).
- Une évolution vers la nécrobiose aseptique (Lopes *et al.*, 1999).
- Une torsion d'un myome sous-séreux pédiculé caractérisé par des douleurs abdominales sévères et brutales (Althuser, 2006).

7.2. Influence des fibromes sur l'évolution de la grossesse

Les fibromes peuvent avoir des effets négatifs sur le développement fœtal et des complications avant la naissance.

- **Fausses couches spontanées précoces** à cause de la grande taille de myome qui déforme la cavité utérine (Ouyang *et al.*, 2006).

- **Menace et accouchements prématurés (MAP) :** Si les myomes sont multiples ou si le placenta est réalisé à proximité ou même en face du fibrome (Ouyang *et al.*, 2006).
- **Retard de croissance intra-utérine (RCIU) :** Les myomes sous-muqueux ou intramuraux pourraient être responsables de troubles de la placentation, qui augmenterait le risque de RCIU (Rayburn, 2006).
- **Anomalies de la présentation** sont due à un défaut d'accommodation de la présentation et d'ampliation du segment inférieur, qui peuvent être gênés par les myomes cervicaux, isthmiques ou encore volumineux déformant la cavité utérine. (Chauveaud *et al.*, 2004 ; Ouyang *et al.*, 2006).
- **Dystocie mécanique** est due à des fibromes isthmiques ou cervicaux, gênant ainsi l'accommodation de la tête fœtale, avec une présentation défléchie par exemple. Il est capable de voir des myomes initialement bas inséré et faisant potentiellement obstacle à la présentation, s'ascensionner du fait du développement du segment inférieur (Chauveaud *et al.*, 2004).

8. Fibrome et infertilité

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont mis en évidence la relation entre l'existence de fibromes et la survenue d'une infertilité. Cette association n'est peut-être simplement que le reflet de la plus grande fréquence des fibromes chez les femmes en âge de procréer et de l'âge plus tardif des femmes lors de la première conception. Les fibromes ont été rapportés chez 25 à 30 % des femmes infertiles et seraient responsables à eux seuls de 2 à 3 % des cas de stérilité quand aucune autre cause n'a été retrouvée (Bassot et Graesslin, 2008 ; Fauconnier *et al.*, 2004)

Différents mécanismes peuvent expliquer cette relation entre myome et infertilité (Bassot et Graesslin, 2008 ; Cohen et Dechaud, 2008) :

- Le développement anormal de l'endomètre en rapport avec une inflammation ou une altération de la vascularisation, et pouvant être responsable de l'échec de nidation.
- La modification quantitative et qualitative des contractions utérines physiologiques
- Les compressions des ostias tubaires.
- L'altération du transport des gamètes ou de l'embryon dans le tractus génital et distorsion de la cavité utérine.
- La diminution de la production de certains facteurs de croissance, perturbant l'implantation embryonnaire.

- La responsabilité d'un fibrome dans une infertilité ne sera admise qu'après un bilan complet de stérilité.

La taille, la localisation et le nombre de fibromes jouent un rôle dans l'association fibrome et infertilité. Dans le cadre de l'AMP, il semble que la présence de fibrome sous-muqueux ou interstitielle entraîne une réduction du taux de grossesse. La prise en charge de ces fibromes afin de permettre une amélioration des résultats de l'AMP en absence de facteur d'infertilité associé, paraît dans ce cas légitime (CNGOF, 1999).

Il n'existe probablement pas de bénéfice pour effectuer une myomectomie avant une FIV afin d'améliorer les résultats, quand le myome est sous-séreux et/ou interstitiel et ne déformant pas la cavité utérine (Bassot et Graesslin, 2008). Cependant, en cas de myome sous-muqueux ou interstitiel déformant la cavité utérine, la chirurgie est justifiée, mais n'est pas sans risques : hémorragie pouvant aller jusqu'à l'hystérectomie, adhérences post-opératoires notamment au niveau des annexes et pouvant être responsable d'infertilité par la suite, ou encore rupture utérine lors d'une grossesse ultérieure (Bassot et Graesslin, 2008).

Il faut tout de même retenir que les femmes ayant bénéficié d'une myomectomie avant AMP ont deux fois plus de chance de débiter une grossesse que les femmes qui n'en bénéficient pas (Bassot et Graesslin, 2008).

9. Aspects thérapeutique du fibrome

Le choix des moyens thérapeutiques s'impose. Ce choix est fonction de l'âge de la patiente, des lésions et du désir de la femme de garder ses activités génitales que sont les menstruations et la fécondité. Les moyens thérapeutiques sont de 3 ordres.

9.1. Abstention thérapeutique

L'abstention thérapeutique doit être adaptée en cas de fibrome petit, muet, découvert à l'occasion d'un examen systématique. Chez la femme en ménopause, le fibrome ne peut pas évoluer s'il n'est pas volumineux, d'où la nécessité d'une abstention et d'une surveillance clinique et échographique.

9.2. Traitement médical

Aucun traitement médical actuellement validé n'est capable de faire disparaître les myomes, il en découle de ce fait :

- en cas de myome asymptomatique, il n'y a pas lieu d'envisager un traitement médical.

- en cas de myome symptomatique le traitement médical a pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés au myome sauf pour les myomes sous-muqueux symptomatiques qui relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical. Les médicaments essentiels sont des progestatifs, des anti-fibrinolytiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des agonistes de la GnRH, des antagonistes de la GnRH, de danazol, et des anti-aromatases (Rackow et Arici, 2006 ; Fernandez *et al.*, 2011).

9.3. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical des fibromes est indiqué essentiellement chez les femmes ne désirant plus avoir un enfant ; présentant des symptômes de moyenne à forte gravité (saignement abondant, compression, volume important des fibromes, augmentation rapide de la taille des fibromes etc....) ou après échec du traitement médical.

- Myomectomie est l'ablation chirurgicale des fibromes (Benchimol, 2014).
- Hystérectomie est un traitement radical et définitif. L'hystérectomie est réservée aux femmes ne désirant plus de grossesse et présentant des symptômes majeurs (hémorragie, douleur, compression etc...). Elle peut être associée à l'ablation des ovaires en cas de pathologie ovarienne associée (kystes, endométriose etc.). Les fibromes utérins constituent la première cause d'hystérectomie en France (Benchimol, 2014).

IV. Génétique de l'infertilité

La connaissance de relation génotype-phénotype représente une étape importante dans la prévention, le diagnostic et le traitement de l'infertilité. Au cours des dernières années, l'attention s'est concentrée sur les études physiologiques et physiopathologiques du SRA de l'appareil reproducteur humain. De plus en plus de preuves ont montré que le SRA est impliqué dans les problèmes de fertilité observés dans certaines populations. De plus, des altérations dans l'expression de l'enzyme 1 convertissant l'angiotensine (ECA1), de l'enzyme 2 convertissant l'angiotensine (ECA2) et l'enzyme 3 convertissant l'angiotensine (ECA3) pourraient être l'un des mécanismes les plus importants sous-jacents à l'infertilité féminine (Pan *et al.*, 2013).

1. Système rénine-angiotensine (SRA)

Le SRA joue un rôle prépondérant dans l'homéostasie sanguine et le contrôle des fonctions cardiovasculaires de l'organisme. Des composants classiques du SRA sont identifiés dans le système reproducteur, notamment dans les ovocytes, les cellules granulaires, les spermatozoïdes et les

cellules de Leydig (Pan *et al.*, 2013). De plus, les voies SRA locales, impliquées dans les événements de reproduction, sont également élucidées (Figure 6) (Pan *et al.*, 2013).

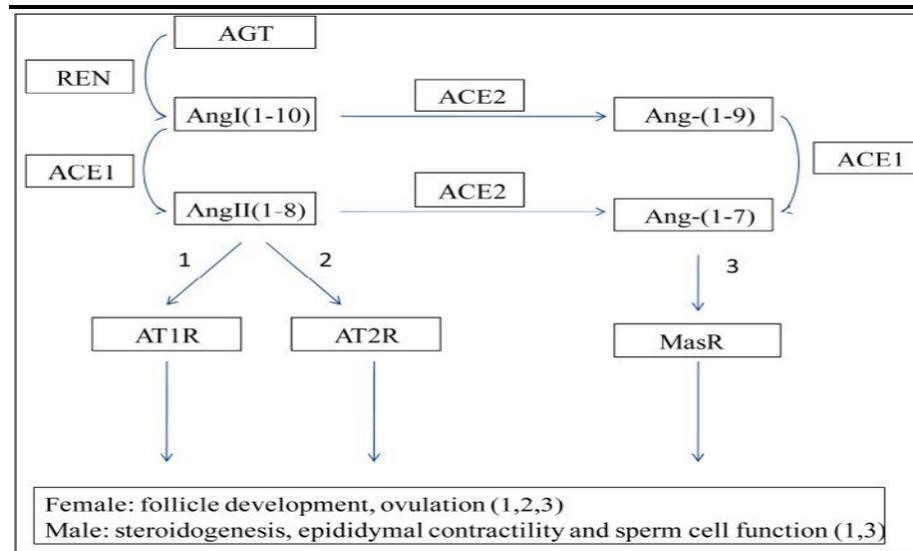


Figure 6 : Schéma du système local rénine-angiotensine (RAS) (Pan *et al.*, 2013)

2. Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

2.1. Structure de l'ECA

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (Coates, 2003). L'ECA présente une structure protéique comportant quatre domaines distincts (Figure 7) : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (Laraqui, 2006).

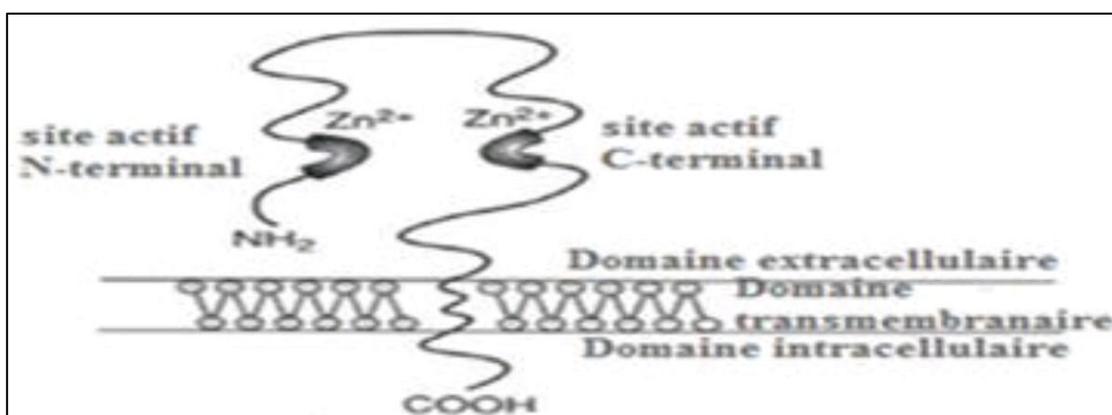


Figure 7 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Dzau *et al.*, 2001).

2.2. Fonction de l'ECA

La fonction majeure de l'ECA est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. Son activité enzymatique est dépendante de la présence d'anions. La présence de l'atome de zinc et du chlore qui, modifiant la conformation allostérique du site actif, lui donne sa spécificité pour les substrats dipeptidiques (Laraqui, 2006). L'ECA joue un double rôle : elle transforme l'angiotensine I (AngI) en angiotensine II (AngII), et elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : substance P, enképhalines, la LH-RH. Un taux élevé d'ECA dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'AngII et la dégradation de la bradykinine (Baudin, 2005).

2.3. Gène de l'ECA

Le gène de l'ECA est localisé sur le bras long du chromosome 17 en position 17q23.3, mesurant 21Kb et constitué de 26 exons et 25 introns (Figure 8). La longueur des exons varie de 88 paires de bases (pb) (exon 16) à 481 pb (exon 26) et celle des introns de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrite mature, ayant une taille de 4,3 Kb et est traduit en un peptide de 1340 AA (Lian *et al.*, 2015).

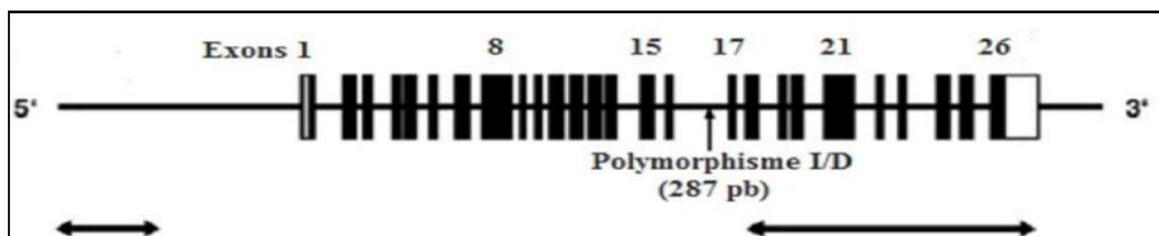


Figure 8: Structure du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
(Tchelougou, 2013)

Le gène code pour deux isoformes de l'ECA : une forme somatique (ECAs), avec une masse moléculaire de 170 kDa, qui est exprimée dans les tissus somatiques, et une forme testiculaire (ECA_t) également appelée forme germinale (ECA_g), avec une masse moléculaire plus faible de 100 kDa, exprimés dans des cellules germinales dans les testicules (Pan *et al.*, 2013). La transcription des deux types d'ECA est régulée par des promoteurs génétiques spécifiques et distincts, localisés sur le même gène. Elle donne lieu à une ECA somatique en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire, utilisant les exons 13 à 26 qui est requise pour la fertilité masculine (Pan *et al.*, 2013). L'ECA somatique constitue l'iso-enzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires (cellules endothéliales vasculaires,

cellules épithéliales rénales, testiculaires de Leydig), soit soluble et en libre circulation dans le plasma (Pan *et al.*, 2013).

2.4. Polymorphisme génétique de l'ECA

Selon le Centre National pour les Informations Biotechnologiques (NCBI), il a été répertorié plus de 160 polymorphismes génétiques de ce gène, dont la plupart sont des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs : *single nucleotide polymorphisms*). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions de codage, 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens (Pan *et al.*, 2013).

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme I/D d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence *Alu*, au sein de l'intron 16 du gène. Ce polymorphisme expliquerait entre 30 et 40 % de la variabilité de la concentration plasmatique de l'ACE (Pan *et al.*, 2013).

La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190 pb reflète l'existence de deux allèles : I de 490 pb et D de 190pb et définit le polymorphisme du gène *ECA* I/D. Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Laraqui, 2006). Les mutations responsables de ce polymorphisme n'ont pas encore été identifiées, mais les hypothèses actuelles prétendent que ces mutations se trouveraient dans une partie de l'exon 18, dans la région 3' UTR, par contre, d'autres auteurs incriminent d'autres variantes comme étant responsables de ce polymorphisme (zones en flèches doubles sens dans la figure 9) (Tchelougou, 2013).

2.5. Expression des ECA dans les ovaires

- **ECA1** : est principalement exprimé dans les gros follicules des ovaires. Il est distribué à la surface des ovocytes folliculaires et dans la zone pellucide, ce qui indique sa régulation pendant le développement folliculaire et la maturation de l'ovocyte (Pan *et al.*, 2013). L'AngII, qui se trouve principalement dans les cellules de la granulosa, est également impliqué dans le développement de l'atrésie par l'induction locale d'une augmentation du rapport entre le liquide folliculaire et l'androgène à l'oestrogène (Pan *et al.*, 2013).

Les faits susmentionnés impliquent que l'ECA1 a une influence indirecte sur le développement des follicules et de l'ovulation induit par l'AngII. Un autre mécanisme potentiel d'implication de l'ECA1 dans la fertilité féminine est l'accroissement du stress oxydatif. Il est rapporté que l'AngII favorise le stress oxydatif et exerce un effet pro-

inflammatoire par l'activation d'AT1R. Ainsi, une augmentation des niveaux d'ECA1, qui produisent une AngII excessive, pourrait nuire à la capacité de reproduction en raison d'une augmentation du stress oxydatif (Pan *et al.*, 2013).

- **ECA2** est présent dans les ovaires. Les peptides Ang- (1-7), produits par ECA2, sont également situés dans plusieurs compartiments ovariens et peuvent être quantifiés dans le liquide folliculaire. Les gonadotrophines induisent des modifications de l'expression ovarienne des récepteurs ECA 2, Ang- (1-7) et du récepteur Mas, ce qui implique que l'ECA2 participe à la physiologie ovarienne sous la médiation d'Ang (1-7) (Pereira *et al.*, 2009). De plus, en plus d'Ang II, Ang- (1-7) est devenu un facteur clé dans le contrôle de la déviation du follicule (Ferreira *et al.*, 2011).

Ang- (1-7) et Mas, présents dans les cellules théca-interstitielles, sont capables de stimuler la stéroïdogénèse ovarienne et donc de moduler les fonctions physiologiques de l'ovaire, telles que le développement folliculaire, la stéroïdogénèse, la maturation de l'ovocyte, l'ovulation et l'atréisie (Pan *et al.*, 2013). L'axe ECA2/Ang (1-7)/Mas a récemment été vérifié pour favoriser la reprise méiotique, qui est fortement régulée par l'hormone lutéinisante, vraisemblablement comme intermédiaire gonadotrophine (Pan *et al.*, 2013).

2.6. Lien entre le polymorphisme de l'ECA et l'infertilité

Chez les femmes, le SOPK est un trouble de l'ovulation qui provoque une altération de la fécondité. Les études génétiques démontrent en outre que les polymorphismes chez *ECA1* sont liés aux facteurs de risque du SOPK (Pan *et al.*, 2013). Jia et son équipe ont proposé que les polymorphismes I/D d'*ECA1* soient associés à un risque accru de SOPK (Jia *et al.*, 2012). L'allèle D, présent chez environ 55% de la population, est associé à une augmentation de l'activité de l'ECA1. Une étude a également suggéré que le génotype *ECA1* DD est lié à une augmentation de la résistance à l'insuline (RI) chez les femmes atteintes de SOPK (Pan *et al.*, 2013). En outre, le SOPK est une maladie commune et complexe présentant des caractéristiques communes d'hyperinsulinémie et de RI. Outre son effet sur l'obésité et le diabète, une signalisation anormale de l'insuline a également été associée à des issues défavorables de la grossesse, car elle affecte l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique de la femme (Pan *et al.*, 2013).

Méthodologie

I. Population d'étude

1. Recrutement des patientes

Cette étude comporte 15 patientes âgées entre 28 et 42 ans consultées au niveau de l'Établissement Public Hospitalier (EHP) mère-enfant de Sidi-Mabrouk, service de gynécologie obstétrique et d'assistance médicale à la procréation, Constantine. Leurs ADN constituent un pool stocké au sein du laboratoire de biologie et génétique moléculaire.

La sélection de ces femmes a été faite en respectant des critères bien définis.

1.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- les femmes qui présentent une infertilité primaire ou secondaire ou primo secondaire.
- les femmes infertiles sont atteintes d'un fibrome utérin.
- les femmes qui possèdent des données médicales complètes (interrogatoire, bilans biologique de l'infertilité, résultat d'exploration radiologique... etc).

1.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude :

- les femmes qui n'ont pas un fibrome utérin.
- les femmes dont les données hormonales et cliniques sont insuffisantes ou incomplètes.

2. Recrutement des témoins

Les témoins sont recrutés à partir d'une population constantinoise saine, qui n'ont pas des antécédents personnels d'infertilité. Nous avons recruté 16 témoins, leurs âges s'échelonnent de 21 à 52 ans.

3. Collecte des données

L'enquête est la méthodologie la plus utilisée pour se documenter sur certaines données sociodémographiques, ainsi pour évoluer le diagnostic de la maladie, à l'aide d'un fichier Excel qui comprend toutes les informations générales, médicales, les circonstances de diagnostics ainsi que le bilan biologique et l'état clinique.

Les femmes saines ont réalisé des prélèvements sanguins dans deux tubes d'EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique) pour chaque femme, après avoir reçu des explications sur les procédures et les objectifs de l'étude, et ont signé un consentement éclairé (Annexe XI).

4. Méthodes expérimentales

4.1 Etude moléculaire

Notre étude moléculaire se déroule dans deux étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivie d'une PCR directe (*polymerasechainreaction*) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire de l'université des frères Mentouri, Constantine 1.

4.1.1 Extraction de l'ADN génomique

L'information génétique est portée par l'ADN contenue dans les leucocytes (Prélèvement sanguin) ou dans d'autres prélèvements comme les biopsies.

➤ Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin est réalisé dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans des tubes vacutainers contenant de l'EDTA comme anticoagulant et portant des étiquettes avec les noms et prénoms ainsi que le numéro du prélèvement.

L'EDTA est un cofacteur qui se lie avec des cations bivalents (Mg^{++} , Ca^{++}) nécessaires au fonctionnement des ADNase. Il limite la dégradation de l'ADN. De cette manière, il inhibe les nucléases conduisant à la rupture de la paroi et de la membrane cellulaire.

Au total, 5-10 ml ont été prélevés pour chaque femme et le sang est conservé ensuite dans un réfrigérateur à $+4^{\circ}C$ pendant une semaine au maximum. Le lancement de l'extraction de l'ADN est fait immédiatement ou dans les premiers jours qui suivent le prélèvement si les conditions ne le permettent pas.

➤ Principe de l'extraction d'ADN

L'extraction d'ADN débute par l'isolement des leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges, puis ces leucocytes sont traités par un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS), qui a une action lytique sur les membranes cellulaires, il possède un effet inhibiteur sur les nucléases et dénature les protéines par dégradation de leur structure tertiaire, ainsi qu'une protéinase K qui dénature aussi et dégrade les protéines. L'ADN nucléaire sera libéré, les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. Le surnageant récupéré est traité par de l'éthanol absolu, une pelote d'ADN est formée et récupérée puis rincée 2 fois dans l'éthanol, par la suite l'ADN est solubilisé en phase aqueuse.

4.2 Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA

Le polymorphisme étudié du gène de l'ECA est une Délétion (D) ou une Insertion (I) d'un fragment de 287 paires de base dans l'intron numéro 16 du gène de l'ECA. La détermination du génotype est effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

4.2.1 Amplification par la PCR

La PCR est une méthode de la biologie moléculaire, il s'agit d'une technique d'amplification d'ADN *in vitro*. Son principe repose sur la synthèse de plusieurs copies d'une séquence d'ADN spécifique.

Chaque cycle de PCR est constitué de trois étapes

- **Une dénaturation** de l'ADN
- **Une hybridation** des amorces aux extrémités de la séquence recherchée.
- **Une élongation** grâce à l'action d'une ADN polymérase (Taq polymérase).

Ce cycle est répété de 30 à 40 fois pour obtenir de multiples copies de la séquence d'ADN cible.

a. Préparation du milieu réactionnel de la PCR

La préparation d'un milieu réactionnel de PCR ou un mix de PCR se termine par obtention d'un volume final de 10 µl. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates (dntp 2 mM), une enzyme d'amplification *in vitro* (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (Tableau 3).

Les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués (dNTP ; amorces) selon la formule suivante: $C1 \times V1 = C2 \times V2$

Après la préparation du mix de la PCR (Tableau 3) selon le nombre d'échantillons, nous avons pris 9 µl de ce mélange avec 1 µl d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet à fin d'obtenir un volume finale de 10 ul.

Les composants du milieu réactionnel et les quantités sont mentionnés dans le tableau ci-dessous

Tableau 2 : Quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la PCR.

Mix de PCR	Quantité en μ l
Tampon 10X	1 μ l
MgCl ₂ (1.5 mM)	0,3 μ l
Dntp(2 mM)	1,6 μ l
ECA 1R (20 pmol/l)	1 μ l
ECA 1F (20 pmol/l)	1 μ l
Taq polymérase (5U/ μ l) Biomatik	0,08 μ l
Eau distillée	4,02 μ l
ADN	1 μ l

Les séquences des amorces utilisées pour l'amplification du polymorphisme de l'ECA sont mentionnées dans le tableau suivant (tableau 4).

Tableau 3: Amorces utilisées pour l'amplification du gène ECA

Sens des amorces	Séquence nucléotidique
ECA 1R (Sens)	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'
ECA 1F (anti sens)	5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3'

b. Déroulement des cycles de la PCR

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur et les conditions d'amplification étaient comme suite :

- Une dénaturation initiale à 95°C pendant 5 minutes, suivie de 37 cycles de PCR,
- Une dénaturation à 95°C pendant 30 secondes.
- Une hybridation à 57°C pendant 30 secondes.
- Une élongation à 72°C pendant 30 secondes.
- Enfin une élongation finale à 72°C pendant 4 minutes.

c. Préparation du gel d'agarose à 2%

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2%. Le gel est préparé en mélangeant 2g d'agarose et 100 ml du TBE (Annexe XII) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium) qui est un agent intercalant qui sert à émettre une fluorescence pendant le contrôle de la PCR. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où on a placé un peigne. On laisse le gel se polymériser à l'air libre.

d. Contrôle des produits de la PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2%. Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl de produit d'amplification. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc : témoin), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Le dépôt se fait du côté cathode (-), et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 minutes. Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

5. Etude statistique

Les calculs statistiques de toutes les données recueillies ainsi que de tous les paramètres considérés ont été obtenus par le logiciel Microsoft Office EXCEL 2007 et par le logiciel Epi info version 6.0.

➤ Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence croisé 2×2 (Tableau 5).

Le calcul de l'odds ratio se fait par la formule suivante :

$$\text{OR} = a \times d / b \times c$$

Tableau 4 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.

	Patients	Contrôles	Total
Présence du facteur présumé de risque de maladie (exposés)	a	b	a+b
Absence du facteur présumé de risque de maladie (non exposés)	c	d	C+d
Total	a+c	b+d	A+b+c+d

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5%). Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte de la population.

➤ ***P-value***

Pour tous les calculs, deux groupes de valeurs ont été considérés comme significativement différents si $p < 0,05$.

Résultats et discussions

I. Paramètres cliniques et sociodémographiques

1. Age des patientes

La moyenne d'âge de nos patientes est de $33 \pm 5,77$ avec des extrêmes allant de 25 à 44 ans. La répartition par tranche d'âge révèle que la tranche d'âge la plus représentée est celle de 25 à 30 ans (Figure 9).

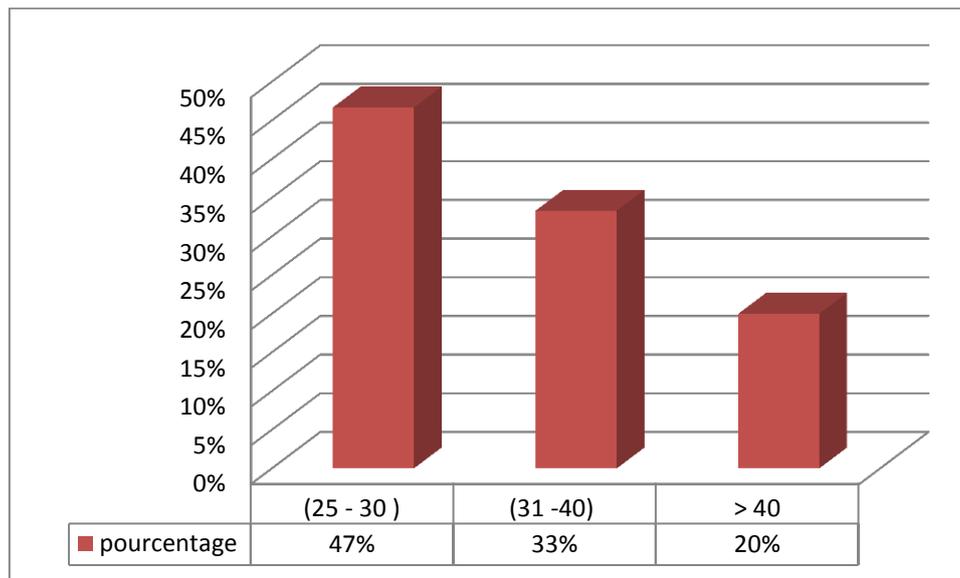


Figure 9 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge.

Nos résultats sont différents à l'étude de Brzakowskia *et al*, (2009) qui a montré que les taux de fertilité sont diminués de 50% chez les femmes de 35 ans et de 75% à l'âge de 42 ans (25% de grossesse après deux ans d'essais avec 50% d'avortement spontané à cet âge) or les femmes qui ont tendance à retarder leur maternité ce qui explique l'augmentation du nombre de femmes de plus de 35 ans venant consulter pour infertilité.

Ainsi que l'étude faite par Sudha et Reddy, (2014) qui a montré que la chute de la fertilité s'aggrave plus nettement à partir de 35 ans.

Concernant l'atteinte de ces patientes infertiles avec le fibrome utérin, notre étude est complètement en désaccord avec des études qui disent que l'incidence des myomes augmente en fonction de l'âge (à partir de 40 ans) jusqu'à l'âge de la ménopause, date à la quelle ils régressent et disparaissent souvent. Ces études sont celles de Magassouba en 2008 à Mali, Chalal, (2013) à Sidi Bel Abbes et celle de Messaoudi en 2014 à Tlemcen.

Les fibromes sous muqueux sont plus corrélés à l'âge de la patiente et se rencontre plus fréquemment après 35 ans (Gervaise *et al.*, 2009).

2. Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de mass corporelle (IMC) est calculé selon la formule suivante :

$IMC = \text{poids en kilos (Kg)} / \text{taille au carré (m}^2\text{)}$. Cet indice est exprimé en Kg /m².

Selon l'OMS :

- la valeur normale de l'IMC est comprise entre 18,5 et 25.
- un IMC inférieur à 18,5 est un signe de dénutrition.
- un IMC entre 25 et 30 définit le surpoids.
- l'obésité est définie par un IMC supérieur à 30.

Dans notre échantillon, nous avons trouvé que 40% de nos patientes avec une valeur normale d'IMC, alors que 33% des patientes ayant un surpoids et 27% de nos patientes avec une obésité (Figure 10).

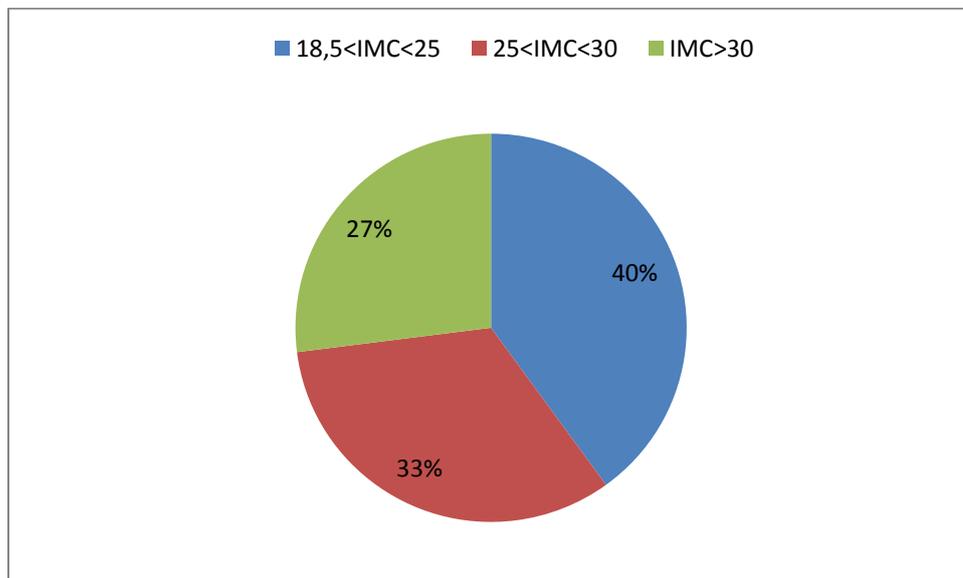


Figure 10 : Répartition des patientes selon l'IMC

Selon des études épidémiologiques prises comme référence, tous les auteurs n'ont pas exactement les mêmes normes de références (Pesant *et al.*, 2010). L'obésité peut affecter la fertilité en causant un déséquilibre hormonal et une dysovulation, en particulier chez les nullipares. (Gribi *et al.*, 2017).

Cependant, le surpoids ou l'obésité ne signifient pas invariablement l'infertilité, mais il est clair qu'ils accroissent le risque d'infertilité. Chez la femme obèse, les perturbations du cycle sont fréquentes et s'accompagnent d'une dysovulation. Un IMC supérieur à 27 Kg/m² multiplie par trois le risque d'infertilité par absence d'ovulation (infertilité anovulatoires). Le surpoids contribue à une augmentation des troubles de l'ovulation et peut-être aussi des risques de fausses couches. La plupart des complications materno-fœtales sont multipliées par 2 à 5 en cas d'obésité (IMC supérieur à 30).

Or, plus de 90% des femmes obèses peuvent obtenir une amélioration de leur cycle, voire des grossesses spontanées, par une prise en charge diététique et d'exercices physiques (Leone, 2018).

L'indice de masse corporelle peut également être un facteur favorisant le fibrome utérin quand il est entre 25 et 29 ou supérieur à 30, c'est le cas de l'obésité (Lumbiganon *et al.*, 1995).

3. Groupe sanguin

La répartition de nos patientes selon le groupe sanguin, montre que le groupe A et le groupe B sont les principaux groupes sanguins retrouvés chez nos enquêtées, avec des taux respectivement de 47% et 40%. Le reste de la population possède le groupe O avec un taux relativement faible (13%). Le groupe AB est absent dans notre échantillon (0%) pour toute la population (Figure 11).

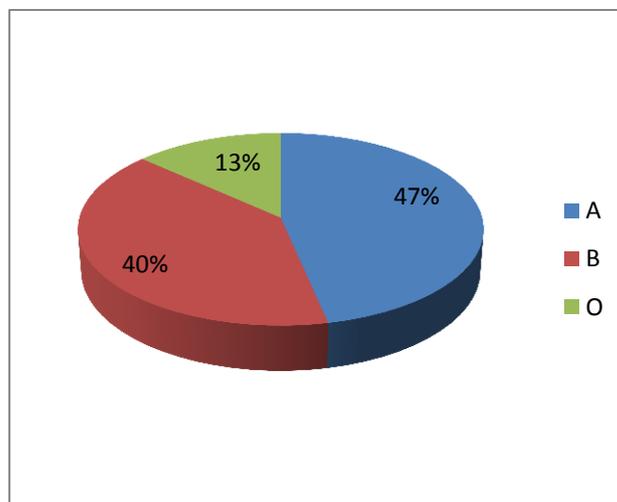


Figure 11: Répartition des patientes selon le groupe sanguin.

Notre étude est quasiment différente d'une étude américaine qui a été publiée par les chercheurs de l'université de Yale et d'Albert Einstein collège de médecine, à New York, après avoir examiné le groupe sanguin de 560 femmes infertiles, d'une moyenne d'âge de 35 ans (Pal, 2020).

Les femmes du groupe sanguin de type O peuvent avoir des difficultés à avoir un enfant, car elles ont moins d'ovule, alors que celles du groupe A semblerait plus fertiles. Les chercheurs ont trouvé des taux de FSH supérieur à 10, donc les femmes auront plus de difficulté à avoir un enfant. En effet, un taux supérieur à 10 indique la réserve ovarienne est en diminution, ce qui signifie moins d'ovule, et de moins bonne qualité. Cette étude montre que les femmes qui ont un groupe sanguin O sont les plus susceptibles d'avoir un taux de FSH supérieur à 10 que celle qui ont d'autres groupes sanguin. Les femmes de groupe sanguin A sont beaucoup moins susceptibles que celle de groupe O d'avoir un taux de FSH supérieur à 10 (Pal, 2020).

Jusqu'à aujourd'hui aucune étude ou recherche n'a été faite sur le fibrome et le groupe sanguin.

4. Origine géographique

Les patientes qui ont été incluses dans cette étude proviennent de six villes provenant de l'est Algérien (Constantine, Oum El bouaghi, Bordj Bou Arrerij, Khenchla, El oued, Skikda).

Ville	Effectifs (n)
Constantine	8
Oum El Bouaghi	3
Borj Bou Arrerij	1
Skikda	1
Khenchla	1
El Oued	1

Tableau 5: Répartition des patientes selon les villes d'Algérie.

Selon cette répartition (Tableau 5), nous avons observé que la majorité des patientes résident à Constantine. Ce la est du au fait que le recrutement des patientes a été fait uniquement au niveau de l'établissement public hospitalier (HEP) mère-enfant de Sidi Mabrouk, Constantine.

Selon notre enquête, nous avons trouvé que 73% de nos patientes sont d'origine urbaine (Figure 12).

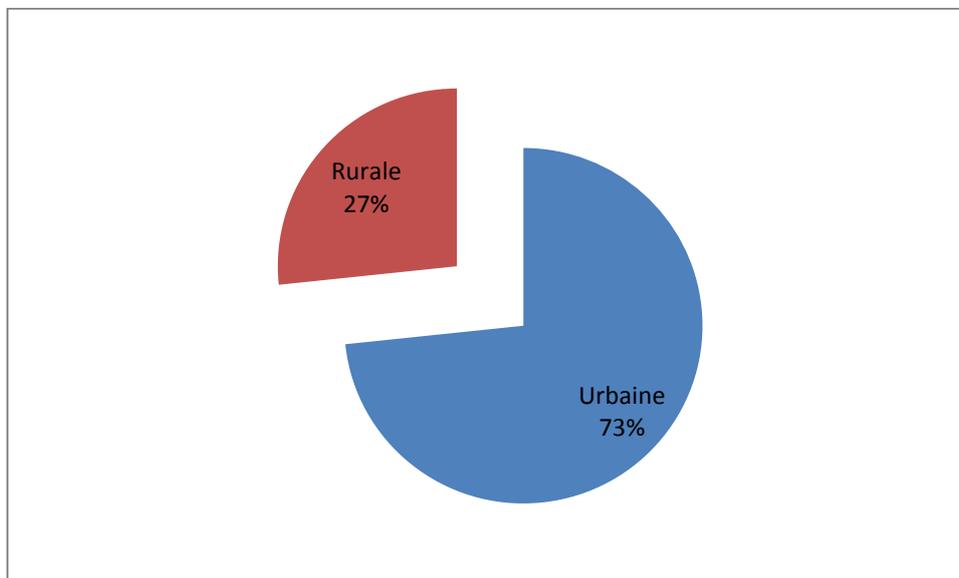


Figure 12: Répartition des patientes selon l'origine urbaine ou rurale

Dans une étude qui a été faite sur la population française, la plupart des femmes infertiles sont d'origine urbaine (68,32%) ce qui se rapproche des résultats obtenus (Pointeaux, 2020). Selon cette

dernière étude, l'influence des grandes villes semble jouer un rôle important, elle représente une alerte sur une possibilité de colinéarité entre l'urbanisation et l'infertilité (Pointeaux, 2020).

5. Type d'infertilité

Sur l'ensemble de notre population, 60% de femmes ont une infertilité primaire, 40% souffre d'une infertilité primo-secondaire tandis que aucune patiente ne présente une infertilité secondaire (Figure 13).

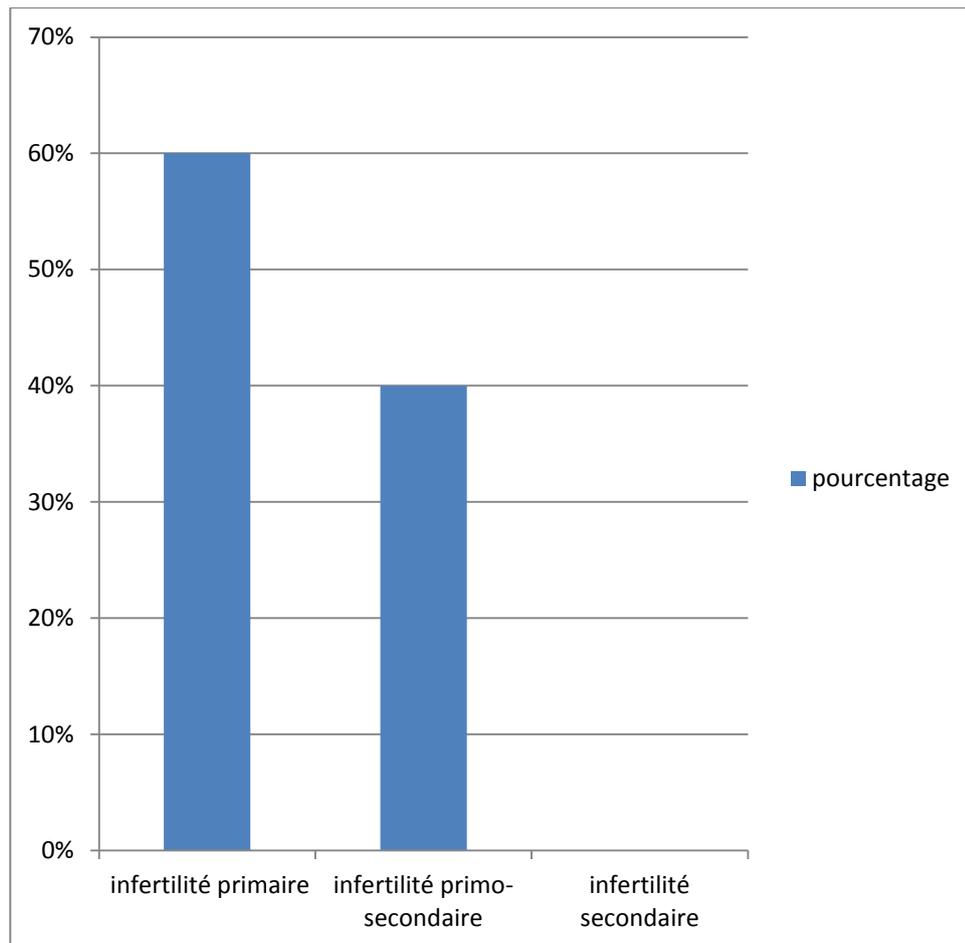


Figure 13: Répartition des patientes selon le type d'infertilité

Les résultats obtenus sont en désaccord avec ceux de Al-Mahmood et Al -Ajeely, (2020), qui est dans une étude sur 150 patientes ont obtenus 86 patientes (57%) présentant une infertilité primaire contre 64 patientes (53,3%) avec une infertilité secondaire. De plus d'autres auteurs ont rapporté des résultats qui s'approchent de ces derniers en Egypte (Mukhtar *et al.*, 2006) et à Baghdâd (Eloa *et al.*, 2015).

Selon une étude faite à Oran qui porte sur l'impacte du fibrome sur l'infertilité, un échantillon de 100 femmes infertiles et qui souffraient d'un fibrome utérin a révélé que 60% de ces patientes avaient une infertilité secondaire, alors que 40% parmi elles avaient une infertilité primaire (Mai, 2016).

6. Durée de l'infertilité

La durée de l'infertilité est représentée par le temps d'exposition à des rapports sexuels réguliers sans contraception et sans obtention de grossesse, parmi les 15 patientes de notre échantillon 33% ont une durée moine de 5 ans, 53,33% ont une durée de 5 à 9 ans et une durée de plus de 9 ans représentant celles avec 13,33% (Figure 14).

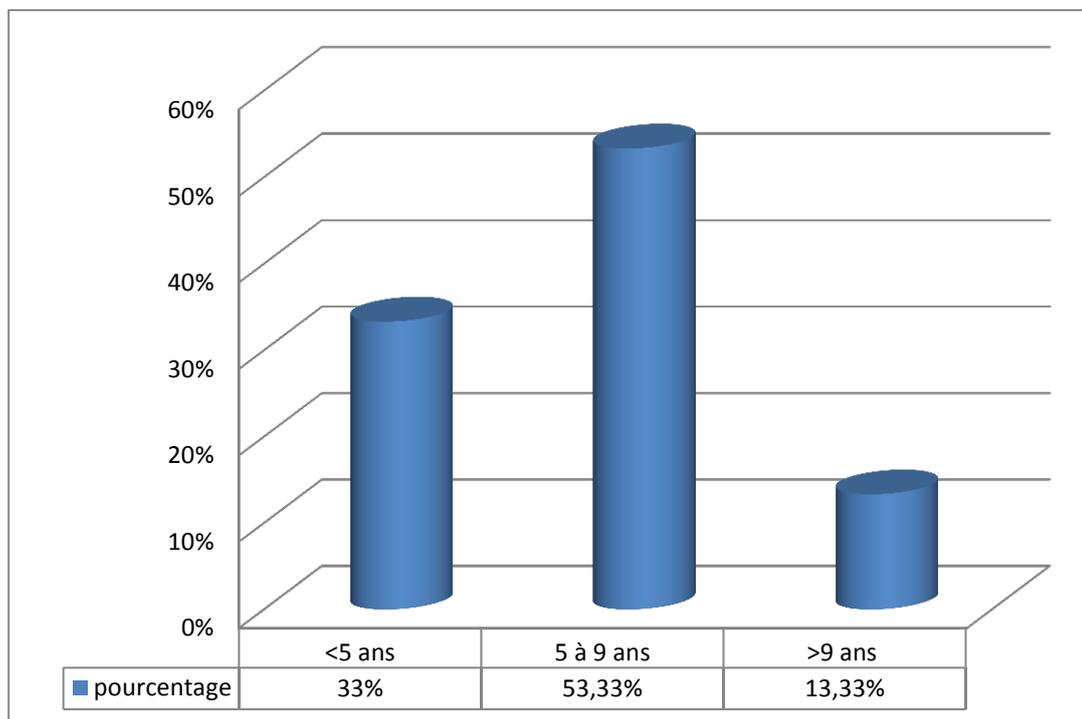


Figure 14: Répartition des patientes selon la durée de l'infertilité

En comparant nos données avec celles de la littérature, la durée de l'infertilité varie selon la population d'étude. Leridon a indiqué dans ses recherches des durées d'infertilité allant de 2 à 5 ans (Leridon, 2017). Alors qu'Abregel a montré que la durée de l'infertilité varie entre 3 à 11 ans (Abregel *et al.*, 2014).

L'allongement de la durée de l'infertilité est un facteur de mauvais pronostic pour la majorité des auteurs (Rozzé et Mazuy, 2012 ; Charton, 2014).

Jusqu'à aujourd'hui aucune étude ou recherche a été faite ou a révélé la relation entre le fibrome et la durée de l'infertilité.

7. Age de la puberté

L'âge moyen de puberté chez les patientes est de 12,8 ans avec des extrêmes de 11 à 16 ans, leur date de survenue est considérée comme physiologique.

Nous notons que chez la majorité des patientes (60%) l'âge de puberté se situe entre 11 à 13 ans (Figure 15).

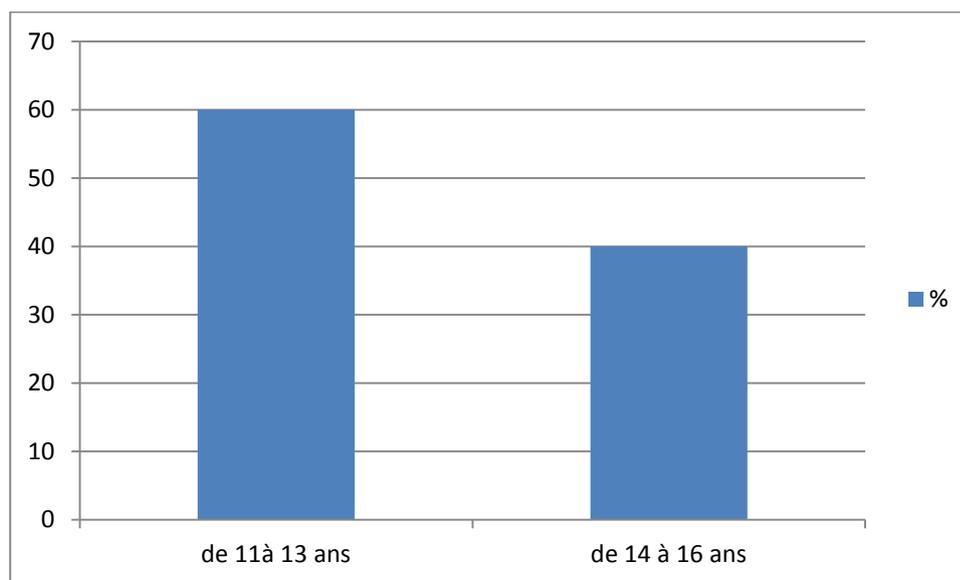


Figure 15: Répartition des patientes selon l'âge de puberté

En Europe, l'âge des premières règles est en moyenne à 12 ans en Italie, 12,6 ans en France et 13,5 ans en Allemagne (Parent *et al.*, 2003).

Une diminution particulièrement importante de l'âge des premières règles est observée dans la plupart des pays occidentaux. Cependant, la variabilité interindividuelle peut atteindre 4 à 5 ans et dépend de facteurs génétique et environnementaux et probablement des interactions entre ces deux types de facteurs (Inserm, 2007).

Les fibromes sont fréquents chez les personnes qui ont leurs premières règles à un âge précoce (Faerstein *et al.*, 2001).

8. Régularité du cycle menstruel et la durée des menstruations

Parmi les 15 patientes, cinq présentent un cycle régulier d'une fréquence de 33,33%, et trois présentant une durée de deux à 30 jours et deux ont une durée de plus de 30 jours, ainsi que deux

autres possédant un trouble du cycle, tous avec une fréquence égale à 13,33. Or il y a un cas où son cycle est de trois à quatre jours .

La durée moyenne d'un cycle menstruel soit estimée à 28 jours (Thibault et Levasseur, 2001). Elle peut être différente d'une femme à l'autre, de manière générale on considère un cycle normal et régulier si sa durée s'étend de 21 à 35 jours : il est court entre 21 jours et 25 jours, normal entre 26 et 30 jours, long entre 31 et 35 jours (Didier, 2019) (Figure 16)

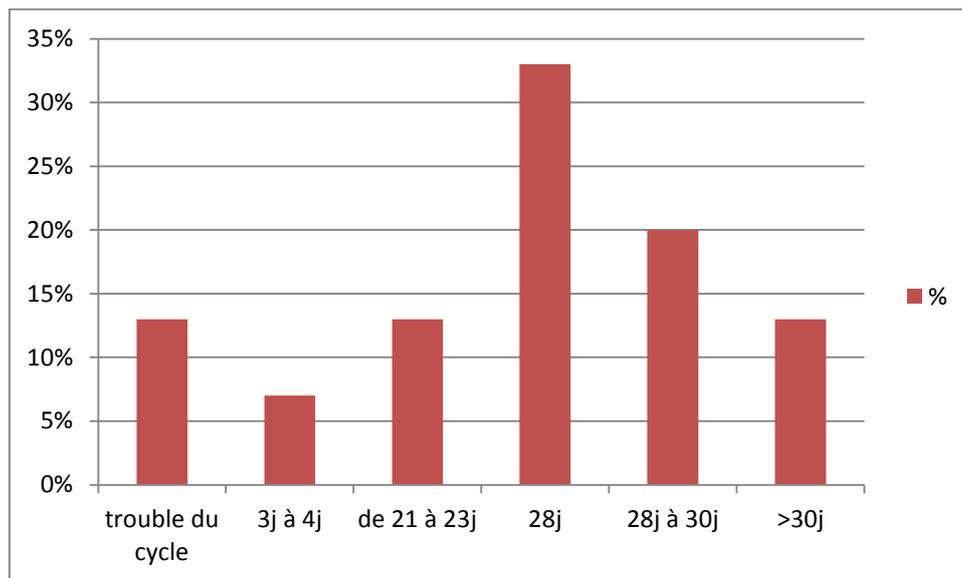


Figure 16: Répartition des patientes selon la durée de cycle

Une étude transversale prospective a été réalisée par Mai, en 2016 à Oran et Sidi Bel Abbès, menée sur un ensemble de 100 patientes a montré qu'il existe une liaison entre le type du fibrome et la régularité du cycle révélant que la majorité des patientes (47%) souffraient d'un fibrome sous-séreux avaient un cycle irrégulier (Mai, 2016).

La répartition de nos patientes selon la durée des règles est montrée dans le tableau ci-dessous. Nous avons trouvé qu'une seule patiente a une durée des règles moins de quatre jours (6,66%), 10 patientes ont une durée des règles entre quatre et sept jours (66,66%) et trois patientes ont plus de sept jours (20%), plus un cas particulier où la durée des règles est entre 24 et 25 jours (6,66%).

La durée des règles normales se trouve entre 3 et 6 jours et l'abondance entre 50 et 80 ml (Henri, 2010) (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des patientes selon la durée des règles menstruelles

Durée des règles	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
jours<4	1	6.66
4<jours<7	10	66.66
Jours>7	3	20
24<jours<25	1	6.66

Nos valeurs sont différentes de celles de l'étude d'Adham à Marrakech en 2007 qui révèle un taux de 8,6% des enquêtées présentant une durée inférieure à quatre jours, un taux de 63,4% qui ont une durée entre quatre et à six jours et 28% qui ont une durée supérieure à six jours.

La longue durée des règles ou règles abondantes sont des facteurs favorisant le fibrome utérin (Munro *et al.*, 2011 : Segar *et al.*, 2014).

Les fibromes de grandes tailles provoquent des saignements menstruels abondants (SOGC, 2021).

9. Hirsutisme et acné

Dans notre série nous notons que 80% des patientes ne présentent aucun signe, tandis que 6,66% présentent le signe d'hirsutisme et 13,33% des cas présentent le signe d'acné (Figure 17).

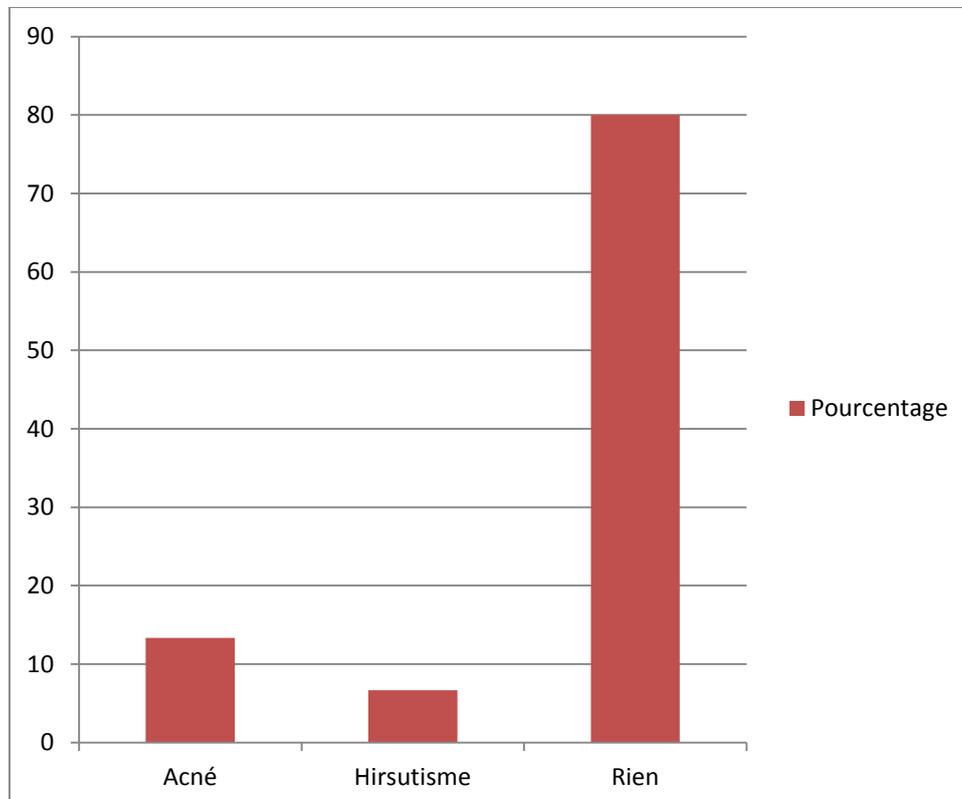


Figure 17 : Répartition des patientes selon la présence d'hirsutisme et d'acné

L'hirsutisme et acné sont des manifestations cutanées d'hyperandrogénémie, qui font évoquer un SOPK. Plusieurs études récentes ont examiné la prévalence des symptômes du SOPK dans des populations non sélectionnées et ont montré qu'approximativement 5% des femmes avaient des signes cliniques évidents d'hyperandrogénie (hirsutisme ou acné) (Clément et Benkhalifa, 2006).

Le danazol pour le traitement des femmes présentant des symptômes provoqués par des fibromes utérins a des effets indésirables tels que l'acné et l'hirsutisme (pilosité excessive chez la femme dans des régions du corps où se manifeste habituellement la maturité sexuelle masculine) (ke *et al.*, 2011).

10. Antécédents familiaux

Sur les 15 patientes que nous avons recrutées, plus de la majorité, à savoir 80% des patientes ne présentent pas d'antécédents familiaux. Par ailleurs, 13% des patientes ont des cas d'avortement spontané dans leurs familles, tandis qu'une seule patiente qui a marqué le SOPK dans sa famille (7%) (Figure 18).

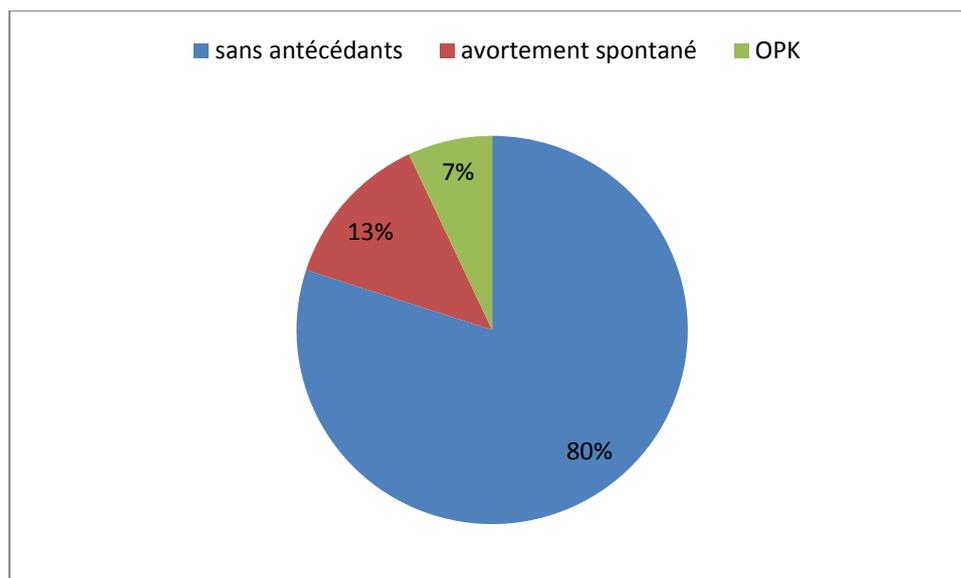


Figure 18: Répartition des patientes selon les antécédents familiaux

Notre répartition des antécédents familiaux est différente de celle avancée par Mai (2016) dans la région d'Oran et Sidi Bel Abbes, d'où 83 patientes avaient un pourcentage de 32,94% présentant des antécédents familiaux, la grande majorité de ces patientes avaient une sœur souffrante d'infertilité (41%), suivie par celles qui avaient une tante a un problème d'infertilité, alors que pour les femmes qui avaient un frère ou un oncle avec des problèmes d'infertilité les pourcentage étaient respectivement de 18% et de 12%. En effet, la recherche des antécédents familiaux a mis en évidence une association entre l'infertilité et les antécédents familiaux, avec un pourcentage de 24%

d'infertilité chez les femmes dont les mères avaient, pendant un certain temps des problèmes de fertilité, et chez 32% des femmes dont la sœur avait un problème d'infertilité (Samiha *et al.*, 2006). Les femmes ayant des antécédents familiaux sont plus susceptibles de développer des problèmes d'infertilité principalement en raison de maladies génétiques inhérentes (Katole et Saoji, 2019).

11. Antécédents médicaux

Le tableau ci-dessous montre que la majorité de nos patientes présentent un ou des antécédents médicaux. Le fibrome est prédominant avec un taux de 46,66%, ce dernier est associé à d'autres antécédents retrouvés chez le reste des patientes tel que le SOPK avec un taux de 40%, le diabète également avec le taux de 6,66% et le polype et le kyste ovarien avec une fréquence de 6,66% (Tableau 7)

Tableau7: Répartition des patientes selon les antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Diabète+Fibrome	1	6,66
OPK+Fibrome	6	40
Fibrome	7	46,66
Polype+Kyste	1	6,66

Notre étude est comparable avec celle d'Aradhana, (2008), qui montre que les fibromes utérins sont fréquemment identifiés chez les femmes ayant des antécédents d'infertilité.

L'emplacement anatomique du fibrome représente un élément important dans la génération de l'infertilité dans l'ordre décroissant suivant : sous-muqueux, intra-muros et sous-séreux (Eldar, 2006).

Les fibromes sous-muqueux et intra-muros sont souvent associés à une déformation de la cavité utérine qui à son tour aurait une incidence sur l'établissement et le maintien d'une grossesse précoce (Giatras *et al.*, 1999). On outre, les fibromes sous-muqueux peuvent perturber l'approvisionnement en sang de l'endomètre, affectant ainsi la nidation de l'embryon (Maria *et al.*, 2006).

Une personne est également plus sujette aux fibromes utérins si elle souffre du syndrome des ovaires polykystiques (Wise *et al.*, 2007). Par contre une étude a montré que les patientes souffrant du SOPK sont moins susceptibles d'avoir un fibrome utérin (Abdel-Gadir, 2009).

Le diabète est associé à un risque accru du fibrome utérin (Racinet, 2009).

Le polype peut ressembler à un fibrome. Il est généralement moins gros et ne peut pas déformer l'utérus. Contrairement du fibrome, il n'est généralement pas douloureux puisqu'il est mou (Benchimol, 2015 ; Famelart, 2020).

Les fibromes et les kystes de l'appareil reproducteur féminin sont souvent asymptomatiques, ils se développent silencieusement et peuvent entraîner des torsions ovariennes, des infections ou même de l'infertilité (Gajahi, 2020).

12. Antécédents chirurgicaux

Sur les 15 patientes de notre série la majorité des patientes n'ont pas des antécédents chirurgicaux avec 80%, le reste de la population possède comme antécédents la kystectomie ovarienne avec un taux de 13,33% et fibrome avec 6,66% (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux

Antécédents chirurgicaux	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Sans antécédents	12	80
Fibrome	1	6,66
Kystectomie ovarienne	2	13,33

Comme chaque intervention chirurgicale, une kystectomie ovarienne comporte certains risques. Ces risques sont rares, une kystectomie peut provoquer une infertilité par la survenue d'adhérences pelviennes ou par la survenue d'une insuffisance ovarienne (Benchimol, 2015).

13. Antécédents obstétricaux

Nous avons réparti notre population selon la présence ou l'absence d'antécédents d'avortement, où nous avons remarqué que le plus grand pourcentage appartient aux femmes qui n'ont pas eu d'avortement (60%) suivi du pourcentage de celles qui ont eu des avortements (40%) (Figure 19).

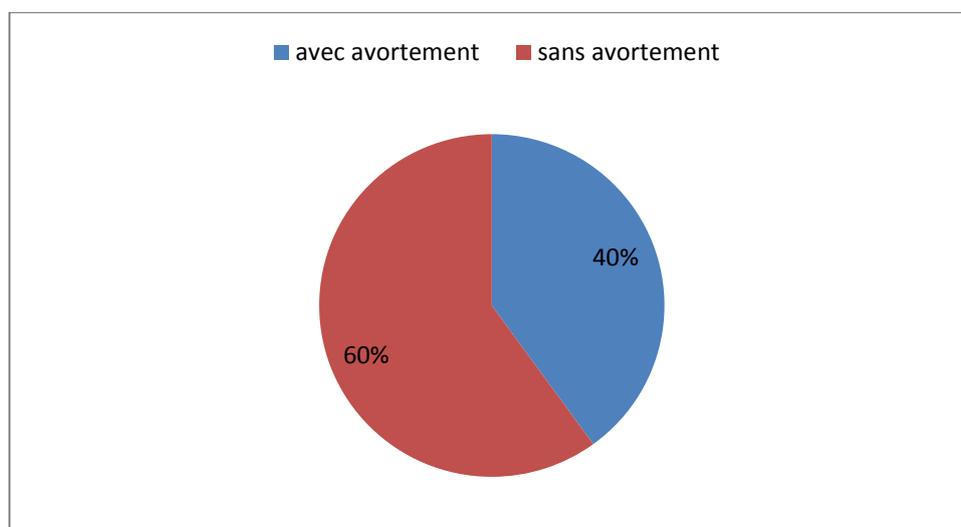


Figure 19: Répartition des patientes selon la présence ou l'absence d'antécédents d'avortement

Nos résultats sont supérieurs de celles de Mai (2016), effectués à Sidi Bel Abbes où il a démontré un pourcentage de 16,9% des patientes qui ont déjà eu un avortement, tandis que les 83,1% n'ont présenté aucun avortement (Mai, 2016).

L'avortement a été fortement associé à l'infertilité secondaire dans notre étude, l'effet négatif d'un avortement sur la fertilité a été déjà documenté dans d'autres études (Parazzini *et al.*, 1988 ; Regan *et al.*, 1989 ; Cauci *et al.*, 1991). Mais pour l'instant il y'a pas des études qui affirment avec cette certitude que les avortements peuvent être la cause directe d'une infertilité.

Des études ont montré que les femmes qui ont eu un avortement sont à risque considérable de faire un second avortement dans la grossesse suivante (Hathout *et al.*, 1982), et aussi des complications lors de la prochaine grossesse (Eleanor *et al.*, 2010).

La relation entre le fibrome et l'avortement n'est pas rare est des chercheurs ont démontré que les fibromes ont le potentiel de provoquer des avortements et perte de grossesse (Casini *et al.*, 2006 ; Ezzati *et al.*, 2009).

14. Profil hormonal

D'après l'étude du profil hormonal des patientes on constate que la majorité des femmes avaient un niveau normal pour les hormones étudiées (de 88,88% à 100% pour les différentes hormones), quelques patientes avaient des taux élevés de LH (11,12%), FSH (10%), prolactine (8,34%), TSH (11,12%). Alors qu'aucune hormone avec un taux réduit (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des patientes selon leur profil hormonal

Hormone	Normal N (%)	Elevé N (%)	Réduit N (%)	Moyenne ± écart – type	Niveau de référence
TSH (μ UI/ml)	8(88,88%)	1(11,12%)	(0%)	2,31±1,05	0,27- 4,2 μ UI/ml
Prolactine (ng /ml)	11(91,66%)	1(8,34%)	(0%)	18,27±8,61	6,0-29,9 ng/ml
LH (mUI/ml)	8(88,88%)	1(11,12%)	(0%)	7,92±4,70	2,4- 12,6mUI/ml
FSH (mUI/ml)	9(90%)	1(10%)	(0%)	5,40±0,90	3,5- 12,5mUI/ml
Œstradiol 2 (pg/ml)	8(100%)	(0%)	(0%)	47,94±24,66	12,5-166 pg/ml

Les résultats du profil hormonal chez les femmes infertiles ont indiqué un taux de LH de $7,92\pm 4,70$ mUI/ml. Des résultats approximativement semblable ont été montrés dans une recherche faite en Iraq qui a identifié un taux moyen de LH de $8,79\pm 10,01$ mUI/ml chez les femmes infertiles (Rashid et Tayfoor, 2013), tandis qu'une autre étude a trouvé un niveau un peu élevé de $10,20\pm 4,36$ mUI/ml (Shapla *et al.*, 2014).

Le niveau moyen de FSH était de $(5,40\pm 0,90)$, ce résultat est contradictoire de ce qui a été indiqué par d'autres études où les niveaux de FSH chez les femmes infertiles sont réduits.

Une étude a été réalisée sur 110 femmes infertiles avec une moyenne de FSH égale à $(2,58\pm 1,63$ mUI/ml) (Shapla *et al.*, 2014), le même résultat a été trouvé au Nigeria où le niveau de FSH est $3,66\pm 1,35$ mUI/ml (Rashid et Tayfoor, 2013).

Le taux normal de FSH détecté (90%) dans notre population étudiée s'approche de ce qui a été trouvé par Odiba et al dans leur analyse des niveaux de FSH chez 150 femmes infertiles, dont 92% d'entre elles présentaient un niveau normal de FSH (Odiba *et al.*, 2013).

Dans notre étude, les niveaux de FSH et de LH pour la plupart des patientes étaient dans les normes des valeurs normales de la LH et FSH qui impliquent la présence d'une ovulation normale, mais sans niveau approprié de progestérone pour la préparation de l'endomètre engendreront très souvent des fausses couches qui passeront inaperçues. Cette suggestion suppose que même si les taux de ces deux hormones sont normaux, il est possible que les patientes aient des niveaux anormaux de progestérone (Larsen, 2003).

Le fait que la majorité des patientes ont des taux de LH et de FSH dans les limites normales peut aussi suggérer que l'infertilité est due à d'autres facteurs tels que des problèmes dans les trompes, des dommages à l'ovaire ou une infection (Larsen, 2003).

En revanche, dans cette étude nous avons remarqué aussi des niveaux élevés de FSH et LH cela suggère un problème découlant d'autres composants reproducteur, probablement un défaut dans la régulation du mécanisme de rétrocontrôle dans l'hypothalamus par les œstrogènes et la progestérone (David *et al.*, 2006).

La mesure des taux de prolactine et de TSH sont considérées comme composantes importantes du diagnostic de l'infertilité féminine (Mai, 2016).

Les dysfonctionnements thyroïdiens interfèrent avec de nombreux aspects de la reproduction et la grossesse. Plusieurs articles ont mis en évidence l'association de l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie avec les perturbations menstruelles des cycles anovulatoire, la baisse de fécondité est une morbidité accrue pendant la grossesse (Mai, 2016).

L'augmentation des niveaux de prolactines également observée dans notre étude (8,34%), est liée à la présence d'une infertilité. L'hyperprolactinémie a plusieurs effets qui peuvent interférer avec l'ovulation conduisant à l'infertilité, ce qui inclut la diminution de la GnRH, l'inhibition de la libération de LH et FSH interférant ainsi avec l'ovulation et l'inhibition de la sécrétion d'œstrogène et de progestérone dans l'ovaire (Mai, 2016).

Les hormones stéroïdiennes (œstrogène et progestérone) ont une influence sur le développement du fibrome, plus précisément l'œstrogène. L'évolution naturelle de la plupart des fibromes utérins est l'augmentation de volume. Un taux élevé d'œstrogène dans l'organisme accélère la croissance des fibromes. Le fait d'être enceinte, de prendre des contraceptifs oraux ou de suivre une hormonothérapie augmente la présence d'œstrogène dans l'organisme (Christin-Maitre, 2009), cela est très éloigné de notre étude.

II. Résultats de l'analyse moléculaire du polymorphisme I/ D de l' ECA

Après électrophorèse sur gel d'agarose des produits de pcr, deux génotypes ont été obtenus (Figure 20) :

- l'homozygote DD est caractérisé par la présence d'une seule bande de 190 pb.
- l'hétérozygote DI est caractérisé par la présence de deux bandes de 490 pb et 190 pb.

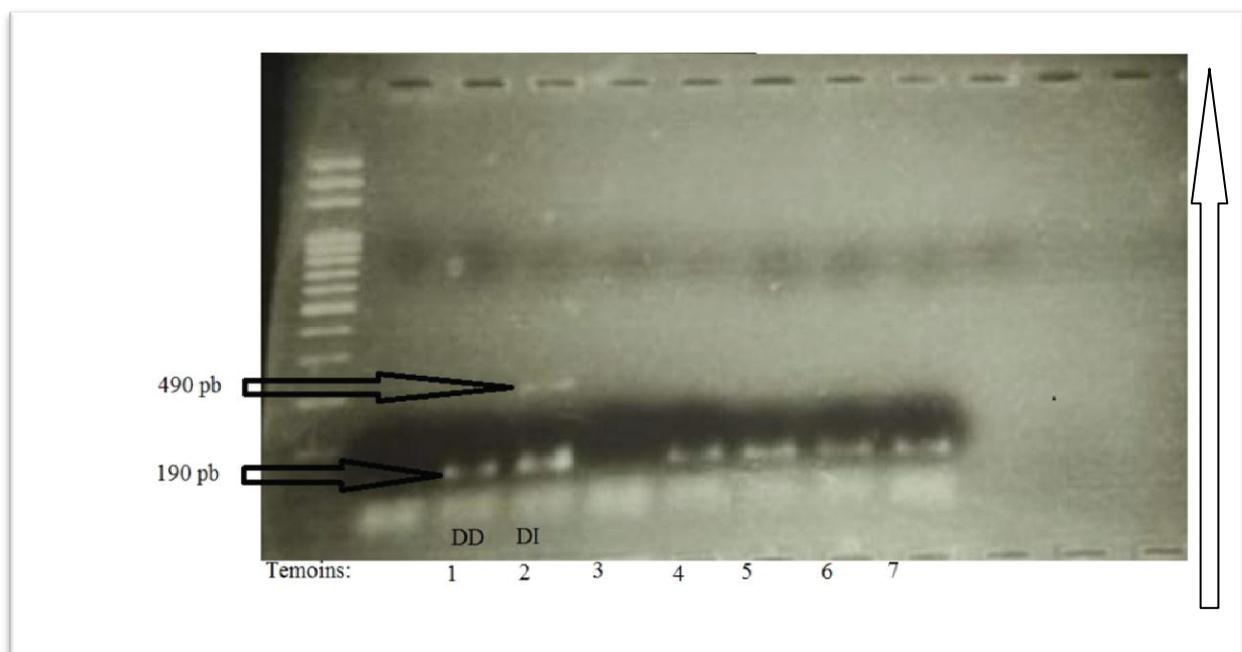


Figure 20: Photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2% (Benmaiza et Bendjama, 2021).

1. Fréquences génotypiques et alléliques

A partir des résultats obtenus, les fréquences génotypiques et alléliques ont été calculées (Tableau 10, figure 21 et figure 22).

Tableau 10: fréquences génotypique et alléliques dans notre population

Patientes					Témoins				
DD	DI	II	D	I	DD	DI	II	D	I
10	3	2	23	7	14	2	0	28	2
66,66%	20%	13,33%	76,66%	23,33%	87,5%	12,5%	0%	93,33%	6,66%
100%			100%		100%			100%	

L'analyse des résultats révèle une répartition des fréquences génotypiques et alléliques hétérogène entre les patientes et les témoins. En effet, le génotype homozygote DD est plus fréquent chez les témoins (87,5%) que chez les patientes (66,66%). A l'opposé, le génotype hétérozygote DI est plus fréquent chez les patientes (20%) que chez les témoins (12,5%). La fréquence du génotype II est de 13,33% chez les patients et nulle chez les témoins.

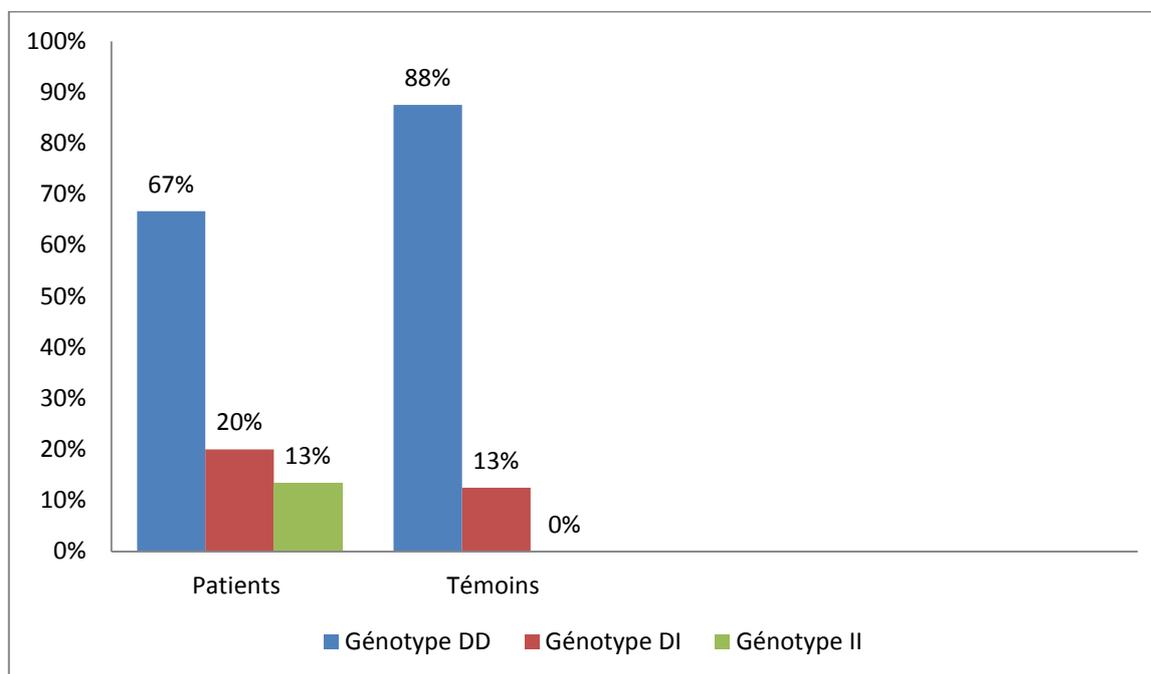


Figure 21 : Répartition des fréquences génotypiques dans notre population

De même que pour les fréquences génotypiques, les fréquences alléliques présentent une certaine disparité entre les deux groupes. En effet, l'allèle D est le plus fréquent chez les deux groupes (76%

chez les patients et 93% chez les témoins). L'allèle I est retrouvé à une fréquence relativement élevée chez les patients (23%) et ce en comparaison avec les témoins (7%).

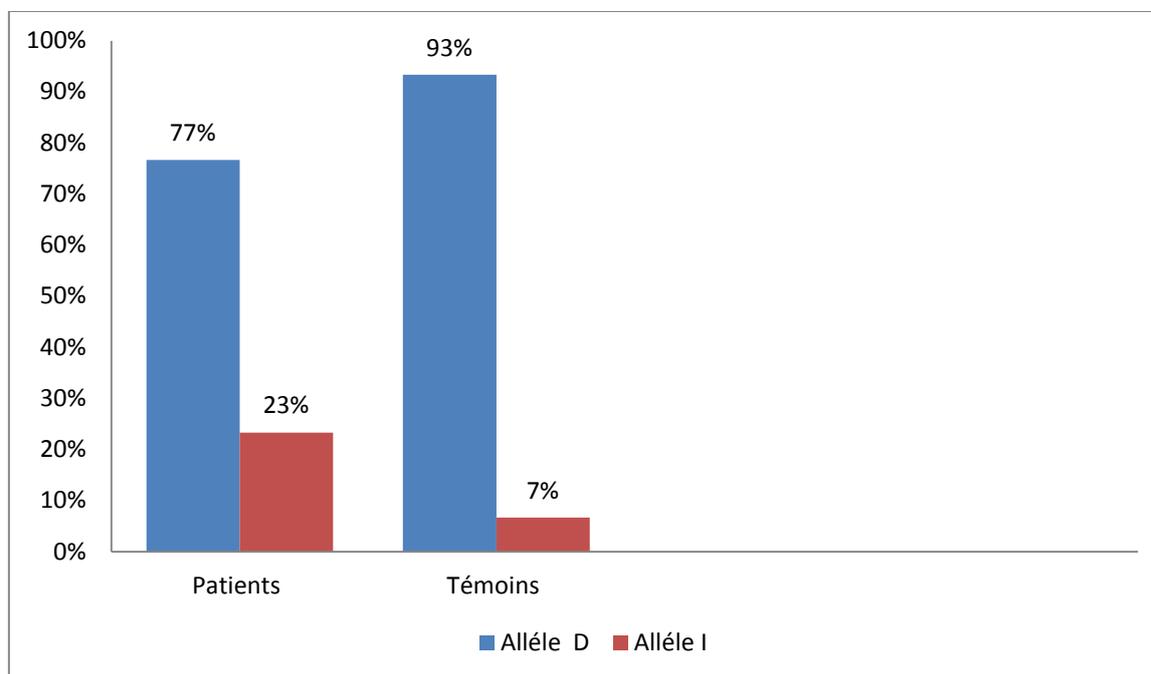


Figure 22: Répartition des fréquences alléliques dans notre population

Une fois les fréquences génotypiques et alléliques calculés, nous avons procédé à l'analyse statistique des données obtenues. Après le calcul de l'OR et de la *p-value*, les résultats ont montré aucune association significative entre les deux groupes ($p = 0,16$ pour DD versus II+DI ; $p = 0,28$ pour II versus DI et $p = 0,05$ pour I versus D) (Tableau 11).

Tableau 11 : Résultats de l'analyse statistique du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans la population patients et témoins

Modèle de comparaison	DD Vs II+DI	II Vs DD+DI	II Vs DD	II Vs DI	I Vs D
OR	0,29 (0,03-2,25)	//	//	//	//
Risque relatif	0,58 (0,30-1,14)	2,23 (1,49-3,34)	2,40 (1,49-3,85)	1,67 (0,81-3,41)	1,67 (1,13-2,885)
P-value	0,16	0,13	0,11	0,28	0,05

Une étude a été publiée en 2018, a révélé une association entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* et l'infertilité féminine dans la population saoudienne, sur 500 femmes infertiles et 150 témoins, les résultats ont montré une association significative ($p < 0,05$) : Prédominance du génotype DD (54,7%) chez les patientes et de génotype II (40%) chez les témoins (Al-Mutawa, 2018).

Néanmoins, les résultats des fréquences alléliques sont en accord avec nos résultats : une prédominance de la fréquence de l'allèle D chez les deux groupes dont la fréquence est de 72% et 61% (Al-Mutawa, 2018).

Jusqu'à aujourd'hui aucune étude n'a été faite ou a montré une relation entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le fibrome utérin.

2. Corrélation du polymorphisme I/D et certains facteurs de risque de l'infertilité féminine.

2.1. Age

Nous notons des fréquences égales entre le génotype DD et le génotype II ainsi pour les allèles D et I pour les deux tranches d'âge. Statistiquement, il y a une association positive marquée entre la tranche d'âge et le polymorphisme étudié dans notre population (Tableau 12).

Tableau 12 : Corrélation entre le polymorphisme I/D et l'âge des patientes

Age	DD	DI	II	OR	<i>P value</i>	Allèle I	Allèle D	OR	<i>P value</i>
<35 ans (n=10)	n=8 80%	n=2 20%	n=0 0%	/	0,09	n=2 10%	n=18 90%	9 (1,02- 99,41)	0,01
>35 ans (n=5)	n=2 40%	n=1 20%	n=2 40%			n=5 50%	n=5 50%		

La baisse de la fertilité avec l'âge s'explique avec la diminution avec les années de la réserve ovarienne et de la qualité ovocytaire (Brzakowskia *et al.*, 2009). Ceci est peut être liée a un défaut d'expression de l'*ECA* dans l'ovaire. Aucune étude concernant l'association du polymorphisme I/D du gène *ECA* avec l'âge de procreation.

2.2. Groupes sanguins

L'analyse des résultats révèle une prédominance de génotype DD et de l'allèle D pour les deux groupes sanguins A et O. Le groupe sanguin B, nous notons le même pourcentage pour les génotypes et les allèles sauf pour le génotype DI on remarque (0%) (Tableau 13).

Tableau 13 : Corrélation entre le polymorphisme I/D et le groupe sanguin des patientes

Groupage	DD	DI	II	OR	P value	Allèle I	Allèle D	OR	P value
A (n=7)	n=4 57,14%	n=2 28,57%	n=1 14,28%	/	0,67	n=3 23,07%	n=10 76,92%	0,77 (0,09-6,35)	0,77
B (n=2)	n=1 50%	n=0 0%	n=1 50%	/	0,23	n=2 50%	n=2 50%	0,19 (0,01-2,71)	0,11
O (n=6)	n=5 83,33%	n=1 16,66%	n=0 0%	/	0,40	n=1 8,33%	n=11 91,66%	4,50 (0,39-121,33)	0,16

La majorité de nos patientes possède le groupe sanguin A, suivi du groupe sanguin O et en dernier le groupe B. Le génotype DD est prédominant dans les deux groupes sanguins A et O, Tandis que les deux génotypes DD et II ont une fréquence égale dans le groupe sanguin B. De même pour les allèles, une prédominance de l'allèle D dans les premiers groupes sanguins et une égalité entre les allèles D et I dans le groupe sanguin B.

Les résultats ne sont pas significatifs, ils ne montrent aucune association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le groupe sanguin. Il ne peut être, dans ce cas considéré comme un facteur de risque lié à l'infertilité féminine avec les fibromes utérins.

2.3. Obésité

L'obésité est observée chez quatre patientes. Le génotype DD est prédominant alors que le génotype II et DI sont égaux, pour les allèles on constate que l'allèle D est présent plus que l'allèle I. La *p-value* qui a été calculée est supérieure à 0,05 donc il n'y a pas une association entre l'obésité et le polymorphisme I/D du gène *ECA* dans notre population (Tableau 14).

Tableau 14 : Corrélation entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et l'IMC des patientes

Obésité	DD	DI	II	OR	p-value	Allèle D	Allèle I	OR	p-value
N=11 IMC<30 kg/m²	n= 8 15%	n= 2 13,33%	n= 1 6,66%	/	0.61	n=18 81,81 %	n=4 18,18 %	1,80 (0,17-18,30)	0,55
N=4 IMC>30 kg/m²	n=2 50%	n=1 25%	n=1 25%			n=5 71,42%	n=2 28,57%	1,80 (0,17-18,30)	

Une étude a été publiée par Riera-Fortuny et al a montré que le type et le grade de l'obésité étaient en corrélation avec les génotypes du polymorphisme I/D du gène *ECA*, les patientes qui présentent des génotypes DD ou DI présentent une prévalence significativement plus élevée avec l'obésité où le dépôt de graisse abdominale et des valeurs élevées de poids et de tour de taille (Riera-Fortuny *et al.*, 2005).

2.4. Syndrome des ovaires polykistiques (SOPK)

Dans notre population d'étude, il ya six patientes qui possèdent des kystes ovariens. Nos résultats concernant ce facteur ont trouvé que les femmes avec le génotype DD sont prédominantes ainsi que pour l'allèle D. Mais le calcul de la valeur p a montré qu'il n'ya pas de corrélation entre le SOPK et le polymorphisme I/D du gène *ACE* ($0,86 > 0,05$) (Tableau 15).

Tableau 15 : Corrélation entre le polymorphisme du gène *ECA* et le SOPK

SOPK	DD	DI	II	OR	P-Value	Allele D	Allele I	OR	P-Value
présence N= 6	n= 4 66,66%	n=1 16,66%	n=1 16,66%	/	0,93	n=9 75 %	n=3 25 %	0,86(0,12-1,45)	0,86
Absence n= 9	n= 6 66,66%	n=2 22,22%	n=1 11,11 %			n= 14 77,77 %	n=4 22,22 %		

Nos résultats sont semblables à celles des résultats d'une méta-analyse réalisée par Jia et ses collaborateurs, cette étude a été portée sur 1501 cas et 773 témoins . La conclusion finale a confirmé l'absence de l'association significative entre le polymorphisme I/D et le SOPK dans la population globale.

2.5. Antécédents d'avortement

Les patientes qui possèdent des antécédents d'avortement sont en nombre de six, parmi les quelles nous avons trouvé que la fréquence la plus élevée est observée chez les patientes avec un génotype DD (83,33%), aussi la fréquence allélique la plus grande est signalée chez les femmes qui possèdent l'allèle D. Les résultats de la valeur p ne montrent aucune relation entre le polymorphisme I/D et l'infertilité chez les femmes qui ont fait des avortements sans ou avec curtage (Tableau 16).

Tableau 16 : corrélation entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et les antécédents d'avortement

Antécédent d'avortement	DD	DI	II	OR	P-Value	Allèle D	Allèle I	OR	P-Value
Présence n=6	n=5 83,33%	n=0 0%	n=1 16,66%	/	0.46	n=10 83,33%	n=2 16,66%	1,43 (0,17-14,17)	0.70
Absence n= 9	n=6 66,66 %	n= 2 22,22%	n=1 11,11%			n= 14 77,77 %	n=4 22,22 %		

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études telles que celles qui ont été effectuées par Jeon et al (2013), zanouzi et al (2013) et kim et al (2014) qui ont noté que ce polymorphisme n'est pas un déterminant majeur du développement de la grossesse arrêtée chez les femmes coréennes et iraniennes, respectivement. En outre, Pereza et al (2015) et Yalcintepe et al (2015) ont rapporté qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la distribution des fréquences génotypiques et alléliques quelque soit le model génétique étudié entre les femmes avec avortement spontané à répétition idiopathique (IRSA) et les femmes témoins.

En 2016, les résultats obtenus par Kurzawinska et al et par Shakarami et al Suggèrent aucune association n'apparente entre le polymorphisme de l'*ECA* et la susceptibilité accrue à la fausse couche à répétition dans les populations polonaise et iranienne analysées. Néanmoins, de nombreuses études divergentes avec nos résultats en Iran (Fazelenia *et al.*, 2016), en Mexique (López-Jiménez *et al.*, 2016) qui ont constaté une association positive entre l'I/D de l'intron 16 du gène *ACE* et l'avortement spontané à répétition.

Conclusion et perspectives

Le fibrome utérin constitue une cause de l'infertilité féminine, l'impact exact du fibrome est controversé, certains paramètres montrent que les fibromes peuvent causer une infertilité en raison de leur nature qui déforme la cavité utérine et d'autres ont incriminé l'environnement hyperoestrogénique qui peuvent causer les cycles anovulatoire.

Ces tumeurs bénignes ont des caractéristiques cliniques différentes, la plupart sont asymptomatiques et leur gravité dépend généralement de leur taille et leur position. Quoique l'influence des fibromes sur la fertilité féminine soit encore l'objet controverses puisque ces tumeurs se développent chez la femme fertile et infertile (Vollenhoven, 1990).

Concernant l'exploration génotypique du polymorphisme I/D de l'*ECA*. Nous avons trouvé une prédominance du génotype DD (87,5%) chez les sujets témoins par rapport aux femmes infertiles qui possèdent des fibromes utérins (66,66%), également une prédominance de la fréquence de l'allèle D chez les deux groupes. Les tests statistiques effectués n'ont montré aucune association significative entre le polymorphisme de l'*ECA* et la survenue de l'infertilité féminine associée aux fibromes utérins dans notre cohorte.

Tandis que, l'étude de corrélation génotype-facteurs de risque a démontré que le génotype DD était le plus réparti dans la population malade et que le polymorphisme I/D du gène *ECA* est associé seulement à l'âge des patientes par rapport aux autres facteurs (Groupe sanguin, Obésité, SOPK, Antécédents d'avortement). Mais ces résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble de la population algérienne, vu la taille réduite de la cohorte.

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

- effectuer plus d'études observationnelles prospectives pour avoir plus de données et de connaissances sur l'impact des fibromes sur la fertilité des femmes algériennes.
- étendre l'étude sur un nombre de patientes plus conséquent permettant un traitement statistique des données afin de dégager des corrélations entre les paramètres mis en causes et le polymorphisme I/D de l'*ECA*.
- étudier les autres gènes impliqués dans l'infertilité féminine et l'apparition des fibromes utérins, comme : le gène *FGFR 1* qui est impliqué dans les anovulations d'origine hypothalamique hypophysaire et le gène *DPT* qui est impliqué dans les fibromes utérins, en prenant en considération les facteurs environnementaux et géographiques et ethniques.

Références

Bibliographiques

- Abdel-Gadir A, 2009.** Coexistent of polycystic ovaries and fibroids and their combination, 54, 347-352.
- Abregel A, Rubot C, Merlot B, Petite et al., 2014.** Interet de la fertilité dans la prise en charge de l'infertilité. Etude retrospective à propos de 262 cas. *Gynecologie obstetrique et fertilité*, 42, 97-103.
- A' Cohen LS, Valle RF, 2000.** Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril*, 73, 197.
- Afssaps, Fernandez H, Azoulay C et Rostoker G, 2005.** Recommandation de bonne pratique. Argumentaire. Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Masson, Paris), 34, 360-405.
- Ang Wc, Farrell E & Vollenhoven B, 2001.** Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in post menopausal women with uterine leiomyomas. A literature review. *Climacteric* , 4, 284-292.
- Aradhana K, 2008.** Impact of fibroides on reproductive function. *Best practice reaserch clinical obstetric and gynocology*, 22. 749-760.
- ASRM. 2008.** Smoking and infertility fertil steril, 90(3), 254-259.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ et al., 2001.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin EndocrinolMetab*, 89, 274.
- Barzakowskia M, Lourdel E, Cabry R, Olieric M et al., 2009.** Epidémiologie du couple infertile. *Journal de gynécologie obstetrique et biologie de la reproduction*, 38.
- Bassot K, Graesslin O, 2008.** Fibromes et infertilité : traitement médical des fibromes et infertilité. *Réalités en Gynecol Obstet*, 132, 17-22.
- Baudin B, 2005.** [Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis]. *Pathol. Biol.* (Paris), 53, 183-188.
- Bazot M, Salem C , Froment V et Chopier J , 2002.** Pathologie myométriale. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris). *Radiodiagnostic-Urologie-Gynécologie*, 34-605-B-20, 18p.
- Bernagl S, Despesou A, 2008.** Atlas de poche de physiologie : Edition Flammarion, 534.
- Blanc B et Porcu G, 2002.** Stérilité, Collectif, Paris, Arnette.
- Brosens I, Benagiano G, 2011.** Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res*, 133, 93-581.
- Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Olieric M-F et al., 2009.** Épidémiologie du couple infertile. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 38 F3-F7.
- Bukulmez O et Doody K, 2006.** Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* (Elsevier), 33, 69-84.

- Casini M, Rossi F, Agostini R, Unfer v, 2006.** Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecology endocrinology*, 22, 106-109.
- Cauci M, Pepperel R, Kloss M et Lim D, 1991.** Predictors of pregnancy. *Succes in repeated mis carriage*, 26, 72-75.
- Chalal N, 2013.** Epidemiological profile of uterine fibroides in the region of Sidi Bel Abess, Algeria National library of Medicine.
- Charton L, 2014.** Sterilisation contraceptive ou le renforcement d'une image normative de la famille. *Recherches familiales*, 11, 65-73.
- Chauveaud-Lambling A, Fernandez H, 2004.** Fibrome et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*, 30, 750-761.
- Chiafforino F, Parazzini F et al., 1999.** Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case control study. *Br J Obstet Gynecol*, 106, 857-860.
- Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B et Bouchard P, 2006.** L'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales et endocrinologie. Orphanet.*
- Christin-Maitre C et Writhner D, 1996.** Classification et physiopathologie des fibromes utérins. *Gynecology obstetrique et biologie de la reproduction. Masson, Paris*, 28, 707-714.
- Clément P et Ben khalifa M, 2006.** Génétique et physiopathologie du SOPK, *Num 311*, 38-40.
- CNOGF. 1999.** Recommandations pour la pratique Clinique: Prise en charge des fibromes utérins. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.*, 28, 778-779.
- Coates D, 2003.** The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35, 769-773.
- Cohen M, Dechaud H, 2008.** Fibromes et infertilité : Fibromes et Assistante médicale à la procréation. *Réalités en Gynecol Obstet.*, 132, 23-27.
- Colette C, 1994.** Algie pelvienne. Paris : *Rev Gynécol Obstét*, 44, 13.
- Davie E, 2012.** Un premier enfant à 28 ans. Division Enquêtes et études démographiques, Insee.
- Dee M, 2007.** *Gynécologie obstétrique*, Paris, 35.
- Deligniere C, 2019.** Les fibromes peuvent-ils gêner une grossesse. Doctissimo. Page web
- Derrekson B, Tortora G J, 2007.** Manuel d'anatomie et de physiologie humaine, de renouveau pédagogique.
- Didier C, 2019.** Cycle menstruel long : Quel impact sur la fécondation .Magic maman. Page web
- Dzau Vj, Bernstein K, Celermajer D et al., 2001.** The relevance of tissue angiotensin-

- converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *American Journal of Cardiology*, 88, 1-20
- Eldar J, 2006.** Effect of intramural subserosal and submucosal uterine fibroids on the outcome of AMP. *Fertile Sterile*, 70, 687-691.
- Elea HB, Abdul K et Al-Salami AR , 2015.** Study the occurrence of polycystic ovarian syndrome among infertile women. *The iraqi of post graduate Medical journal*, 14, 329-333.
- Eleanor R, Siladity B et Norman C, 2010.** Effect of interpregnancy interval or outcomes of pregnancy after miscarriage, 341.
- Elliot J, 2012.** Medifocus guidebook on female infertility S.L : Medifocus_com Inc.
- Encha-Razavi F, Escudier E, 2008.** Embryologie humaine : 4ème Edition, Paris, 37-42
- Errati M, Norian J, Segars J, 2009.** Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technology. *Womens health*, 5, 413-421.
- Faerstein E, Szklo M et Rosenshein NB, 2001.** Risk factors for uterine leiomyoma. A practice based case-control study, 153(1), 9-11.
- Famelart LM, 2020.** Se méfier du polype utérin. Dans ma culotte. Page web.
- Fauconnier A, Pelage JP, Lacombe P et Ville Y, 2004.** 9èmes journées de la FFER. Embolisation des fibromes utérins et infertilité : un essai clinique est-il envisageable ? *Gynecol Obstet et Fertilité* (Elsevier), 32, 818-824
- Fernandez H et al., 2001.** Résection hystéroscopique des myomes sousmuqueux: résultats à long terme. *Ann Chir*, 126,58-64.
- Fernandez H, Gervaise A ,2002.** De Tayrac R. Fibromes utérins. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), 570-A-10, 22p.
- Fernandez H, Gervaise A et tyrac R, 2002.** Fibrome utérin. Encyclopédie med chir gynéco : Edition scientifiques et médicales Elsevier, 570-580.
- Fernandez H et al., 2001.** Résection hystéroscopique des myomes sousmuqueux: résultats à long terme. *Ann Chir*, 126,58-64.
- Ferreira R, Gasperin B, Santos Rovani M et al., 2011.** Profil d'Angiotensin II et ARNm codant pour les protéines RAS au cours de la vague folliculaire bovine. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 12,475-482.
- Jacob D, Raffi A, 2004.** L'embolisation des artères utérines dans le traitement des myomes utérins : état des lieux. *J Gynecol Obstet Fertilité* (Elsevier), 32 (11), 927-936.
- Jardena P et François P, 2009.** *Rev med Suisse*, 5, 779-782.
- Jia H, Wang B et Yu L, 2013.** Association du polymorphisme d'insertion / délétion de gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec le syndrome des ovaires polykystiques: une

méta-analyse. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 14, 255-262.

John R, Lee MD et Hopkins V, 2013. Le SOPK, une nouvelle épidémie qui cause l'infertilité, la pilosité excessive, l'acné et plus encore, 522-571.

Heffner L, 2003. Reproduction humaine. s.l.: De Boeck Supérieur.

Henri JF, 2010. Abrégés connaissances et pratiques. Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF). Conférence nationale des pu-ph en gynécologie-obstétrique : Deuxième édition Elsevier Masson SAS.

Hull M, North K, Taylor H, Farrow A, 2000. Delayed concepting and active and passive smoking, the Avon longitudinal study of pregnancy and childhood study team, 74,725-733.

Gajahi M, 2020. Fibrome et kystes. Comment gérer ces fleaux sournois. Ma santé. Page web

Genassia E, Procureur V, 1999. Biologie du développement et de la reproduction : *Edition Eclipse*, 72-95.

Gervaise A, Sefrioui O, Virilizier C, Gomel V et al., 2009. Submucosal myomas in patients with infertility. *Human reproduction*, 16, 1489-1492.

Giatras F, Berkley A et Noyes N, 1999. Fertility after hysteroscopic resection of submucosal myoma, 6, 155-158.

Gribi N, Grine A, Zniber H, Baydada A et al., 2017. Impact de l'obésité sur la fertilité. *Journal Marocain des sciences médicales*, 21, 41-44.

Katole A, Saoji A, 2019. Prevalence of primary infertility and its associated risk factors in urban population of central India. *Journal of community medicine*, 44.

Ke LQ, Yang K, Li C-M et Li J, 2011. Danazol pour le traitement des femmes présentant des symptômes provoqués par des fibromes utérins.

Kim Dk, Kim Jw & Huh Je, 1997. Polymorphism of angiotensin converting enzyme gene is associated with circulating levels of plasminogen activator inhibitor -1. *Arterioscler thromb vasc biol*, 17 :3242,7.

Krassas GE, 2000. Thyroid disease and female reproduction. *FertilSteril*, 74,1063-1070.

Krassas GE, Poppe K. & Glinoer D 2010. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr*, 31,702-755.

Kuoppala et al., 2000. Indication of Bradykinin by angiotensin-converting enzyme and by carboxypeptidase in human plasma.

Lamazou F, Salama S, 2007. Gynécologie obstétrique : *Edition Elsevier Masson, Paris*, 201.

Lansac J, Guérif F, Barrière P, Bouchot O, 2005. Collectif. AMP : L'assistance médicale à la procréation en pratique. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson.

Lansac J, Lecomte P, 1994. Gynécologie pour le praticien. 4^{ème} édition, 66-80.

- Lavergne N, Aristizabal J, Zatzka V, Erny R et al., 1996.** Uterine anomalies and in vitro fertilization, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 68, 29-34.
- Leridon H, 2017.** Effets biologique du retard de la première maternité et du recours à l'AMP sur la descendance finale. *Population*, 72, 463-490.
- Lian M, Jiang H, Wang H, et al., 2015.** Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms is associated with risk of glioma in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16, 443-447.
- Lopes J, Porras D et Jaloma C Ar , 2016.** molécul thrombophile profile in mexican with idiopathic recurrent pregnancy loss. *mol res* ,5, 15(4).
- Lopez P, Buzelin F ,1982.** Les tumeurs bénignes et lésion pseudo-tumorale de l'utérus. *emc paris* , 570, 12.
- Lopes P, Thibaud S, Simonn R et Boudineau M, 1999.** Recommandations pour la pratique clinique. Fibrome et grossesse : quels sont les risques ? *j gynecol obstet biol reprod*, 28 ,772-777.
- Lumbiganon P, Rugpo S , Phandhu-Fung S, Laopaiboon M et al.,1995.** Prospective effect of depotmedroxy progesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas a multicentre case-control study. *br j obstet gynecol*, 103 , 909-914.
- Luton D, Sibony O, 1998.** Fibromes utérins. Collection INTERNAT préparation au concours. *Gynécol Obstét*, 14-18.
- Malhotra N, Anupama B, Mani K &Suneeta M, 2012.** Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis *Arch. Gynecol Obstet*, 286, 525-530.
- Maria L, Federica K, Riccardo A et Vittorio V, 2006.** Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecology endocrinology*, 22, 106-109.
- Marieb E, 2005.** Principe d'anatomie et physiologie humaine : Edition Pearson, 1180-1226.
- Marieb E, 2008.** Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie. s.l.:pearson education France.
- Marolla M , 2012 .** L'appareil génital féminin, Institut de Formation des Aides Soignants (IFAS). Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, ppt.
- Martin, Jonhson et Barry, 2006.** Reproduction : 5eme Edition de Boech, 102.
- Mcgee E, Hsuch A, 2000.** Initial and cyclic recurrent of ovarian follicles, *Endoc revue*, 200-214.
- Mellal A , 2010 .** Application pratique de l'anatomie humaine. Tome 1. viscère de tronc. Édition: paris publibook , 249- 250-253.

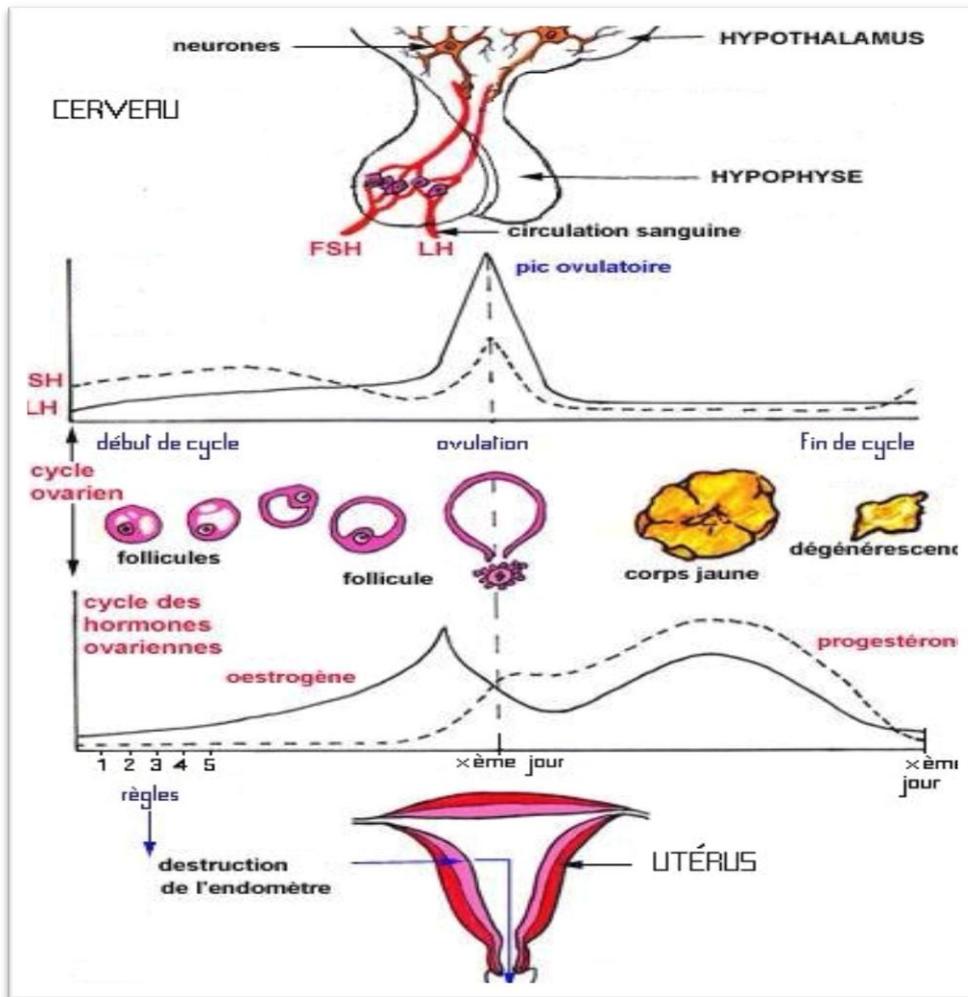
- Messaoudi C, 2014.** Fibrome uterin. Service de gynecologie-obstetrique du CHU Tlemcen. Dspace.Univ-Tlemcen.dz.
- Mocher W, 1998.** **Reproduction** impairments into united states. *Demography*, 30,915-930.
- Mukhtar S, Hassan HA, Mahdy N, El khosky F et al., 2006.** Risk factors for primary and secondary female infertility in alexandria. *Journal of the medical reaserch institute*, 27, 255-261.
- Munro MG, Crithley HO, Broders MS, Frase IS et al., 2011.** Figo working groupe on menstruel disorders. *International journal of gynecology and obstetrics*, 113, 3-13.
- Odiba A, Joshua P, Ukegbu C et Omnasat P, 2014.** Acomparative study of the study of the serum levels of follicule stimulating hormone (FSH) et luteinizing hormone (LH) during phase in secondary and primary infertile women of reproductive age. *Journal of dental and medical sciences*, 13(1), 66-72.
- Ouyang D, Economy W, Norwitz E, 2006.** Obstetric complications of fibroids. *obstet gynecol clin n am (elsevier)*, 33, 153-169.
- Pan Pp, Qi-Tao Zhan, Fang Le, Ying-Ming Zheng Et Fan Jin, 2013.** Les enzymes de conversion de l'angiotensine jouent un rôle dominant dans la fertilité. *Int J Mol Sci*, 14, 21071-21086.
- Parazzimi F, Acaia Bet Ricciadiello O, 1988.** Short term reproductive prognosis when no cause can be found for recurrent miscarriage, 95, 654-658.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebae K et al., 2003.** The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity. Variation around the world secular trends and changes after migration, 668-693.
- Patrick F, 2008.** Traitement médical des fibromes. Nouvelles attitudes thérapeutiques en pathologie pelvienne bénigne. *Clin Obstet Gynecol*, 41-42.
- Pereira vm, reis fm, santos ra, cassali GD et al., 2009.** Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1R7) and Mas receptor in the rat ovary *Reprod, Sci*, 16 ,1165-1174.
- Pereza N, Ostojic S et Peterlin B, 2016.** Insertion/Deletion polymorphisme in intron 16 of ACE gene in idiopathic recurrent spontanuous abortion. Case control study. Systematic review and meta-analysis. *Reprod biomed Online*, 32(2), 237-46.
- Pesant ME, Wunder D, Prolong F, Giusti V et al., 2010.** Obésité et fertilité ne font pas bon menage. *Revue Medicale Suisse*, 662.
- Pexa E, 2012.** Ascite etiologie investimant et traitement. *Forum med Suisse*, 12(49), 951-954.

- Porcu-Buisson G, 2007.** Stérilité du couple conduite de la première consultation, institut médical de la reproduction.
- Rackow B.W, Arici A,2006.**Options for Medical Treatment of myomas.Obstet Gynecol Clin N Am ,33 , 97-113.
- Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F et al., 1997.** Reproductive impact of congenital mullerian anomalies. Hum Reprod, 12(2), 77-81.
- Rashid B et Tayfoor J, 2013.**Hormonal study of primary infertile women. Journal of zankoy sulaimani, 15, 137-142.
- Regan L, Braude p et Trembath P, 1989.** Influence of past reproductive performance on risk opf spontaneous abortion, 299, 541-545.
- Rieb E, 2008.** Biologie humaine : Principes d'anatomie et de physiologie. s.l.: Pearson ducation France.
- Riera-Fortuny C, Real JT, Chaves FJ.Morales-Suarez-varela et al., 2005.** La relation entre obésité, amas graisseux abdominal et polymorphisme I/D du gène de l'enzymede coversion de l'angiotensine et son association avec les maladies coréennes .Int.J.Obes, 29, 78-84.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc E, Cambien Fet al.,** An insertion /deletion polymorhisme in the angiotensine I-converting enzyme,1343-1346.
- Robboy S, Bentley L, Butnork K, Ane Anderson M, 2000.** Pathology and physiopathology of uterine smoth-muscle tumor . Environ Health Perspect , 108(suppl5), 779-84.
- Rogers, 2008.**Tobacco and prengnancy overview of exposures and effects. *Birth defects res embryo today*, 84,1-15.
- Roman H, Rozsnayi F, Puscasiu L, Resch B et al., 2010.**Complications Associated With Two Laparoscopic Procedures Used in the Management of Rectal Endometriosis. Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, 14, 77-169.
- Rozzé V, Mazuy M, 2012.**L'infertilité dans les couples heterosexuels. Genre et gestion de l'echec, 30, 5-30.
- Sean M, 2015.** Infertilité des difficultés à concevoir d'origine multiple. Passe port santé. Page web
- Segan JH, Parrot EC, Nagel JD, Guo XG et al., 2014.** Procceeding from the third national institutes of health international congress on advences in uterine leiomyoma, 20(3), 309-33.
- Shapla N, Chowdhury L, Khan R, Nabi Set al., 2015.**Evaluation hormonale des femmes steriles à l'hopital des gardes-frontière. *Journal du collége medical des forces années Bengladesh*, 10, 34-38.

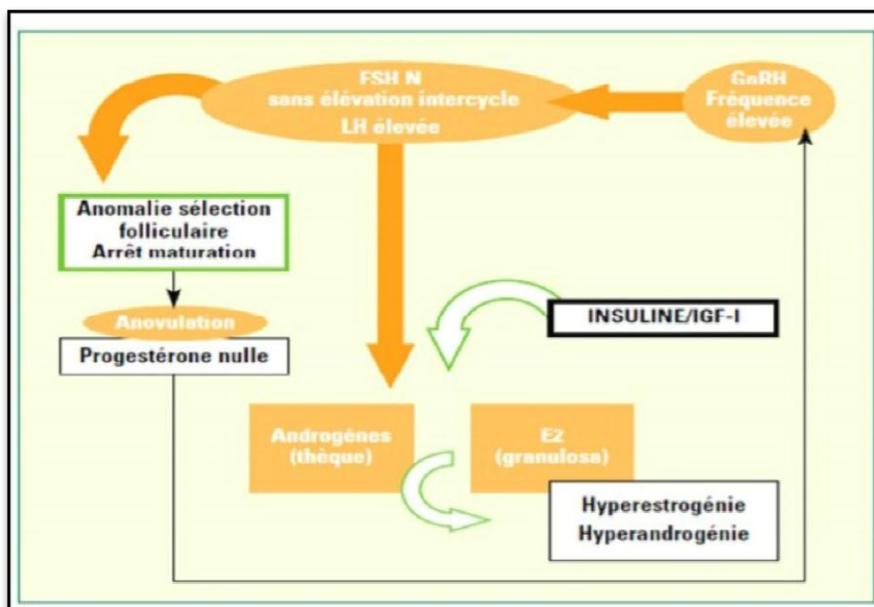
- SOGC (Société des obstétriciens et gynécologues de Canada) ,2021.Tes règles. Page web
- Soubrier F, 2008.**Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc nat acad sci*, 85, 86-90.
- Stewart E , Lancet A,2001 .**Uterine fibroids.j gynecology and reproductive biology.pmid 11214143.
- Suddha G et Ruddy K, 2014.**Causes of female infertility a crosssectional study. *International journal of Latest reaserch in science and technology*, 2(6),119-123.
- Thibault C, Levasseur M, 2001.** La reproduction chez les mammifères et l'homme : Edition Eclipse, 197.
- Towsend DE, Sparks RS & Baluba MC, 1970.** Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphatase dehydrogenase. *Amer J Obstét Gynécol* , 107, 1168-1173.
- Verkauf BS, 1993.** Changing trends in treatment of leiomyomata uteri.Crr, *Opin Obstét Gynécol*, 5, 301-310.
- Wallach EE, 1992.** Myomectomy in Thompson JD et Rock.JA (eds) the linc's operative gynecology. 79h edn.london: JB Lippincott ,647-662.
- Waller K, Lindsey P, Curtsis P et Shawn R, 2003.**The prevalence of endometriosis in women with infertile partners, *Euro obstet gynecol reprod biol*, 48, 135-138.
- Webber LJ, 2003.** Formation and early development of follicles in the polycystic ovary.Lancet. 362: 1017–21.
- Wise L, Palmer J, Stevart E, 2007.**Polycystic ovary syndrome and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*, 87, 1108-1118.
- World M, 2007.** Fibrome uterin. Encyclopedie med chir gyneco :Editions scientifiques et médicales. Elsevier SAS, 42-47.
- Yalcintepe S, Ozdemir O et Silfan F, 2015.**Multiple Inherited thrombophilique gene polymorphisms in spontaneous abortions in turkish population. *Int J Mol Cell Med Spring*, 4, 120-7.
- Zorn J-R et Savale M, 2005.** Stérilité du couple. *Elsevier Masson*.

Annexes

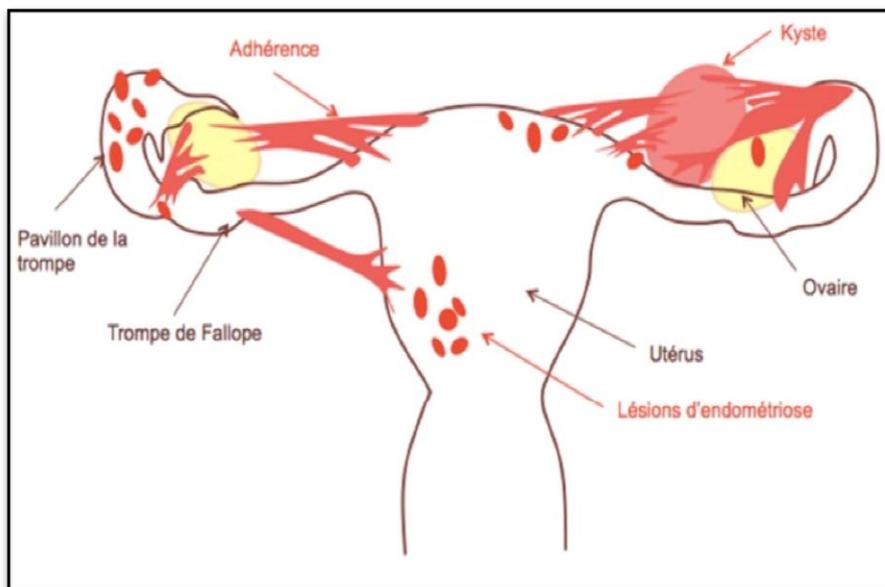
Annexe I : Cycle de reproduction chez la femme (Toubibadakar, 2016).



Annexe II : Le mécanisme d'anoovulation chez les femmes atteintes du SOPK (Teissier *et al.*, 2000).



Annexe III : Différents lésions de l'endométriose (Belaish *et al.*, 2003).



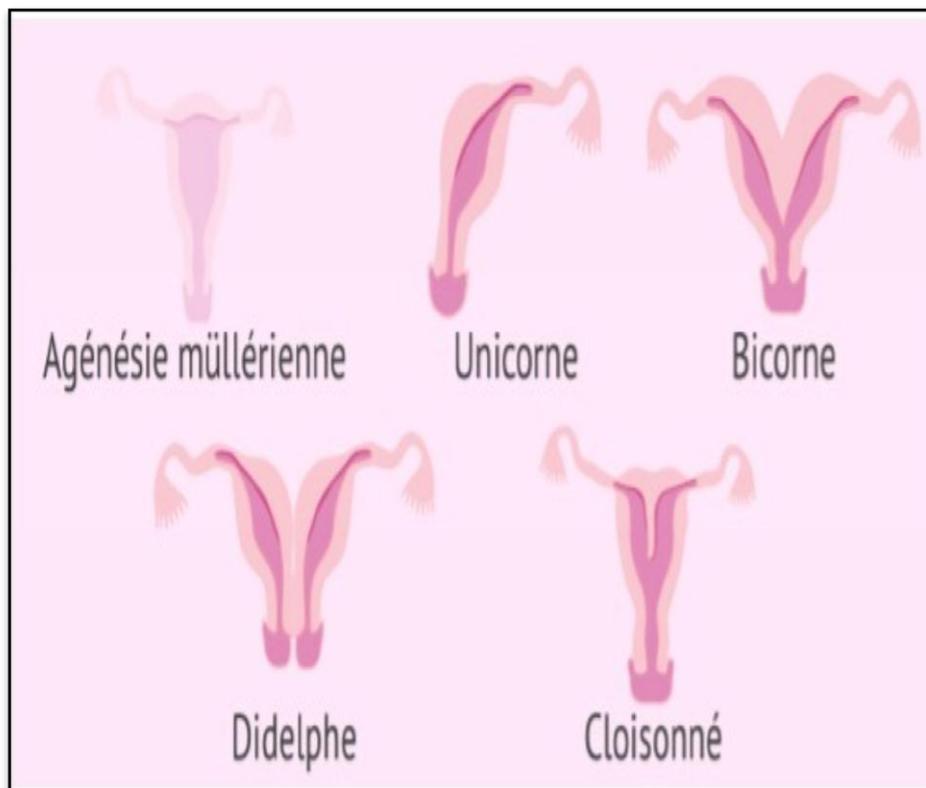
Annexe IV: Etiologies et les fréquences de l'insuffisance ovarienne prématurée (Christine-maitre *et al.*, 2002).

	Étiologie	Fréquence
Auto-immune	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Polyendocrinopathie de type II IOP avec maladie autoimmune	?
Toxique-latrogène	Chimiothérapie	
	Radiothérapie	
	Ovariectomie bilatérale	
	Tabac ?	
Virale	Oreillons ?	
Génétiques		
Chromosome X	Syndrome de Turner	1/2 500
	Triple X	1/900
	Délétions du chromosome X	
	Translocation X, autosome	
	FRAXA	1/590
	Gène <i>BMP15</i>	< 10 cas
Autosomes	Mutation du récepteur de la FSH	< 10 cas
	Mutation de FSHβ	< 10 cas
	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Blépharophimosis (BPES) Gène <i>FOXL2</i>	?
	Ataxie-télangiectasie	1/40 000
	Galactosémie	1/20 000-1/30 000
	Syndrome de Perrault	?
	Gène de l'aromatase	< 10 cas
	Gène 17 α hydroxylase, 17-20 desmolase	< 10 cas
	Gène STAR	< 10 cas
Gène <i>inhibine alpha</i>	< 10 cas	
Gène <i>GDF9</i>	< 10 cas	

Annexe V : Les différentes localisations de l'endométriose (Fernandez, 2007)

Localisation	Site d'implantation
Localisations pelviennes	Utérus : jusqu'à 70%
	Ovaire : plus de 50% (l'atteinte de l'ovaire gauche est plus fréquente)
	ligament tubo ovarien : plus de 30%
	Cul de sac postérieur (Douglas) : plus de 30%
	Ligaments utérosacrés : 30 à 70%
	Vagin : environ 15%
	Cul de sac vésico-utérin et vessie : 5 à 10%
	rectum et charnière recto sigmoïdienne : 75 à 90%
Localisations extra pelviennes	Système digestif : colon, estomac, intestin jusqu'à 30%
	Cicatrice cutanée, de césarienne ou d'épisiotomie
	Thorax : diaphragme, plèvre et poumons

Annexe VI: Les malformations utérines (lavergne et *al.*, 1996).



Annexe VII : Teste de pénétration croisée (Zorn *et al.*, 2005).

Test normal		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	POSITIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Glaire déficiente		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	NEGATIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	POSITIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Sperme déficient		
Glaire de la femme	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire de la femme	+ sperme témoin	POSITIF
Glaire témoin	+ sperme du mari	NEGATIF
Glaire Témoin	+ sperme témoin	POSITIF

Annexe VIII : Les examens qui peuvent être utilisés dans les différents types d'infertilité (Barillier, 2007).

Type de stérilité	Examens
Stérilité cervicale	Test de Hühner, test de pénétration croisée
Malformations cervico-vaginales, utérines	Hystérosalpingographie, échographie, hystéroscopie
Utérine (fibromes, adénomyoses...)	Hystérosalpingographie, hystéroscopie, échographie
Endométriose	Hystérosalpingographie, coelioscopie
Distilbène	Hystérosalpingographie, hystéroscopie, échographie, bilan hormonal
Tubaire	Recherche infection, hystérosalpingographie, échographie, coelioscopie, salpingographie sélective, cathétérisme rétrograde
Troubles de l'ovulation	Bilan hormonal, tests dynamiques, échographie, coelioscopie
Anomalies chromosomiques	Caryotype

Annexe IX : Pourcentage d'affection par des myomes en fonction du statut hormonal

Référence	Activité génitale	ménopause
Rabat (Amri,1997)	93,10%	6,90%
Casa (Belmahi,2005)	97,70%	2,30%
Tunisie (Mahbouli et al., 2001)	90%	10%
Rabat (El Ameri,2005)	98,50%	2%

Annexe X : Pourcentage de l'infertilité dû au myome

Référence	Pourcentage %
Rabat (Zyani)	15,70
France (Faguer)	31,42
oujda (Amri)	22 ,30
Marrakch (El ouardighi et Soummami ,2016)	12 ,50
Sidi Bel Abbes (Chalal et Demmouche,2011).	13,93

Annexe XI : Formulaire de consentement pour étude génétique.

Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire

Chef de laboratoire : Pr D.SATTA

Formulaire de consentement pour étude génétique

Je soussigné(e) : Nom **Prénom**

Certifie avoir été pleinement informé(e) par le :

1. Des raisons et des conditions de l'étude génétique me concernant
2. Du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus
3. Que ces études se limiteront à la recherche d'une anomalie génétique dans le cadre du cancer du sein
4. Que ces études seront réalisées par un laboratoire spécialisé et agréé
5. Que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant des résultats ainsi que toute information confidentielle me concernant
6.
 - **Donne mon accord pour l'enregistrement des données médicales nécessaires à ces études**
 - **Accepte que le prélèvement puisse être utilisé pour ces examens.**
 -

Fait à :

Le :

Signature du patient

Nom et signature du responsable de prélèvement

Cachet du laboratoire

Annexe XII : Formulaire de consentement pour étude génétique.

➤ Etapes de l'extraction d'ADN

- Ajouter dans un tube Falcon de 50 ml le sang total, puis compléter jusqu'au volume de 50ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20:5.
- Laisser le mélange 10 min dans le bain de glace.
- Centrifuger pendant 10 min à 3900 g (3900 rpm).
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le TE 20:5 au culot jusqu'à 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant pour obtenir un culot de leucocytes.
- Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter « 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8 ,2), 200 µl de SDS à 10% (détruire les membranes et libérer l'ADN), 100 µl de protéinase K à 10 mg /ml (purification du mélange) ».
- Dans l'étuve, agiter les tubes dans une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain, laisser refroidir dans le bain de glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre les tubes 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger pendant 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15 ml, et puis ajouté 2 fois son volume d'éthanol absolu (environ 8ml) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN s'est formée visible à l'œil nu (laissé le tube éventuellement 30 min à 20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube eppendorf stérile.

➤ Solubilisation de l'ADN

L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µl de TE 10 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.

Laisser les tubes sur un agitateur rotateur à 35 °C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

Résumés

Résumé :

En Algérie, l'infertilité chez les femmes associées à un fibrome utérin représente un réel problème dans le service de gynécologie obstétrique. Certains facteurs favorisant la survenue de l'infertilité féminine tels que l'âge maternel > 30 ans, syndrome des ovaires polykystique, trouble de l'ovulation ainsi que le fibrome utérin qui a un impact sur la fertilité féminine à cause de sa taille et sa localisation.

L'ECA est une enzyme clé dans le système rénine angiotensine. Compte tenu de l'important rôle de l'ECA, il semble être une cause qui pourrait favoriser le développement d'une infertilité féminine. L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques phénotypiques, cliniques et obstétriques et d'examiner d'éventuelle association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le risque de l'infertilité chez les femmes associées à un fibrome utérin.

Méthode : Sur un total de 31 femmes, ayant participé à cette étude, les 15 patientes infertiles ont été comparés à 16 témoins. Après l'extraction de l'ADN leucocytaire, la séquence d'intérêt avait été amplifiée par PCR directe et analysée par électrophorèse.

Résultat : Dans notre étude, les deux génotypes sont représentés avec des fréquences génotypiques et alléliques variables, Après calcul de l'OR et de la *p-value*, les résultats ont montré une association négative entre les deux groupes ($p = 0,16$ pour DD versus II+DI ; $p = 0,28$ pour II versus DI et $p = 0,05$ pour I versus D).

Dans notre échantillon, une association significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'âge des femmes infertiles qui possèdent des fibromes utérins.

Conclusion : L'étude génétique n'avait révélé aucune association significative entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'infertilité féminine associée aux fibromes utérins dans la population algérienne. Des études ultérieures de la relation entre le polymorphisme étudié et la concentration plasmatique de cette dernière seront nécessaires afin de mieux comprendre le rôle des différents génotypes dans l'infertilité, ainsi des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme.

Abstract :

In Algeria, infertility in women associated with uterine fibroids is a real problem in the obstetric gynecology department. Certain factors favoring the occurrence of female infertility such as maternal age > 30 years, polycystic ovary syndrome, ovulation disorder as well as uterine fibroma which has an impact on female fertility because of its size and its size. location.

ACE is a key enzyme in the renin angiotensin system. Considering the important role of ACE, it appears to be a cause that could favor the development of female infertility. The objective of our study was to clarify the phenotypic, clinical and obstetric characteristics and to examine the possible association between the I / D polymorphism of the ACE gene and the risk of infertility in women associated with uterine fibroid.

Method: Out of a total of 31 women who participated in this study, the 15 infertile patients were compared to 16 controls. After the extraction of the leukocyte DNA, the sequence of interest was amplified by direct PCR and analyzed by electrophoresis.

Result: In our study, the two genotypes are represented with variable genotypic and allelic frequencies, After calculation of the OR and the p-value, the results showed a negative association between the two groups ($p = 0.16$ for DD versus II + DI; $p = 0.28$ for II versus DI and $p = 0.05$ for I versus D).

In our sample, a significant association between the I / D polymorphism of the ACE gene and the age of infertile women with uterine fibroids.

Conclusion: The genetic study did not reveal any significant association between the I / D polymorphism of the ACE gene and female infertility associated with uterine fibroids in the Algerian population. Further studies of the relationship between the studied polymorphism and the plasma concentration of the latter will be necessary in order to better understand the role of different genotypes in infertility, thus larger scale molecular studies should be carried out to clarify the impact of this polymorphism.

Key- words : ACE (Angiotensin Converting Enzyme), Female infertility, uterine fibroids.

ملخص

في الجزائر، يعتبر العقم المرتبط بالأورام الليفية الرحمية مشكلة حقيقية في قسم أمراض النساء والتوليد. بعض العوامل المؤيدة لحدوث العقم عند النساء مثل عمر الأم < 30 سنة ، متلازمة تكيس المبايض ، اضطراب التبويض وكذلك الورم الليفي الرحمي الذي يؤثر على خصوبة المرأة بسبب حجمه وحجمه.

ACE هو إنزيم رئيسي في نظام الرينين أنجيوتنسين. بالنظر إلى الدور المهم ل ACE، يبدو أنه سبب يمكن أن يساعد في تطور العقم عند النساء. كان الهدف من دراستنا هو توضيح الخصائص المظهرية والسريية والتوليدية وفحص الارتباط المحتمل بين تعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وخطر العقم عند النساء المرتبط بالورم الليفي الرحمي.

الطريقة: من بين إجمالي 31 امرأة شاركن في هذه الدراسة، تمت مقارنة 15 مريضة مصابة بالعقم مع 16 مجموعة تحكم. بعد استخراج الحمض النووي للكريات البيض، تم تضخيم تسلسل الاهتمام عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل المباشر وتحليله بواسطة الرحلان الكهربائي.

النتيجة: في دراستنا ، تم تمثيل النوعين الجينيين بترددات وراثية متغيرة وأليل ، بعد حساب OR والقيمة p ، أظهرت النتائج ارتباطاً سلبياً بين المجموعتين ($p = 0.16$ مقابل DD ، $p = 0.28$ مقابل II ، و $p = 0.05$ مقابل I مقابل D).

في عينتنا، هناك ارتباط كبير بين تعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وعمر النساء المصابات بالعقم المصابات بأورام ليفية رحمية.

الخلاصة: لم تكشف الدراسة الجينية عن أي ارتباط معنوي بين تعدد الأشكال I / D لجين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والعقم عند النساء المصاحب للأورام الليفية الرحمية في السكان الجزائريين. سيكون من الضروري إجراء مزيد من الدراسات حول العلاقة بين تعدد الأشكال المدروس وتركيز البلازما لهذا الأخير من أجل فهم أفضل لدور الأنماط الجينية المختلفة في العقم، وبالتالي يجب إجراء دراسات جزيئية على نطاق أوسع لتوضيح تأثير تعدد الأشكال.

Année universitaire 2020 – 2021	Présenté et soutenu par : BENMAIZA Safa Lina BENDJAMA Chahrazed
Implication du polymorphisme I / D du gène <i>ECA</i> Chez les femmes infertiles avec des fibromes utérins	
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Génétique Moléculaire	
<p>En Algérie, l'infertilité chez les femmes associées à un fibrome utérin représente un réel problème dans le service de gynécologie obstétrique. Certains facteurs favorisant la survenue de l'infertilité féminine tels que l'âge maternel > 30 ans, syndrome des ovaires polykystique, trouble de l'ovulation ainsi que le fibrome utérin qui a un impact sur la fertilité féminine à cause de sa taille et sa localisation.</p> <p>Depuis quelques années un intérêt particulier avait été accordé au polymorphisme du gène de l'<i>ECA</i>.</p> <p>L'objectif de notre étude était de préciser les caractéristiques démographiques, topographique, phénotypique et d'examiner d'éventuelle associations entre le polymorphisme génétique I/D du gène <i>ECA</i> et l'infertilité féminine.</p> <p>Méthode : Sur un total de 31 femmes, ayant participé a cette étude, les 15 patientes infertiles ont été comparés à 16 témoins. Après l'extraction de l'ADN leucocytaire, la séquence d'intérêt avait été amplifiée par PCR directe et analysée par électrophorèse.</p> <p>Résultat : Dans notre étude, les deux génotypes sont représentés avec des fréquences génotypiques et alléliques variables, Après calcul de l'OR et de la <i>p-value</i>, les résultats ont montré une association négative entre les deux groupes ($p = 0,16$ pour DD versus II+DI ; $p = 0,28$ pour II versus DI et $p = 0,05$ pour I versus D).</p> <p>Dans notre échantillon, une association significative entre le polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> et l'âge des femmes infertiles qui possèdent des fibromes utérins.</p> <p>Conclusion : L'étude génétique n'avait révélé aucune association significative entre le polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> et l'infertilité féminine associée aux fibromes utérins dans la population algérienne. Des études ultérieures de la relation entre le polymorphisme étudié et la concentration plasmatique de cette dernière seront nécessaires afin de mieux comprendre le rôle des différents génotypes dans l'infertilité, ainsi des études moléculaires à plus grande échelle doivent être menées pour clarifier l'impact de ce polymorphisme.</p>	
Mots-clés : enzyme de la conversion de l'angiotensine (<i>ECA</i>), infertilité fibrome utérin.	
Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie et génétique moléculaire.	
Président : CHELLAT Djalila (Professeur – UPMC1).	
Encadreur : DAOUI Zineb (Maitre de conférence B - UPMC1).	
Examinatrice : SEDRATI Khadidja (Maitre de conférence B - UPMC1).	