

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie des populations et des organismes



Mémoire de Fin d'Études en vue de l'Obtention du Diplôme de Master II
En sciences de la nature et de la vie
Option : Reproduction animale

Thème
Étude rétrospective et prospective sur l'impact des fibromes utérins sur la fertilité des patientes suivis au niveau de l'hôpital de Beni Messous.

Présenté par : **CHEIFA Imen** et **BASSOURI Ilham**

Jury de soutenance :

Mme ZATRA Y.	Maître assistante/ Université de Blida1	Présidente
Mme DJAZOULI Z.	Maître conférence A/ Université de Blida 1	Examinatrice
Mme SAYAD M.	Maître conférence B/Université de Blida 1	Promotrice
Mme OUDJIDA F.	Professeur/ Hôpital Beni Messous	Co-promotrice

Promotion : 2016 – 2017

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier infiniment notre Dieu, le tout puissant, qui nous a donné le courage et la volonté pour la réalisation de ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier vivement notre promotrice Mme **SAYAD**, et Co-promotrice Mme **OUJIDA** pour leurs aides, leurs disponibilités et leurs patiences, ainsi que pour leurs conseils.*

*Nos sincères remerciements vont aussi à Mme **ZATRA Y.** et Mme **DJAZOULI Z.** pour avoir Accepté d'être respectivement Présidente et Examinatrice de notre travail et nous avoir honorés par leurs présences.*

*Aussi, nous remercions vivement tous les enseignants et les enseignantes du Département Biologie des Populations et des Organismes qui nous ont enseigné durant notre cursus universitaire, plus particulièrement Mr. **BESSAAD A.**, Mme **CAICHI W.**, Mme **BENAZOUZE F.** et Mr **DOUKARA L***

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de loin ...

Enfin, nous tenons à remercier tous nos collègues d'étude, particulièrement notre promotion « Reproduction animale ».

Dédicace

*A ma très chère mère, la lumière des nuits et mon chemin vers le paradis.
A mon très cher père, symbole de sagesse, et la cause de mon existence dans cette
vie.*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de
formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

Je tiens aussi à dédier ce modeste travail à :

Mon cher frère et ma charmante belle sœur

Ma chère sœur ikram,

My Rikudou, shekh ma shieraki anni

Ma chère binôme Ilham 1 ère édition

Mes chères copines Meriem, Nassima, Nesrine et Selma.

Toute ma famille, petits et grands,

Tous mes amis surtout les REPROS.

En fin à vous qui prenez la peine de lire ce mémoire.

Imen



Je dédie ce travail à ...

♥♥♥♥♥ **À le roi de la famille** ♥♥♥♥♥

C'est un mot mais pas comme les autres, formé de deux syllabes 'papa'. Ce mot a un grand impact dans mon cœur car j'ai longtemps désiré et j'espère le répéter dans toute ma vie mais la sentence divine a voulu votre départ de cette vie. Puisse Allah Le Clément et Le Miséricordieux accorder le repos dans son paradis éternel. Nous nous rencontrerons dans le paradis si Allah le veut. Je t'aime mon cher papa

♥♥♥♥♥ **À la reine de la famille** ♥♥♥♥♥

*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre ...
A la prunelle de mes yeux, la fleur et l'amour de ma vie, ma source d'inspiration.*

Ma mère je t'aime très fort

♥♥♥♥♥ **À mes chères sœurs** ♥♥♥♥♥

Mes chères sœurs, en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

♥♥♥♥♥ **À mes chers petits neveux et nièces** ♥♥♥♥♥

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

♥♥♥♥♥ **À toute ma famille et tous mes très chers amis** ♥♥♥♥♥

*Si petite qu'elle soit, mais si grande dans mon cœur, avec mes sincères sentiments d'estime et de respect. Particulièrement ma chère sœur et copine **Khalissa**.*

Je vous dis merci.

*Je termine avec la personne qui a partagé tout le travail, qui a supporté mon humeur au moment de stress, ma chère binôme et ma douce sœur **Merci IMEN 2ème édition** ;)*

Most importantly Keep Smiling Because Life Is Beautiful Thing and There Is So Much to Smile About ☺

♥ **Je vous aime tous ILHAM !!!** ♥

ملخص:

الأورام الليفية أو الورم العضلي الأملس هي الأورام الحميدة الأكثر شيوعا التي تستهدف الجهاز التناسلي للمرأة لأنها تصيب 20 إلى 30% من النساء اللواتي يزيد سنهن عن 35 سنة. شملت دراستنا الاسترجاعية والمحتملة 30 مريضا بين جانفي 2017 و جوان 2017 بمصلحة النساء والتوليد ومخبر التشريح الباطني بمستشفى بني مسوس "اسعد حساني". حيث أن في مجموعتنا كان أدنى وأقصى سن يتراوح بين 24 و 40 سنة، مع أقصى تردد للإصابة ما بين 38 و 40 سنة.

العقم الأولي يرتبط مع الأورام الليفية الرحمية في 27% من الحالات. في حين أن العقم الثانوي يمثل 13%. وقد هيمنت غالبية الأعراض حالات نزيف رحمي (33%) مما تسبب في (27%) من حالات فقر الدم.

إن تطور ونمو الورم العضلي الأملس منذ فترة طويلة مرتبط مع الهرمونات الستيرويدية وخاصة هرمون الاستروجين. وفقا لنتائجنا هناك تناسب طردي بحيث انه كلما زاد تركيز الهرمونات الستيرويدية وبالأخص الأستروجين زاد حجم الورم.

تبين الدراسة التشريحية أن أنسجة الورم العضلي الأملس الرحمي بعد تلويته بالهيماتوكسيلين يوسين تسمح بتلوين النواة بالون البنفسجي حيث تبين كثافة الخلايا أكثر بكثير من عضل الرحم العادي.

العلاج الجراحي هو في المقام الأول، غالبا ما يتم استئصال الورم العضلي وهو فعال بالنسبة للأورام التحت بطانية والتي توجد خارج جدار الرحم، لكن رجوع المرض يظل شائعا. طرق العلاج متعددة حيث أن التكنولوجيا الجديدة تبدو واعدة، ولكن عدم وجود منظور يحد من قدرتنا على تقديمه بثقة لمرضانا.

الكلمات المفتاحية: الأورام الليفية أو الورم العضلي الأملس، الأورام الحميدة، العقم الأولي، العقم الثانوي، الاستروجين، استئصال الورم العضلي.

Résumé :

Les fibromes ou les léiomyomes sont des tumeurs bénignes les plus fréquentes qui touchent l'appareil génital de la femme puisque 20 à 30% des femmes après 35 ans en sont porteuses. Notre étude rétrospective et prospective a porté sur 30 patientes entre Janvier 2017 et juin 2017 au Service de Gynécologie-Obstétrique et laboratoire d'anatomie pathologie au sein de l'hôpital de Béni Messous « ISSAAD HASSANI ». Les âges extrêmes étaient de 24 ans à 40 ans, avec un pic de fréquence entre 38 et 40ans.

L'infertilité primaire était associée aux fibromes utérins dans 27% des cas. Alors que l'infertilité secondaire représente 13%. La symptomatologie était dominée par les hémorragies utérines (33%)causant (27%) des cas d'anémie.

Le développement et la croissance de léiomyome a longtemps été associée avec des hormones stéroïdiennes et en particulier les œstrogènes. D'après nos résultats il ya une relation significative, car plus la concentration des œstrogènes augmente le volume de la tumeur augmente.

L'étude anatomopathologique montre que l'histologie de léiomyome utérin après coloration de l'hématéine-éosine permet de colorer les noyaux en violet, montrant qu'il existe une grande densité cellulaire bien supérieure à celle du myomètre normal.

Le traitement est essentiellement chirurgical. La myomectomie est souvent réalisée et efficace pour les myomes sous muqueux et sous séreux. Les modalités thérapeutiques sont nombreuses lorsque La nouvelle technologie semble prometteuse, mais le manque de recul limite notre capacité de les présenter avec assurance à nos patientes.

Mots clés : Fibromes ou les léiomyomes, tumeurs bénignes, Infertilité primaire, infertilité secondaire, œstrogènes, myomectomie.

Abstract:

Fibroids or leiomyomas are the most frequent benign tumors affecting the female reproductive system since 20 to 30% of women after 35 years are carriers. Our retrospective and prospective study covered 30 patients between January 2017 and June 2017 at the Department of Gynecology and Obstetrics and Laboratory of Anatomy Pathology in the hospital of Béni Messous "ISSAAD HASSANI". The extreme ages ranged from 24 to 40 years, with a peak frequency between 38 and 40 years.

Primary infertility was associated with uterine fibroids in 27% of cases. While secondary infertility accounts for 13%. Symptomatology was dominated by uterine haemorrhages (33%) causing (27%) cases of anemia.

The development and growth of leiomyoma has long been associated with steroid hormones and especially estrogens. According to our results there is a direct proportion, because the higher the concentration of estrogen increases the volume of the tumor increases.

The anatomopathological study shows that the histology of the uterine leiomyoma after coloration of the hematein-eosin makes it possible to stain the nuclei in violet, showing that there is a great cell density that is much superior to that of the normal myometrium.

The treatment is essentially surgical. Myomectomy is often performed and effective for submucosal and subserosal. Therapeutic modalities are numerous when the new technology seems promising, but the lack of retreat limits our ability to present them with assurance to our patients.

Key words : Fibroids or leiomyomas, benign tumors, Primary infertility, secondary infertility, uterine hemorrhages, estrogen, Myomectomy.

Table des matières

Introduction générale	1
------------------------------------	---

Chapitre I : Données bibliographiques

I.1. Anatomie de l'appareil génital féminin	2
I.1.1. Anatomie de l'utérus	2
I.1.2. Configuration extérieure de l'utérus et ces rapports	3
I.1.3. Les systèmes de maintien de l'utérus	3
I.2. Rappel Histologique	4
I.2.1. L'Endomètre (muqueuse de l'utérus)	4
I.2.2. Le myomètre	4
I.2.3. La séreuse	4
I.3. Rappel Physiologique	5
I.3.1. La régulation hormonale	5
I.3.1.1. Les œstrogènes	5
I.3.1.2. La progestérone	5
I.3.1.3. La relaxine	6
I.3.1.4. L'ocytocine	6
I.4. La pathologie	6
I.4.1. La Physiopathologie	6
I.4.2. Anomalies cytogénétiques	6
I.4.3. Classification	7
I.4.3.1. Léiomyome interstitiel (intramural).....	7
I.4.3.2. Léiomyome sous muqueux	7
I.4.3.3. Léiomyome sous-séreux	7
I.4.4. Acteurs de la croissance des léiomyomes	8
I.4.5. Hormones stéroïdes et myomètre sain	8
I.4.6. Estrogènes et léiomyome	8
I.4.7. Progestérone et léiomyome	9
I.4.8. Les facteurs de croissance.....	9
I.4.8.1. Epidermal growth factor » (EGF)	9
I.4.8.2. Fibroblast growth factor-2 » (FGF-2)	9
I.4.8.3. Transforming growth factor-b (TGF-b)	10

Table des matières

I.4.8.4. Platelet-derived growth factor PDGF	10
I.4.8.5. Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)	10
I.4.9. Rôle des cyclines	10
I.5. Épidémiologie	11
I.5.1. Âge	11
I.5.2. Les variations ethniques	11
I.5.3. L'histoire familiale	11
I.5.4. La parité	12
I.5.5. La contraception orale	12
I.6. Anatomopathologie	12
I.6.1. La macroscopie	12
I.6.1.1. L'Aspect	12
I.6.1.2. Le Nombre	12
I.6.1.3. La Taille	12
I.6.1.4. Le poids	12
I.6.1.5. Le siège	12
I.6.2. La microscopie.....	13
I.7. Léiomyome et infertilité	13
I.7.1. Conséquences des fibromes sur la fertilité.....	13
I.8. Léiomyome et grossesse	14
I.8.1. Influence des léiomyomes sur l'évolution de la grossesse	14
I.8.1.1. Avortements spontanées précoces	14
I.8.1.2. Accouchements prématurés	15
I.8.1.3. Retard de croissance intra-utérin	15
I.8.1.4. Hémorragies de la délivrance	15
I.9. Etude clinique	15
I.9.1. Les complications	15
I.9.1.1. Les complication hémorragique.....	15
I.9.1.2. Les complications douloureuses	15
I.2.8.1.3. Les complications mécaniques	16
I.10. Etude para clinique	16
I.10.1. Échographie	16
I.10.2. IRM.....	17

Table des matières

I.11. Les traitements du léiomyome utérin.....	18
I.11.1. Traitement médical	18
I.11.1.1. Les progestatifs	18
I.11.1.2. Analogues du LH-RH	18
I.11.2. Traitement chirurgical.....	18
I.11.2.1. Myomectomie	18
I.11.2.2. Hystérectomie	19
I.11.3. Traitement non chirurgical.....	19
I.11.3.1. Embolisation de l'artère utérine.....	19

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II.1. Population d'étude	20
II.2. Matériels non biologique	20
II.3. Matériels biologique	20
II.4. Méthodes d'études	21
II.4.1. Méthodes de dosage hormonal	21
II.4.1.1. Prélèvements sanguins	21
II.4.1.2. Principe de l'appareil.....	21
II.4.1.3. Technique de dosages	21
II.4.2. Etude anatomopathologique	25
II.4.2.1. Prélèvements biopsiques.....	25
II.4.2.2. Identification des échantillons	25
II.4.2.3. Examen macroscopique	26
II.4.2.4. Etude histologique	26
II.4.3. Etude Immunohistochimique.....	28
II.4.3.1. Principe et l'intérêt de la technique	28
II.4.3.2. Mode opératoire.....	29
II.4.4. Etude statistiques	31

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1. Résultats de l'étude rétrospective et Prospective	32
--	----

Table des matières

III.1.1. Description de la population	32
III.1.1.1. Répartition selon les années	32
III.1.1.2. Répartition des patientes selon l'âge de l'apparition de la maladie	32
III.1.1.3. Répartition des léiomyomes utérins selon le nombre.....	33
III.1.1.4. Répartition des léiomyomes utérins selon la localisation de la tumeur	34
III.1.1.5. Répartition des léiomyomes utérins selon la taille des tumeurs.....	35
III.1.1.6. Répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon les modifications du cycle menstruel.....	36
III.1.2. Paramètres cliniques.....	37
III.1.2.1. Les complications du léiomyome utérin	37
III.1.3. Les différents dosages hormonaux	38
III.1.3.1. Comparaison entre les différents paramètres de dosages de FSH, LH, Œstradiol et Progestérone en fonction de la taille des léiomyomes utérin	38
III.1.3.2. Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de myome Utérin	38
III.1.3.3. Représentation des taux des hormones, FSH, LH, Œstrogène et progestérone des patientes avant et après la myomectomie	41
III.1.3.4. Interprétation des résultats de test χ^2 par rapport au traitement chirurgical (myomectomie)	41
III.1.4. Etude anatomopathologique	42
III.1.4.1. Coloration à l'hématéine-éosine.....	42
III.1.5. Etude immunohistochimique.....	44
III.1.5.1. Marquage à l'ACTINE MUSCLE LISSE.....	44
III.1.5.2. Marquage à H-CALDESMON.....	45
III.1.5.3. Marquage à KI 67.....	45
Conclusion générale	46

Table des matières

Références Bibliographiques	47
--	-----------

ANNEXE A

ANNEXE B

Liste des figures

Chapitre I : Données bibliographiques.

Figure 1 : Schéma représentatif d'organes génitaux externes	02
Figure 2 : Anatomie de l'appareil génital de la femme.....	03
Figure 3 : Structure histologique de l'endomètre.	04
Figure 4 : Localisation des léiomyomes utérins.	07
Figure 5 : Etiologie des léiomyomes utérins.	11
Figure 6 : Aspect macroscopique du fibrome utérin après résection.	13
Figure 7 : léiomyome sous –séreux à base d'implantation large.	17
Figure 8 : utérus polomyomateux, visualisation de l'endomètre en IRM.	17
Figure 9 : Embolisation des artères utérines.	19

Chapitre II : Matériel et Méthodes.

Figure 10 : Principe du test : dosage de compétition de l'œstradiol.	24
--	----

Chapitre III : Résultats et discussions

Figure 11 : Répartition de léiomyome utérin selon les années.....	32
Figure 12 : Répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon l'âge de l'apparition.....	32
Figure 13 : Répartition des patientes selon le nombre du léiomyome.....	33
Figure 14 : Répartition des léiomyomes selon leur localisation dans l'utérus.....	34
Figure 15 : Répartition des léiomyomes selon la taille.	35
Figure 16 : Répartition des patientes selon les perturbations du cycle menstruel.....	36
Figure 17 : Les complications du léiomyome utérin.....	37

Figure 18 : Représentation des Taux FSH, LH, Œstradiol et Progestérone chez les patientes atteintes des léiomyomes utérins en fonction de la taille.....	38
Figure 19 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH..	39
Figure 20 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH	39
Figure 21 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de l'œstradiol.	40
Figure 22 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la Progestérone.....	40
Figure 23 : Représentation des résultats des différents dosages hormonaux avant et après la myomectomie.....	41
Figure 24 : Aspect macroscopique de léiomyome utérin.	42
Figure 25 : Histologie de léiomyome utérin, HE ×10.	42
Figure 26 : Histologie de léiomyome utérin HE×40.	43
Figure 27 : Histologie de léiomyome utérin : architecture fasciculée HE×10.	43
Figure 28 : Histologie de léiomyome utérin, remaniements fibreux HE×20.	43
Figure 29 : Histologie de léiomyome utérin intramural, architecture fasciculée HE×10.	44
Figure 30 : Expression cytoplasmique des fibres musculaires lisses à l'AML : IHC×40.....	44
Figure 31 : Expression cytoplasmique à H-Caldesmone des fibres musculaires lisses : IHC×40.	45
Figure 32 : Expression nucléaire faible au KI 67 : IHC ×40.....	45

ANNEXE B

Figure 33 : Circulateur (Leica).

Figure 34 : Appareil d'inclusion.

Figure 35 : Microtomie.

Figure 36 : Plaque chauffante.

Figure 37 : Etuve.

Figure 38 : Panier des lames.

Figure 39 : Montage.

Figure 40 : Lames d'étalement.

Figure 41 : Cassettes.

Figure 42 : Batterie de coloration

Figure 43 : Les bains de xylène.

Figure 44 : Le tampon PBS.

Figure 45 : La solution de démasquage.

Figure 46 : Les marqueurs.

Figure 47 : Automate cobas e 411.

Figure 48 : Bain marie.

Figure 49 : Centrifugeuse.

Figure 50 : Microscope.

Figure 51 : Fixation.

Liste des tableaux

Chapitre II : Matériel et Méthodes

Tableau I : Les normes valeurs du dosage d'FSH.	22
Tableau II : Les normes valeurs du dosage d'LH.....	23
Tableau III : Les normes valeurs du dosage d'Œstradiol.....	24
Tableau IV : Les normes valeurs du dosage de la progestérone.....	25

Chapitre III : Résultats et discussions

Tableau V : Tableau représentatif du coefficient de corrélation.....	39
---	----

ANNEXE A

Tableau VI : Répartition de léiomyome utérin selon les années.

Tableau VII : Répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon l'âge de l'apparition.

Tableau VIII : Répartition des patientes selon le nombre du léiomyome.

Tableau IX : Répartition des léiomyomes selon leur localisation dans l'utérus.

Tableau X : Répartition des léiomyomes selon la taille.

Tableau XI : Répartition des patientes selon les perturbations du cycle menstruel.

Tableau XII : Les complications du léiomyome utérin.

Tableau XIII : Représentation des Taux FSH, LH, Œstradiol et Progestérone chez les patientes atteintes des léiomyomes utérins en fonction de la taille.

Tableau XIV : Résultats des différents dosages hormonaux avant et après la myomectomie.

ANNEXE B

Tableau XV : Matériel non biologique.

Liste des abréviations

AML : actine muscle lisse.

AMM : Autorisation de mise en marché.

ATCD : Antécédent.

CDK : cyclin-dependent kinase (Protéines kinases cyclines dépendantes).

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique.

EGF : Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique).

FGF-2 : Fibroblast growth factor-2 (facteurs de croissance des fibroblastes-2).

FSH : Follicle Stimulating Hormone (Hormone folliculo-stimulante).

GnRh : Gonadotrophine releasing Hormone (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires).

H-cald : h-caldesmone.

HE : hémateïne-éosine.

IHC : Immunohistochimie.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1 (Facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline).

LH : Luteinizing-releasing hormone (Hormone lutéinisante).

OTR : oxytocine receptor (Récepteur d'ocytocine).

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor (Facteur de croissance dérivé des plaquettes).

RCIU : Retard de croissance intra-utérin.

RE : Récepteur Œstrogénique.

RH : Récepteurs Hormonaux.

RP : Récepteur Progestatif.

TGF- β : Transforming growth factor- β (facteur de croissance transformant).

VEGF-A : Vascular endothelial growth factor-A (facteur de croissance de
l'endothélium vasculaire).

Glossaire

Agoniste : Hormone, neuromédiateur, ou produit naturel ou synthétique qui se fixe sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence et qui produit, au moins en partie, les mêmes effets (**Larousse médicale, 2006**).

Angiogenèse : Formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants qui permettent d'irriguer notamment les tumeurs cancéreuses. (**Larousse médicale, 2006**).

Antagoniste : Substance se fixant sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence, en empêchant celle-ci de produire tout ou partie de ses effets habituels. (**Larousse médicale, 2006**).

Apoptose : Processus physiologique programmé qui conduit une cellule à sa mort naturelle. (**Larousse médicale, 2006**).

Aromatase : Enzyme catalysant l'aromatation du cycle A de la testostérone conduisant à la biosynthèse de l'œstradiol. (**Berthet J, 2005**).

Atrophie : Diminution pathologique du volume d'une structure ou d'un organe. Elle débute habituellement par une réduction de la taille des cellules, généralement suivie de leur disparition par apoptose. (**Larousse médicale, 2006**).

Autocrine : Se dit d'une cellule qui synthétise des substances agissant sur ses propres récepteurs. (**Berthet J, 2005**).

Chimiluminescence : Production de lumière visible accompagnant une réaction chimique à température ordinaire. Le produit de la réaction est une molécule excitée qui au lieu de convertir l'énergie d'excitation en chaleur, la transfère à un chromophore qui émet de la lumière (**Berthet J, 2005**).

Cyclines : Protéine cellulaire jouant un rôle indispensable dans le cycle de division cellulaire, dont la synthèse s'effectue pendant l'interphase et la destruction après le déclenchement de la mitose. (**Berthet J, 2005**).

Cytochrome P450 : Famille d'enzymes d'une grande importance en pharmacologie, chromoprotéines, localisées à la face interne du réticulum cytoplasmique (**Berthet J, 2005**).

Cytogénétique : Branche de la génétique qui étudie les chromosomes, à l'état normal ou pathologique, à l'aide de techniques cytologiques. (**Larousse médicale, 2006**).

Cytokines : protéines ou glycoprotéines sécrétées qui stimulent la multiplication ou la différenciation cellulaire à de très faible concentration (**Berthet J, 2005**).

Cytopathologie : Étude des maladies cellulaires. La cytopathologie est l'étude des modifications morphologiques des cellules, provoquées par les maladies. Son champ d'application est très diversifié : cytologie sanguine (numération globulaire, formule leucocytaire), médullaire (moelle osseuse), cytologie d'organes ponctionnés (rate, foie) ou de tissus superficiels (frottis vaginaux). (**Larousse médicale, 2006**).

Hémostase : Arrêt, spontané ou artificiel, d'un flux sanguin ou d'une hémorragie. L'hémostase physiologique est un processus complexe associant vasoconstriction, agrégation plaquettaire, puis coagulation aboutissant à la formation du caillot (**Quevauvillier J, 2007**).

Histopathologie : Utilisation des techniques de l'histologie (étude au microscope des tissus vivants) pour étudier les tissus prélevés par biopsie ou sur une pièce opératoire, ou encore au cours d'une autopsie. (**Larousse médicale, 2006**).

Hyperplasie : Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent, L'hyperplasie est l'une des causes de l'hypertrophie (augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe). (**Larousse médicale, 2006**).

Hypertrophie : Développement exagéré des éléments anatomiques d'une partie d'un organe ou d'un organe entier sans altération de sa structure ; l'organe est alors augmenté en volume et en poids. (**Marino-Martinez C, 2014**).

Le CYP2C19 : Est un enzyme majeur dans la stéroïdogénèse. (**Berthet J, 2005**).

Ménorragie : Augmentation de l'abondance et de la durée des règles. Elle est le plus souvent le signe d'un fibrome utérin (fibrome sous-muqueux, endométriose utérine) ou d'un déséquilibre hormonal. Une infection sur un stérilet peut également être à l'origine d'une ménorragie (**Larousse Médical, 2006**).

Métrorragie : s.f. (angl. metrorrhagia). Hémorragie utérine survenant en dehors de la période des règles. (**Quevauvillier J, 2007**).

Monoclonal : qualifie une production de cellules issue d'une seule cellule (un clone).qualifie l'anticorps produit par un clone de plasmocytes (**Berthet J, 2005**).

Myocyte : Cellule musculaire. (**Quevauvillier J, 2007**).

Oncogène : Gène localisé dans un virus ou dans une cellule de l'organisme et favorisant la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (**Larousse médicale, 2006**).

Paracrine : Type de sécrétion hormonale dans laquelle la substance sécrétée agit sur les tissus voisins en se liant à un récepteur spécifique. (**Quevauvillier J, 2007**).

INTRODUCTION

Introduction

Plusieurs processus pathologiques peuvent entraîner une infertilité, par obstacle au passage des spermatozoïdes ou en empêchant la nidation. Parmi ces pathologies nous avons les léiomyomes utérins, aussi connus sous le nom de myomes ou de fibromes utérins, qui sont des tumeurs des cellules musculaires lisses, présents chez 20 à 50 % des femmes en âge de procréer, correspondent ainsi à la tumeur bénigne la plus fréquente (**Verkauf, 2002**).

L'étiologie de ce type de pathologie demeure encore ambiguë. Cependant, leur apparition et leur croissance sont influencées par de nombreux facteurs dont : les œstrogènes, les progestatifs, les facteurs de croissance et d'angiogenèse, la prédisposition génétique et la première ménarche précoce (**Bassot et Graesslin, 2008**).

De nombreuses théories ont été élaborées pour expliquer l'impact des fibromes sur la fertilité. En effet, il est connu que la déformation mécanique de la cavité utérine, la perturbation du passage des spermatozoïdes dans le col utérin par compression, même problème au niveau des trompes. (**Bassot et Graesslin, 2008**).

C'est dans cette optique que nous nous sommes posé les problématiques suivantes :

- Quel est le retentissement du léiomyome utérin sur la fertilité chez nos patientes suivies au niveau de l'hôpital de Beni Messous ?
- Quelles sont les mécanismes inhérents à cette pathologie qui est responsable de l'infertilité ?

Afin de répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude rétrospective et prospective de l'impact des myomes utérins sur la fertilité chez des patientes suivies au niveau du service de Gynécologie-Obstétrique et le laboratoire d'anatomo-pathologie au sein de l'hôpital de Béni Messous « ISSAAD HASSANI ».

Pour cela, en premier lieu, nous avons évalué les facteurs pronostiques par l'analyse des paramètres : âge, volume tumoral, la localisation et le dosage hormonal (LH, FSH, Œstradiol et Progestérone).

En second lieu, nous avons entrepris une étude histologique sur un prélèvement de léiomyome utérin afin de reconnaître les caractéristiques histologiques confirmant ainsi leur type cellulaire.

Chapitre I

Données bibliographiques

I.1- Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est constitué d'organes génitaux externes et internes :

- Les organes génitaux internes comportent :
 - Les annexes faites de deux ovaires et deux trompes droite et gauche.
 - Les trompes sont reliées à l'utérus, où se fait la nidation de l'œuf fécondé.
 - Le vagin.
- Les organes externes sont formés de :
 - Vestibule avec les glandes de Bartholin.
 - Les petites lèvres, les grandes lèvres et le clitoris (**Trogia, 2014**) (voir figure 1).

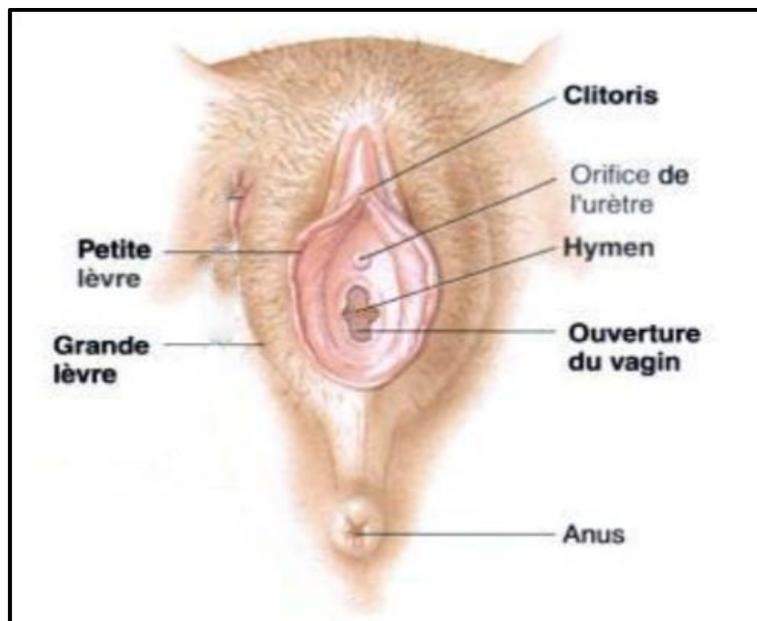


Figure 1 : schéma représentatif d'organes génitaux externes (**Sherwood, 2006**).

I.1.1. Anatomie de l'utérus

L'utérus est le site de la menstruation, de la nidation de l'ovule fécondé, du développement du fœtus durant la grossesse, situé entre la vessie et le rectum, il a la forme d'une poire renversé. Les divisions anatomiques de l'utérus sont :

- Le fond, la portion en forme de dôme située au-dessus des trompes de Fallope.
- Le corps, la portion centrale et principale.
- Le col la portion inférieure étroite s'ouvrant sur le vagin.
- Entre le corps et le col se trouve l'isthme (**Gerard et al., 1990**) (voir figure 2).

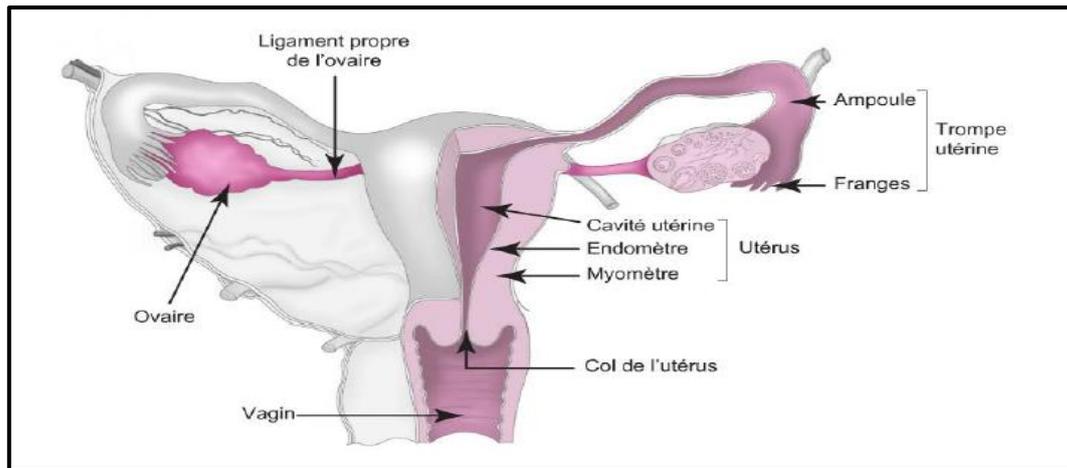


Figure 2 : Anatomie de l'appareil génital de la femme (Troglia, 2014).

I.1.2. Configuration extérieure de l'utérus et ces rapports

Le corps de l'utérus est la partie la plus volumineuse. Elle se situe du fond de l'utérus, la partie supérieure arrondie où s'insèrent les trompes de Fallope, jusqu'au rétrécissement faisant la jonction entre le corps et le col, nommé isthme de l'utérus (Elaine et al., 2014).

L'isthme correspond au rétrécissement de la partie inférieure du corps utérin et qui participe avec le col pour former le segment inférieur en fin de grossesse et au cours du travail d'accouchement (Gérard et al., 1990).

Le col est divisé en deux parties par le vagin :

- Une partie supra-vaginale prolongée par le corps utérin.
- L'autre partie intra-vaginale accessible aux doigts au toucher vaginal et visible au spéculum.

Le col assure la communication entre le corps de l'utérus et le vagin. C'est par cette petite porte d'entrée que passeront les spermatozoïdes déposés dans le vagin au moment du rapport sexuel. (Bakhti, 2014).

I.1.3. Les systèmes de maintien de l'utérus

Plusieurs structures appelées ligaments, qui sont soit des prolongements du péritoine pariétal ou des cordons fibro-musculaires maintiennent la position de l'utérus. Ces ligaments sont représentés par :

- Les deux ligaments larges.
- Les deux ligaments utéro-sacrés.

- Les ligaments cervicaux latéraux.
- Les ligaments ronds (Gérard et al., 1990).

I.2- Rappel Histologique

I.2.1- L'Endomètre (muqueuse de l'utérus)

L'endomètre est constitué d'un revêtement épithélial et glandulaire et un chorion. Du point de vue fonctionnel, on distingue :

- Une couche superficielle ou fonctionnelle, qui subit de profondes modifications au cours de chaque cycle menstruel. Elle se nécrose puis desquame au moment des règles.
- Une couche profonde ou basale qui comprend le fond des glandes et du chorion dense. Elle permet la régénération de la muqueuse qui se produit au cycle suivant (Giraut, 1978).

I.2.2- Le myomètre

C'est la couche intermédiaire de l'utérus, forme la plus grande partie de la paroi utérine. Elle comprend trois couches de fibres musculaires lisses et est plus épaisse dans le fond et plus mince dans le col. Au cours de l'accouchement, les contractions coordonnées des muscles aident à expulser le fœtus du corps de l'utérus.

I.2.3- La séreuse

C'est la couche externe, fait partie du péritoine viscéral et est composé de tissu conjonctif élastique, abondamment vascularisé et innervé, recouvert par le mésothélium du péritoine (Giraut, 1978) (voir figure 3).

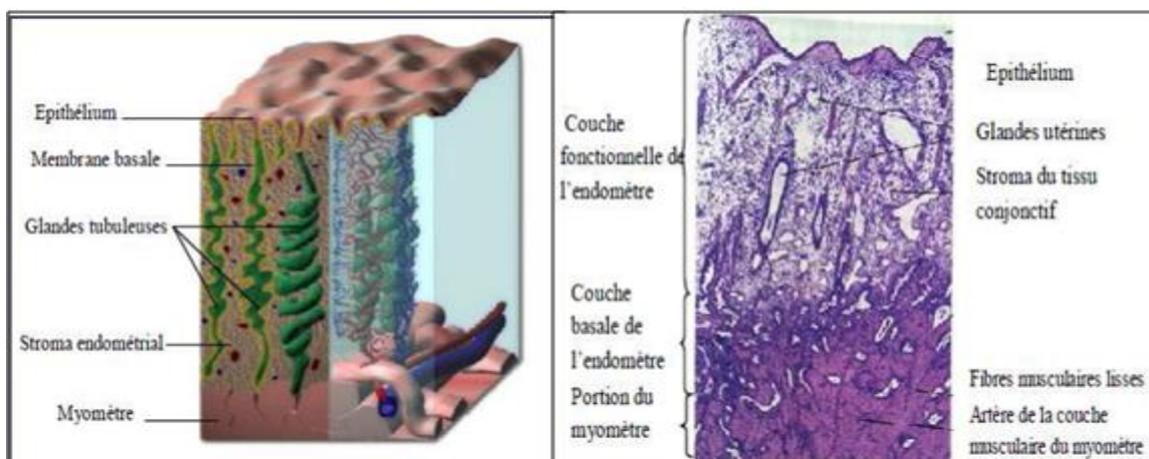


Figure 3 : Structure histologique de l'endomètre (Ouguilit, 2013).

I.3. Rappel Physiologique

I.3.1. La régulation hormonale

Le cycle menstruel, le cycle ovarien et les autres changements associés à la puberté chez la femme sont réglés par une hormone régulatrice de l'hypothalamus, l'hormone de libération des gonadotrophines (Gn-RH).

La GnRH stimule la libération de l'hormone folliculostimulante (FSH) de l'adénohypophyse, la FSH stimule le développement initial des follicules ovariens et la sécrétion des œstrogènes par les follicules. **(Brochet, 2014).**

La GnRH stimule également la libération d'une autre hormone de l'adénohypophyse, l'hormone lutéinisante (LH), qui stimule le développement plus poussé des follicules ovariens, entraîne l'ovulation et stimule la production des œstrogènes, de la progestérone et de la relaxine par les cellules ovariennes. **(Brochet, 2014).**

I.3.1.1. Les œstrogènes

Qui sont des hormones liées à la croissance, ont trois fonctions principales :

- La première est le développement et le maintien des structures endométriales de l'utérus, les caractères sexuels secondaires comprennent une distribution des graisses à la poitrine, à l'abdomen et une distribution caractéristique de la pilosité.
- La deuxième fonction des œstrogènes est la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique.
- La troisième, un taux élevé d'œstrogènes dans le sang inhibe la libération de GnRH par l'hypothalamus, ce qui inhibe la sécrétion de FSH par l'adénohypophyse. **(Gérard et al.,1990).**

I.3.1.2. La progestérone

Sécrétée par le corps jaune puis par le placenta s'il y a fécondation :

- Favorise l'implantation et le maintien de la grossesse en régularisant l'épaississement de l'endomètre.
- Inhibe la libération de GnRH, FSH et de LH afin de prévenir le développement d'autres follicules **(Brochet, 2014).**

I.3.1.3. La relaxine

Exerce son action vers la fin de grossesse. Elle permet le relâchement de la symphyse pubienne et favorise la dilatation du col utérin pour faciliter l'accouchement. Cette hormone joue également un rôle dans l'augmentation de la motilité des spermatozoïdes (**Gerard et al.,1990**).

I.3.1.4. L'ocytocine

L'ocytocine, hormone polypeptidique, produite par des neurones de l'hypothalamus, puis stockée dans l'hypophyse postérieure, avant d'être sécrétée de manière pulsatile dans le sang sous l'effet de stimuli hypothalamiques. Il stimule la contraction de la fibre musculaire lisse utérine à la fin de la gestation (**Sherwood, 2006**).

I.4. La pathologie

I.4.1. La Physiopathologie

Le léiomyome, plus communément appelé myome ou encore fibrome utérin, est une tumeur bénigne de l'utérus, constitués de cellules musculaires lisses fusiformes, homogènes, avec un taux de mitose faible, associé à une quantité variable de tissu conjonctif (**Bazot, 2002**).

Leur physiopathologie est mal connue. Une éventuelle prédisposition génétique et les concentrations plasmatiques en stéroïdes sexuels ont un rôle dans la formation et la croissance de ces tumeurs (**Stewart, 2001**).

Deux conditions sont nécessaires au développement d'un léiomyome :

- La transformation d'une cellule myométriale normale en myocyte anormal capable de se multiplier.
- La monoclonalité des léiomyomes, qui explique une multiplication anarchique à partir d'une cellule unique pouvant aboutir à une tumeur clinique (**Gervaise et al., 2002**).

I.4.2. Anomalies cytogénétiques

Les cellules de léiomyome sont l'objet de nombreuses mutations somatiques. Ces anomalies sont retrouvées dans 40% à 50% des léiomyomes. Ce sont, soit des translocations, soit des délétions, soit des réarrangements de chromosomes (**Andersen et Barbieri, 1995**).

Ces anomalies cytogénétiques ont pour conséquence une perte de la régulation des mécanismes cellulaires de dépendance aux estrogènes, ce qui modifie complètement le potentiel de croissance de la tumeur en présence de taux d'hormones stéroïdes élevés (**Barbieri, 1999**).

I.4.3. Classification

Les léiomyomes se présentent sous des formes extrêmement variables. Ils se caractérisent chacun par leur taille, leur consistance et leur position par rapport au myomètre.

C'est la position du plus grand diamètre transverse du myome par rapport au myomètre qui permet de les classer en trois familles. (**Robboy et al., 2000**).

I.4.3.1. Léiomyome interstitiel (intramural)

Les myomes intramuraux ou interstitiels sont localisés dans la paroi utérine au sein du myomètre. (**Robboy et al., 2000**).

I.4.3.2. Léiomyome sous muqueux

Le léiomyome sous-muqueux se projeté dans la cavité utérine, est souvent à l'origine d'une atrophie ou d'une érosion de l'endomètre, pouvant mener à des métrorragies, il induit également une augmentation de la surface endométriale (**Robboy et al., 2000**).

I.4.3.3. Léiomyome sous-séreux

Les myomes sous-séreux, localisés à la surface du côté péritonéal, se développent vers la cavité abdominale en déformant les reliefs utérins. Certains myomes dits « pédiculés » sont appendus à la paroi utérine. (**Robboy et al., 2000**) (voir figure 4).

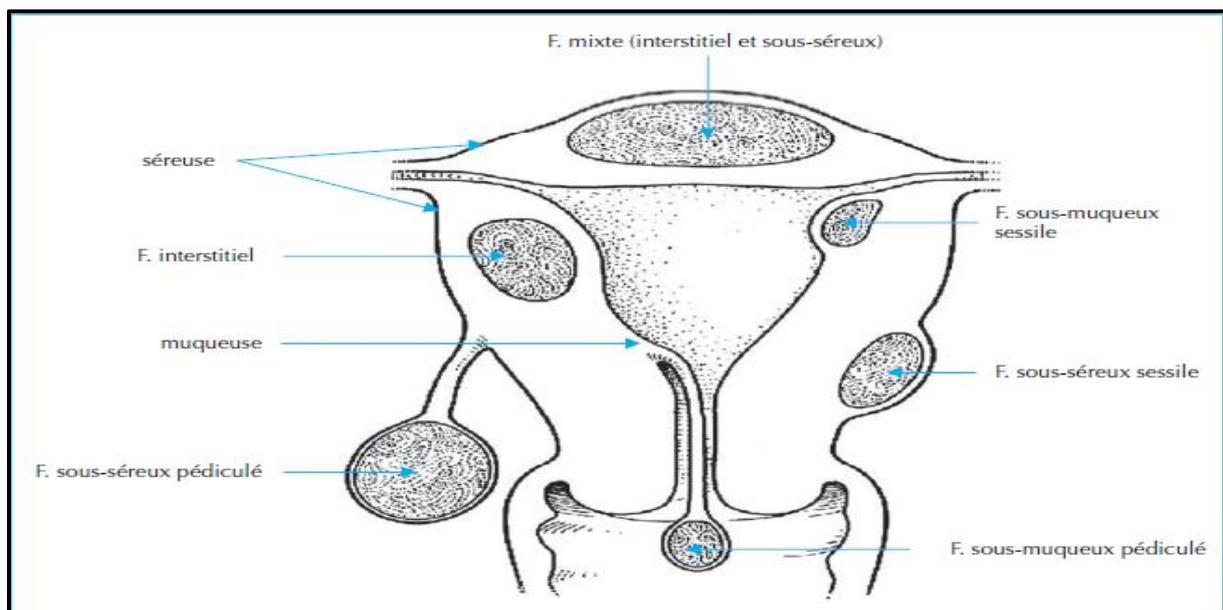


Figure 4 : Localisation des léiomyomes utérins (**Fernandez et al., 2005**).

I.4.4. Acteurs de la croissance des léiomyomes

Plusieurs facteurs semblent influencer la croissance des léiomyomes utérins : les stéroïdes ovariens, les facteurs de croissance et d'angiogenèse, les cyclines. L'altération du processus d'apoptose est également en cause. (**Andersen et al., 1995**).

I.4.5. Hormones stéroïdes et myomètre sain

Il n'existe pas de grande variation cyclique des taux des récepteurs d'œstrogènes (ER) et des récepteurs de progestérones (PR) dans le myomètre sain, au cours du cycle menstruel. Le nombre de récepteurs d'œstrogène (ER) est faible au début de la phase folliculaire, il augmente progressivement pour se stabiliser au moment de l'ovulation (**Andersen et al., 1995**).

Si une grossesse se développe, le nombre de récepteurs d'œstrogène (ER) augmente et le myomètre continue sa croissance par hypertrophie et hyperplasie. En l'absence de grossesse, le nombre de récepteurs d'œstrogène (ER) diminue progressivement à partir du milieu de la phase lutéale. (**Williams et al., 1997**).

I.4.6. Estrogènes et léiomyome

Les estrogènes sont depuis longtemps considérés comme le principal agent impliqué dans la croissance des léiomyomes. Ce rôle a d'abord été évoqué devant des constatations cliniques : les léiomyomes sont présents chez des femmes cyclées, ils régressent après la ménopause dans un climat d'hypoestrogénie. D'autre part, il existe une progression de ces tumeurs pendant la grossesse. De plus les agonistes ou les antagonistes de la GnRH induisent une hypoestrogénie et diminuent la taille de ces tumeurs (**Adamson, 1992**).

SUMITANI et collaborateurs, Ont montré que les cellules myométriales des léiomyomes surexprimant l'aromatase P450 sont capables de synthétiser une quantité d'œstradiol suffisante pour accélérer leur propre croissance. Il semble donc bien que la surexpression de l'aromatase P450 joue un rôle dans la croissance des fibromes par le biais d'un mécanisme autocrine/intracrine (**Ross et al., 1986**).

Les estrogènes ont donc une activité stimulatrice pour la croissance de la cellule myomateuse.

I.4.7. Progestérone et léiomyome

Au cours de la phase lutéale l'activité mitotique des myomes est accrue. Expérimentalement, en culture cellulaire, la progestérone a un effet stimulateur sur le léiomyome. Au niveau des myomes, on constate une concentration plus élevée en récepteurs de progestérones (PR) et une expression plus forte de l'ARN messager (ARNm) de la progestérone (**Kawagushi et al., 1989**).

La progestérone augmente significativement la production de Bcl-2 (anti-apoptotique) par la cellule musculaire lisse (**Matsuo et al., 1997**).

Toutes ces données sont en faveur d'un rôle trophique de la progestérone vis-à-vis des myomes et d'une inhibition de la mort cellulaire programmée.

I.4.8. Les facteurs de croissance

Les systèmes paracrines et autocrines régulent la prolifération cellulaire et le développement des myomes par la production locale des facteurs de croissance comme l'IGF1, l'IGF-II, l'Epidermal Growth Factor (EGF), le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) (**Andersen, 1998**). L'existence d'interactions complexes entre ces facteurs et les hormones stéroïdes est une explication à la physiopathologie des myomes.

I.4.8.1. Epidermal growth factor » (EGF)

L'EGF est un petit polypeptide de 53 acides aminés synthétisé par des cellules myométriales qui augmentent le nombre de mitose dans l'endomètre, les ovaires et le myomètre. Son ARN messager (ARNm) et sa protéine sont bien exprimés dans les cellules myométriales et fibromateuses tout au long du cycle. Il semble régulé par la progestérone (**Fernandez et al., 2005**).

I.4.8.2. Fibroblast growth factor-2 » (FGF-2)

C'est un facteur de croissance qui participe aux phénomènes d'hémostase, d'angiogenèse et de tumorigènes. Il participe à la prolifération, la migration et la différenciation des cellules endothéliales, des cellules de muscle lisse et des fibroblastes exprimant toutes des récepteurs (FGF-R) (**Nicosia et al., 1999**). Les deux modes d'action : angiogenèse et prolifération cellulaire pourraient être en cause dans les ménorragies et la croissance du fibrome.

I.4.8.3. Transforming growth factor- β (TGF- β) (voir figure 5)

C'est un polypeptide homodimérique agissant comme régulateur de la croissance cellulaire en stimulant ou en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses, selon sa concentration et l'état de différenciation de la cellule cible. **ACIRI** et collaborateurs, Ont montré que le TGF- β 1 stimule la prolifération des cellules fibromateuses, mais uniquement lorsqu'il est à faible concentration (**Aciri et Sozen, 2003**).

I.4.8.4. Platelet-derived growth factor (PDGF)

Le PDGF est un mitogène pour le tissu mésenchymateux. Il est fortement présent dans le myomètre et pourrait être impliqué dans l'hypertrophie utérine pendant la grossesse (**Sharara et Nieman, 1995**).

I.4.8.5. Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)

VEGF est le facteur angiogénique le plus sélectif intervenant dans de nombreux tissus normaux et de tumeurs. Son implication dans les mécanismes de croissance, de prolifération et de migration des cellules endothéliales au sein des fibromes repose sur la démonstration d'une expression plus importante dans le tissu fibromateux en comparaison au tissu sain adjacent (**Sharara et Nieman, 1995**).

I.4.9. Rôle des cyclines

Les cyclines sont des régulateurs majeurs du cycle cellulaire en maintenant l'ordre dans la progression à travers les différentes phases du cycle par le biais de protéines kinases cyclines-dépendantes (CDK). Les anomalies d'expression des cyclines semblent être impliquées dans l'oncogenèse humaine. Pour la pathologie bénigne utérine, **BAEK** et collaborateurs, en **2003**. Ont montré la surexpression des cyclines G1, A, E et CDK2 dans les fibromes par rapport au myomètre sain, supposant leur implication dans l'altération de la machinerie cellulaire à l'origine de la transformation en myocyte anormal. (**Baek et al., 2003**) (voir figure 5).

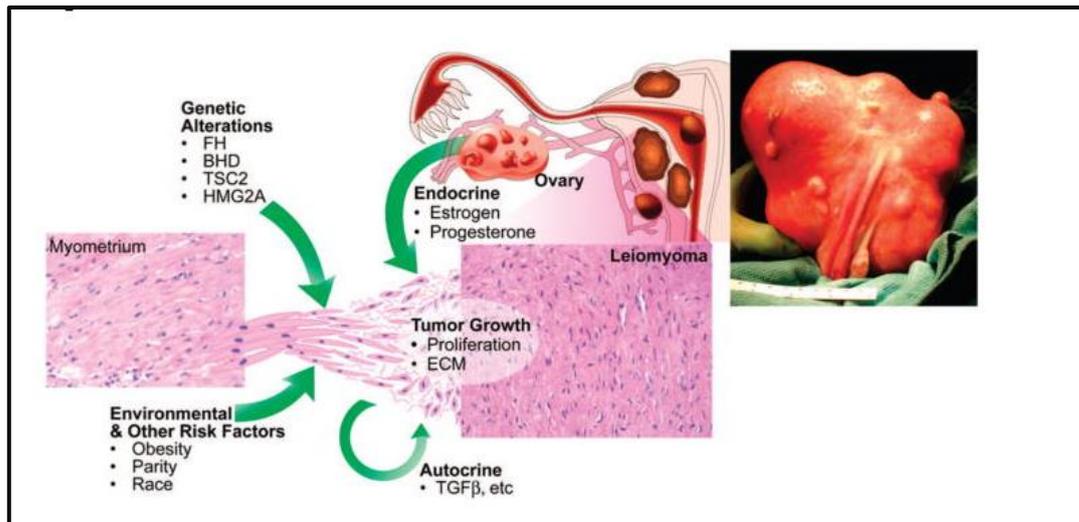


Figure 5 : Etiologie des léiomyomes utérins. (Walker et Stewart, 2005).

I.5. Épidémiologie

I.5.1. Âge

L'épidémiologie des léiomyomes est parallèle aux changements hormonaux survenant au cours de la vie. C'est ainsi que l'on peut constater une absence de cas décrit avant la puberté, puis une augmentation de son incidence avec l'âge chez la femme en période d'activité génitale.

En général c'est plutôt vers l'âge de 30 ans que le fibrome devient symptomatique. Ces léiomyomes régressent à la ménopause, si elle n'est pas traitée (Fernandez et al., 2005).

I.5.2. Les variations ethniques

Les femmes noires développent plus de léiomyomes, et à un âge plus jeune que les femmes blanches (Baird et al., 2003).

I.5.3. L'histoire familiale

Il existe incontestablement une prédisposition familiale Plus de 40 % des parentes au premier degré des femmes ayant des fibromes développeront la même pathologie au cours de leur vie (Chabbert et al., 2012).

I.5.4. La parité

La grossesse est un facteur protecteur comme le nombre élevé de grossesses et l'âge tardif de la dernière grossesse (**Werawalakul et al., 2000**).

I.5.5. La contraception orale

Il n'y a sûrement pas d'association entre contraception orale et léiomyome, mais peut-être un facteur protecteur, bien qu'encore controversé, de la contraception orale sur l'apparition des léiomyomes (**Parazzini et al., 1992**).

I.6. Anatomopathologie

I.6.1. La macroscopie

I.6.1.1. L'Aspect

L'utérus myomateux apparaît le plus souvent déformé, bosselé par une ou plusieurs formation (s) tumorale (s) constituant chacune un noyau myomateux.

Le noyau myomateux est une formation plus ou moins arrondie de coloration blanche ou rose, lisse limitée de consistance ferme pierreuse. Une pseudo capsule formée par la condensation du tissu conjonctif constitue un excellent plan de clivage et en permet l'énucléation (**Keita, 2005**).

I.6.1.2. Le Nombre

Est variable d'un noyau à plusieurs noyaux (**Keita, 2005**).

I.6.1.3. La Taille

Son volume varie de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres (**Keita, 2005**).

I.6.1.4. Le poids

Va de quelques grammes à plusieurs kilogrammes. (**Keita, 2005**).

I.6.1.5 Le siège

Les noyaux myomateux peuvent siéger sur tous les segments (le corps, l'isthme et le col), et les tuniques utérines (la muqueuse, la musculuse et la séreuse). Ils peuvent siéger sur les faces antérieure et postérieure de l'utérus. Ils sont sessiles ou pédiculés quand ils sont de siège sous séreux, interstitiels ou sous muqueux (**Keita, 2005**) (voir figure 6).



Figure 6 : Aspect macroscopique du fibrome utérin après résection. (Photo originale).

I.6.2. La microscopie

Les léiomyomes sont formés dans la majorité des cas de faisceaux de cellules musculaires lisses, bien organisés. Ces cellules musculaires fusiformes sont le plus souvent homogènes au noyau allongé et régulier. Leur taux de mitose est le plus souvent faible. (**Wirthner et al., 1999**).

Certains sous-types de fibrome ont été décrits comme les léiomyomes mitotiquement actifs, les léiomyomes cellulaires, les léiomyomes cellulaires hémorragiques, les léiomyomes atypiques et les léiomyomes épithélioïdes. Ces différents types de léiomyome contiennent soit un taux élevé de cellules soit des cellules avec volumineux noyau. Ils doivent être distingués des léiomyosarcomes (**Wirthner et al., 1999**).

I.7. Léiomyome et infertilité

I.7.1. Conséquences des fibromes sur la fertilité

Il existe un obstacle à la circulation des spermatozoïdes, une altération de leur transport, voire un obstacle cervical. Sont en cause :

- Altération du transport des gamètes ou de l'embryon dans le tractus génital et distorsion de la cavité utérine.
- 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.
- Les altérations du défilé cervico-isthmique avec la modification du col de l'utérus réduisant l'exposition au sperme.

- L'agrandissement de la surface endométriale ou la déformation de la cavité utérine pouvant modifier la migration des spermatozoïdes.
- Une obstruction totale ou partielle de la portion interstitielle de la trompe de Fallope.
- Une altération de l'anatomie tubo-ovarienne ayant pour conséquence des difficultés à la capture de l'ovocyte après l'ovulation (**Akerlund et al., 2008**).

La responsabilité d'un léiomyome dans une infertilité ne sera admise qu'après un bilan complet de stérilité. Il est probable que la taille, la localisation et le nombre de léiomyomes jouent un rôle dans l'association léiomyome et infertilité (**Benecke et al., 2005**).

L'étude, en **2005**, de **BENECKE** et collaborateurs. Montre un impact négatif des myomes intramuraux sur les paramètres de fertilité. (**Benecke et al., 2005**).

En **2006**, **SOMIGLIANA** et collaborateurs. Retrouvent que les myomes intramuraux sont significativement associés à une altération du taux de conception entraîne une réduction du taux de grossesse (**Vercellini et al., 2007**).

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 al., 2008**).

I.8. Léiomyome et grossesse

I.8.1. Influence des léiomyomes sur l'évolution de la grossesse

L'évolution de la grossesse est en général assez simple, mais les léiomyomes peuvent avoir des conséquences probables sur toutes les étapes du développement fœtal.

Cependant, quelques travaux rapportent une morbidité conséquente. Le pronostic obstétrical est dépendant du nombre de myomes, de leur diamètre et de leur type (localisation).

OUYANG et ALEN (2006). Rapportent que les léiomyomes sont associés à un surcroît de complication tout au long de la grossesse et principalement durant le 2e et le 3e trimestre (**Ouyang et al., 2006**).

I.8.1.1. Avortements spontanés précoces

Les léiomyomes augmentent le risque de fausse couche spontanée en début de grossesse.

Cela concerne uniquement les femmes ayant de volumineux léiomyomes sous-muqueux qui déforment la cavité utérine, ou lors de la croissance rapide du volume du myome (**Kellal et al., 2006**).

I.8.1.2. Accouchements prématurés

Ceci est particulièrement vrai si les myomes sont multiples ou si la placentation se fait à proximité voire en regard du myome (**Kellal et al., 2006**).

Encore une fois, les taux retrouvés sont variables selon les études. Ce phénomène serait dû à différents mécanismes :

- L'augmentation de la contractilité utérine
- La rupture prématurée des membranes, liée à leur fragilité par compression irrégulière de la poche des eaux pendant la contraction utérine (**Lopes et al., 1999**).

I.8.1.3. Retard de croissance intra-utérin

Les léiomyomes pourraient détourner le flux sanguin destiné au placenta pour alimenter les léiomyomes volumineux. Les léiomyomes sous-muqueux ou intramuraux pourraient être responsables de troubles de la placentation qui augmenterait le risque de RCIU (**Fernandez et al., 2005**).

I.8.1.4. Hémorragies de la délivrance

Elles s'expliquent par des difficultés de rétraction et d'involution utérine liées aux fibromes, pouvant même aller jusqu'à l'atonie utérine (**Lopes et al., 1999**).

Les léiomyomes peuvent comprimer la cavité ovulaire, gêner la distensibilité du myomètre et être responsables de syndrome de compression et de déformation fœtale. Ils peuvent perturber la régulation de la quantité de liquide amniotique. (**Romero, 2001**).

I.9. Etude clinique

I.9.1. Les complications

I.9.1.1. Les complications hémorragiques

Le léiomyome utérin est une affection dont le principal symptôme est le saignement pour principale conséquence une anémie par carence martiale.

- Les Ménorragies.
- Les Métrorragies.
- Les Méno-métrorragies.
- Les leucorrhées (**Caplier, 1999**).

I.9.1.2. Les complications douloureuses

Selon la localisation du léiomyome, d'autres symptômes peuvent être observés :

- Le léiomyome peut être source de gêne pelvienne, des douleurs à type de dysménorrhée.
- Torsion d'un fibrome pédiculé associé à un syndrome abdominal aigu.
- Accouchement par le col d'un fibrome pédiculé associé à des contractions utérines.
- Nécrobiose aseptique d'un léiomyome qui associe des douleurs abdominales mal systématisées, une hyperthermie entre 38 et 39°C et une douleur à l'examen clinique (**Fernandez et al., 2005**).

I.9.1.3. Les complications mécaniques

- Compression de la vessie responsable de rétention d'urines.
- Compression du rectum responsable de « faux-besoins ».
- Compression des veines pelviennes pouvant être responsable de thrombose ou d'œdèmes des membres inférieurs, plus rarement de phlébite.

Les léiomyomes peuvent être associés à des troubles de la fonction reproductrice, si la cavité utérine est déformée par un fibrome, le risque d'infertilité est augmenté (**Fernandez et al., 2005**).

I.10. Etude para clinique

I.10.1. Échographie

L'échographie est l'examen de référence pour le diagnostic des léiomyomes utérins.

Les léiomyomes sous séreux sont les plus faciles à reconnaître déformant le contour externe de l'utérus.

Les léiomyomes sous muqueux sont difficiles à voir en échographie abdominale mais sont bien vus en échographie vaginale. S'ils sont de taille importante ils deviennent l'image linéaire de la cavité.

Le léiomyome interstitiel n'est pas facile à mettre en évidence, car son échogénicité est voisine à celle du myomètre.

Le léiomyome intra cavitaire est une formation arrondie siégeant au niveau de la cavité utérine.

Elle permet de mesurer la taille des léiomyome(s), de suivre leur croissance, ou leurs modifications histologique : nécrobiose aseptique, calcification. (**Giraut, 1978**) (voir figure 7).



Figure 7 : léiomyome sous –séreux à base d’implantation large (Ardaens, 2007).

I.10.2. IRM

L’IRM est un examen non invasif, non irradiant. L’injection de produit de contraste permet de mieux caractériser le tissu fibromateux. Permet de caractériser le siège des léiomyomes, le nombre, la taille et représente l’examen le plus efficace pour la cartographie exacte des léiomyomes (Somigliana *et al.*, 2007).

Sur le plan sémiologique, l’IRM permet le diagnostic différentiel avec l’adénomyose et le léiomyosarcome et les masses annexielles.

Lorsque le nombre de léiomyomes est supérieur à cinq, l’IRM est un examen plus informatif et plus pertinent que l’échographie (Somigliana *et al.*, 2007) (voir figure 8).



Figure 8 : utérus polymyomateux, visualisation de l’endomètre en IRM. a) cavité utérine peu déformée malgré les multiples fibromes. b) Petit fibrome sou muqueux et multiples fibromes interstitiels (Ardaens, 2007).

I.11. Les traitements du léiomyome utérin

I.11.1. Traitement médical

Le traitement médical des léiomyomes est indiqué essentiellement chez les femmes désirant avoir un enfant ou présentant des symptômes de faible à moyenne gravité (**Fernandez et al., 2005**).

I.11.1.1. Les progestatifs

Les traitements à base de progestérone peuvent avoir un effet en diminuant l'abondance du saignement. Les ménorragies (règles abondantes) sont souvent liées dans ce contexte à une hypertrophie associée de l'endomètre (augmentation de l'épaisseur de la muqueuse utérine). Au mieux, ils permettent de stabiliser temporairement leur évolution (**Fernandez et al., 2005**).

I.11.1.2. Analogues du LH-RH

La première utilisation d'un agoniste de la GnRH en tant que traitement d'un léiomyome a été décrite en 1983. Il fut observé une diminution de 50 % du volume utérin et myomateux avec induction d'une aménorrhée, Ils provoquent une hypo-œstrogénie profonde qui entraîne une réduction de la stimulation des fibroblastes et une vasoconstriction. Entraînent la diminution de la taille de l'utérus et du volume des léiomyomes, augmentent le taux d'hémoglobine préopératoire et diminuent les pertes sanguines préopératoires La durée du traitement est limitée à 3 mois par l'AMM (**Broekmans, 1990**).

I.11.2. Traitement chirurgical

I.11.2.1. Myomectomie

a) Par hystéroscopie

L'indication de choix est celle d'un léiomyome sous-muqueux, pédiculé, de tailles inférieures à 30 mm, avec un mur de sécurité postérieur supérieur à 5 mm Pour les léiomyomes de 30 à 50 mm, ou pour ceux qui ont une composante interstitielle (**Cravello, 1999**).

b) Par voie vaginale

L'indication de choix est celle d'un léiomyome pédiculé accouché par le col, d'un léiomyome du col ou d'un léiomyome sous-séreux pédiculé bas situé et accessible par le vagin. (**Cravello, 1999**).

c) Par coelioscopie

L'indication principale est celle des léiomyomes sous séreux, de petite à moyenne taille inférieure à 8 cm), de nombre inférieure à 3. (**Cravello, 1999**).

d) Par laparotomie

Cette technique est réservée aux volumineux léiomyomes ou aux utérus poly fibromateux, de siège interstitiel ou sous séreux. (Cravello, 1999).

I.11.2.2. Hystérectomie

Il s'agit là d'un traitement radical et définitif. L'hystérectomie est réservée aux femmes ne désirant plus de grossesse et présentant des symptômes majeurs, indiqué dans les cas des léiomyomes volumineux déformant l'abdomen (Cravello, 1999).

I.11.3. Traitement non chirurgical

I.11.3.1. Embolisation de l'artère utérine

L'embolisation des artères utérines est une procédure de radiologie interventionnelle qui consiste à occlure le plexus artériel périmyomateux dérivé des artères utérines par des particules non résorbables (microsphères calibrées de Trisacryl®, coils) entraînant une dévascularisation définitive des myomes. Elle doit être pratiquée préférentiellement en cas de léiomyomes multiples interstitiels ou sous-séreux (Sidik S et al., 2001) (voir figure 9).

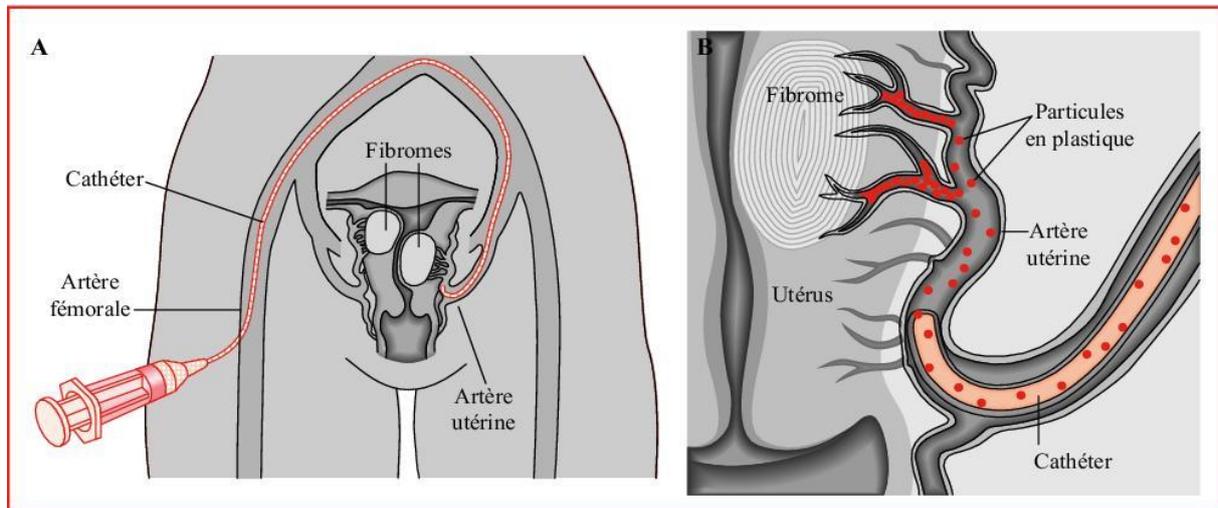


Figure 9 : Embolisation de l'artère utérine (Braude et al., 2000).

Chapitre II

Matériel et Méthodes

II.1. Population d'étude

Ce travail portant sur l'étude rétrospective et prospective réalisée dans le service de Gynécologie-Obstétrique et laboratoire d'anatomie pathologie au sein de l'hôpital de Béni Messous « ISSAAD HASSANI ». Il porte sur 30 patientes souffrant de myomes utérins, sur une période de 6 mois allant du mois de Janvier 2017 à Juin 2017.

Les données ont été récoltées à partir des dossiers médicaux des patientes, des fiches de surveillance, du compte rendu opératoire et du résultat de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Les critères d'inclusion pour l'analyse sont :

- L'âge entre 24-40 ans.
- Le nombre.
- La localisation.
- La taille de la tumeur à l'aide de l'examen para clinique (échographie, IRM...).
- Les perturbations du cycle menstruel (régulier ou irrégulier).
- La présence de ménorragies qui peuvent s'aggraver et être à l'origine d'une anémie sévère.
- La répercussion sur la fertilité de la patiente : primaire ou secondaire.

Par la suite des dosages hormonaux sanguins pour les 30 patientes ont été réalisés durant la période du stage, à savoir : Progestérone, œstradiol, FSH, LH réalisés au niveau du laboratoire hormonologie de Mustapha.

L'étude anatomopathologique des myomes récupérés après la myomectomie ont été réalisés au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologie du BENI MESSOUSS.

II.2. Matériels non biologiques

Est représentée par les instruments et les réactifs utiles (voir l'annexe B).

II.3. Matériels biologiques

- Représenter par des pièces opératoires :
 - Myomectomies.
- Le tissu tumoral prélevé est soumis aux techniques histologiques usuelles pour la confection des blocs d'inclusion en paraffine.
- Les coupes de 3 μ m effectuées sur les blocs.

- Coloration à l'hématéine éosine pour l'étude histologique.
- L'étude immunohistochimique n'est réalisée que dans certains types de léiomyomes ou lorsqu'il y a suspicion de néoplasie maligne.

II.4. Méthodes d'études

II.4.1. Méthodes de dosage hormonal

II.4.1.1. Prélèvements sanguins

Le sang veineux est prélevé par ponction sous garrot au niveau du pli du coude, dans des tubes avec anticoagulant de type EDTA ou Héparine. Ces prélèvements sont immédiatement centrifugés à 3000 tours/min pendant 15min afin de récupérer le plasma et le conservé à -20°C.

II.4.1.2. Principe de l'appareil

L'électrochimiluminescence (ECL) est une forme de chimiluminescence, mais qui permet une plus grande amplification du signal. La réaction de chimiluminescence qui entraîne l'émission de lumière est précédée par une réaction électrochimique. Les acteurs de la réaction sont multiples, mais nous allons nous attarder sur le choix du ruthénium comme marqueur luminescent et sur le rôle de la Tripropylamine (TPA).

II.4.1.3. Technique de dosages

Nous avons effectué la méthode électro chimiluminescence (ECL) pour les paramètres suivants : œstradiol, progestérone, FSH et LH.

a) Dosage de FSH et LH

- **Principales Indications** : Déterminer les causes des dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades.
- **Préparation de la patiente** : Prélever de préférence en début de matinée. Il n'est pas indispensable d'être à jeun.
- **Type de prélèvement** : plasma.
- **Mode opératoire et Principe de dosage de FSH**

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1^{ère} incubation : 40 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-FSH spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-FSH spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».

- 2^{ème} incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

- **Les valeurs**

Tableau I : Les normes valeurs du dosage d'FSH.

Femme	FSH (m UI/ml)
Phase folliculaire	3.5 - 12.5 m UI/ml
Phase ovulatoire	4.7 - 21.7 m UI/ml
Phase lutéal	1.7 - 7.7 m UI/ml
Ménopause	25.8 - 134.8 m UI/ml

- **Mode opératoire et Principe de dosage de LH**

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1^{ère} incubation : une prise de 20 µL est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-LH spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-LH spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- 2^{ème} incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration, celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

- **Les valeurs**

Tableau II : Les normes valeurs du dosage d'LH.

Femme	LH (m UI/ml)
Phase folliculaire	2.4 - 12.60 m UI/ml
Phase ovulatoire	14 - 95.60 m UI/ml
Phase lutéal	01 – 11.4 m UI/ml
Ménopause	7.7 – 58.5 m UI/ml

b) Dosage de l'œstradiol

- **Principales Indications** : Déterminer les causes des troubles de la fertilité au niveau de l'axe hypothalamo- hypophysaire gonadotrope.
- **Type de prélèvement** : plasma.
- **Mode opératoire et Principe**

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- 1^{ère} incubation : Une prise de 35 µl est incubée avec un anticorps anti-œstradiol spécifique biotinylé et de mestérolone qui libère une fraction protéique E2. Plus la concentration en E2 de l'échantillon du patient est élevée, plus la quantité d'anticorps biotinylé libre (non lié) est faible.
- 2^{ème} incubation : L'anticorps biotinylé libre est désormais saturé par ajoute d'œstradiol conjugué à un complexe de ruthénium. Dans le même temps, les microparticules paramagnétiques tapissées de streptavidine se lient à tous les composants biotinylés du mélange réactionnel.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont fixées au niveau de l'électrode par action magnétique. Les substances non liées sont ensuite éliminées. La chimiluminescence est ensuite induite par application d'un voltage puis mesurée par photomultiplicateur. En gros, le signal généré est inversement proportionnel à la concentration totale en E2 de l'échantillon (voir figure 10).

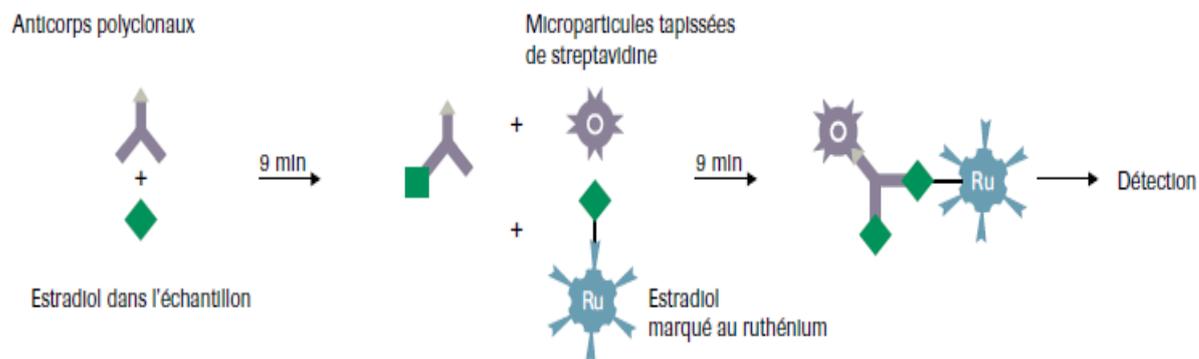


Figure 10 : Principe du test : dosage de compétition de l'œstradiol (Ronenberg H et al., 2008).

- **Les valeurs**

Tableau III : Les normes valeurs du dosage d'Œstradiol.

Femme	Œstradiol (pg/ml)
Phase folliculaire	12.5 – 166 pg/ml
Phase ovulatoire	85.8 – 498 pg/ml
Phase lutéal	43.8 – 211 pg/ml
Ménopause	< 5 – 54.7 pg/ml

c) **Dosage de la progestérone**

- **Principales Indications :** Ciblage de la période d'ovulation et de la phase lutéale.
- **Type de prélèvement :** plasma.
- **Mode opératoire et Principe**

Principe de compétition, durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1^{ère} incubation : dans une prise de 30 μ l, l'échantillon est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-progestérone spécifique biotinylé et d'un peptide-progestérone marqué au ruthénium et incubé avec le danazol pour libérer la progestérone sérique. La progestérone endogène et la progestérone exogène entrent en compétition vis-à-vis des sites de liaison de l'anticorps.
- 2^{ème} incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle, le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une

liaison streptavidine-biotine. la quantité de progestérone fixée à la phase solide est inversement proportionnelle à la concentration en progestérone dans l'échantillon.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration, celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

- **Les valeurs**

Tableau IV : Les normes valeurs du dosage de la progestérone.

Femme	Progestérone (ng/ml)
Phase folliculaire	0.2 – 1.5 ng/ml
Phase ovulatoire	0.80 – 03 ng/ml
Phase lutéal	1.70 – 27 ng/ml
Ménopause	0.10 – 0.80 ng/ml

II.4.2. Etude anatomopathologique

Les méthodes anatomopathologiques sont basées sur l'examen macroscopique et microscopique de préparations cellulaires (cytopathologie) ou tissulaires (histopathologie).

La confection des coupes histologiques permet l'observation des tissus au microscope photonique après une coloration spécifique. Elles comportent plusieurs étapes.

II.4.2.1. Prélèvements biopsiques

Nous avons utilisé des prélèvements proviennent des pièces d'exérèse chirurgicale (myomectomie) fixées dans une solution de formol tamponné à 10%.

II.4.2.2. Identification des échantillons

Chaque échantillon est accompagné par une fiche de renseignement de la patiente contenant le nom, le prénom, l'âge et les renseignements cliniques et radiologiques.

II.4.2.3. Examen macroscopique

Le médecin résident effectue une première lecture macroscopique de la pièce, et s'intéresse surtout à :

- L'aspect externe et interne de la pièce (Lisse, rigide, kystique...).
- Les dimensions (Longueur, largeur, diamètre).
- L'état de la pièce (Dur, hémorragique...).

Remarque : Dans l'étape de la dissection, il utilise soit un couteau, soit un bistouri pour le découpage, tout dépend du volume de la pièce.

II.4.2.4. Etude histologique

a) Fixation

C'est l'étape qui assure la conservation de la structure cellulaire et tissulaire dans un état aussi proche que possible du vivant. C'est une étape importante dans la réalisation des techniques de préparation des échantillons histologiques et immunohistochimiques. Nous avons utilisé dans notre étude le formol 10%.

b) Déshydratation

C'est une technique d'élimination l'eau du tissu à fin d'être remplacée par la paraffine, car ce dernier est hydrophobe. Elle est réalisée par un passage des fragments tissulaires dans six bains d'alcool éthylique de concentration croissante (75°, 80°, 85°, 90°, 95°, 100°). Chaque bain dure une heure, tant dis que le cinquième et le sixième bain durent deux heures chacun.

c) Eclaircissement

Se fait par le passage successif dans quatre bains de xylène chaque bain dure une heure de temps.

d) Imprégnation

Cette étape est effectuée à chaud (60 °C) et permet une pénétration de la paraffine en profondeur, sans risquer de cuir les tissus. Les organes sont plongés dans trois bains, chaque bain dure une heure de temps :

- Le premier bain est composé de butanol-paraffine.
- Les deux autres sont composés de la paraffine pure.

e) Enrobage

Dans cette partie on utilise un appareil appelé « Groupe Thermoélectrique » ou (TGE). Il est constitué de trois parties :

- Première partie : elle est chaude et elle contient de la paraffine en forme liquide, au-dessus on trouve des petits moules et les cassettes plongées dans le paraffine.
- Deuxième partie : elle a aussi une température très élevée, et possède en plus un robinet de paraffine.
- Troisième partie : par contre, cette partie présente de très basses températures comprises entre - 9°C et - 10°C. Les moules qui contiennent les cassettes sont obligatoirement mis au-dessus pour refroidissement jusqu'à solidification.

➤ La technique

En premier, on plonge les cassettes dans la paraffine liquide contenu dans la première partie du TGE. On prend une cassette, qu'on ouvre et dans laquelle on met les échantillons. Chaque échantillon est mis dans un moule qui a la même taille.

On pose le moule au-dessous du robinet de paraffine, Puis, on se met dans la troisième partie du TGE afin d'obtenir un bloc de moule solide.

f) Confection des coupes

Tout d'abord, installé le bloc sur le porte bloc du microtome qui est réglé à (20 ou 15 μm) à fin d'éliminer le sur plus de la paraffine. Lorsque la pièce apparaît dans le plan de coupes, on ramène l'échelle à 3 μm pour obtenir des coupes fines sous forme de rubans.

g) Etalement des coupes

L'étalement se fait sur une plaque chauffante à 60°C et sur des lames qui contiennent le numéro du la patiente. Ces lames sont placées par la suite dans un panier.

Les lames sont mises dans l'étuve à 250°C pendant 120 minutes pour éliminer la paraffine du prélèvement et augmenter l'adhérence des coupes.

Avant la coloration, les coupes doivent être débarrassées de la paraffine et réhydratées. Le xylène est utilisé pour le déparaffinage (3 bains de 5 min) de degré décroissant (100°, 90° et 80°).

h) Coloration

Les coupes ont été colorées dans la batterie de coloration comme suite :

- 2 bains d'éthanol 70° et 80° pendant une minute pour chacun.
- Passage des lames dans un bain d'hématoxyline d'HARRIS (10 min) pour la coloration des noyaux en violet.
- Décolorer avec l'eau acidulée (10 min).
- Passage dans un bain d'éosine (3 min) pour colorer le cytoplasme en rose.
- Passage dans l'éthanol à des degrés décroissants : 80° 70° pendant 30 secondes pour chacun.
- Passage dans le xylène (30 secondes).

i) Montage et observation

Le montage est la fixation par une substance appropriée d'une lamelle sur l'échantillon histologique, il s'agit d'Eukit pour l'étude topographique. Les lames ensuite nettoyées au Xylène et enfin observées au microscope photonique (Leica).

II.4.3. Etude Immunohistochimique

II.4.3.1. Principe et l'intérêt de la technique

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode qui permet de détecter des protéines ou d'autres antigènes dans des sections de tissu. À cet effet, les sections sont exposées à des anticorps marqués dirigés contre des épitopes de la protéine cible. Il est alors possible de visualiser une cible à l'aide d'un marqueur, par exemple, d'un colorant fluorescent, d'une enzyme, d'un traceur radioactif.

L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes : par méthode directe, c'est-à-dire en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible, ou par méthode indirecte, en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire.

Le principe d'une réaction immunohistochimique repose sur trois éléments essentiels :

- La préparation du tissu contenant l'antigène à étudier
- Un anticorps primaire dirigé contre l'antigène recherché
- Un anticorps secondaire couplé à la biotine.

- Le système révélateur représenté par le complexe stréptavidine –biotine couplé à une enzyme, la peroxydase qui sera révélé par le substrat chromogène, la DAB qui donne la coloration marronne ce qui permet de visualiser l'immunoréaction.

Dans notre étude immunohistochimique des léiomyomes utérin nous avons utilisées les marqueurs suivants :

- ACTINE MUSCLE LISSE (AML) : Les actines cytoplasmiques, appartenant au système de microfilaments des protéines du cytosquelette. Cet anticorps marque les cellules du muscle lisse, les myofibroblastes et les cellules myoépithéliales, c'est un outil pour l'identification des léiomyomes, des léiomyosarcomes et des adénomes pléomorphes.
- H-CALDESMON (H-cald) : est une protéine du cytosquelette impliquée dans la régulation de la contraction du muscle lisse. Son expression est limitée au muscle lisse vasculaire et viscéral ainsi que les cellules myoépithéliales non tumorales.
- KI 67 : l'antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération, sa fonction précise n'est pas connue mais sa participation au maintien du pouvoir prolifératif ou au contrôle du cycle cellulaire est suggérée. L'antigène Ki-67 est détecté par l'anticorps Ki-67 en immunohistochimie et immunofluorescence.

II.4.3.2. Mode opératoire

a) Déparaffinage et réhydratation

- Mettre les lames silanisées dans l'étuve à 50° pendant 24 heures.
- Déparaffiner la section dans 3 bains de xylène de 5 minutes chacun.
- Laver la section dans des bains d'alcool.
 - ✓ Alcool 100% pendant 5 minutes.
 - ✓ Alcool 90% pendant 5 minutes.
 - ✓ Alcool 70% pendant 5 minutes.
- Rincer à l'eau distillée.

b) Démasquage antigénique

- Mettre les lames dans le bac de la solution de démasquage de site antigénique.
- Incubation dans le bain marie à 95° pendant 40 minutes.
- Refroidissement à l'air libre pendant 20 minutes.
- Rincer à l'eau distillée.

c) Blocage des peroxydases endogènes tissulaire

- Mettre les lames dans du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) 3% pendant 10 min.
- Rincer à l'eau distillée ou avec le TBS ou PBS (3fois) pendant 5 minutes.

d) Incubation avec anticorps primaire

- Encercler avec le stylo Dako, Ce cercle forme une barrière pour les liquides, tels que solutions d'anticorps, tampons de lavage et substrats chromogènes appliqués sur les coupes.
- Incuber avec l'AC primaire H caldésme, Actine musculaire lisse, Ki 67 Pendant 1 h.

e) Incubation avec l'anticorps secondaire

- Appliquer l'anticorps secondaire et appliquer le protocole standard d'immunohistochimie (HRP – Peroxyde – DAB).
- Laver 3 fois pendant 5 minutes dans le tampon PBS.

f) Révélation du complexe avec un chromogène

- Ajouter le chromogène (DAB), laisser 10 minutes.
- Rincer à l'eau ou au PBS pendant 5min.

g) Coloration et déshydratation

- Colorer à l'hématoxyline pendant 5 minutes.
- Laver à l'eau pendant 10 minutes.
- Plonger dans l'eau distillée contenant des gouttes d'ammoniac.
- Déshydrater le tissu dans 2 bains d'alcool benzylique à 96% pendant 5 minutes chacun.
- Laver le tissu dans 2 bains de xylène pendant 2 minutes chacun.
- Monter la lame pour l'observation.

Remarque : L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Excel.

II.4.4. Etude statistiques

Pour comparer 2 échantillons de la série, nous avons utilisé le test χ^2 . Pour les paramètres étudiés comme facteurs pronostiques, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type et le coefficient de corrélation.

La différence entre deux moyennes comparées est systématiquement significative si la probabilité « p » est égale ou inférieure à 5% :

- $p > 0.05$: la différence entre les deux moyennes est non significative (NS).
- $p < 0.05$: la différence entre les deux moyennes est significative (S) *
- $p < 0.01$: la différence entre les deux moyennes est très significative (TS) **
- $p < 0.001$: la différence entre les deux moyennes est hautement significative (HS) ***

Chapitre III

Résultats et

Discussions

III.1. Résultats de l'étude rétrospective et Prospective

III.1.1. Description de la population

III.1.1.1. Répartition selon les années

Les résultats du tableau VI (voir annexe A) sont représentés dans la figure (11).

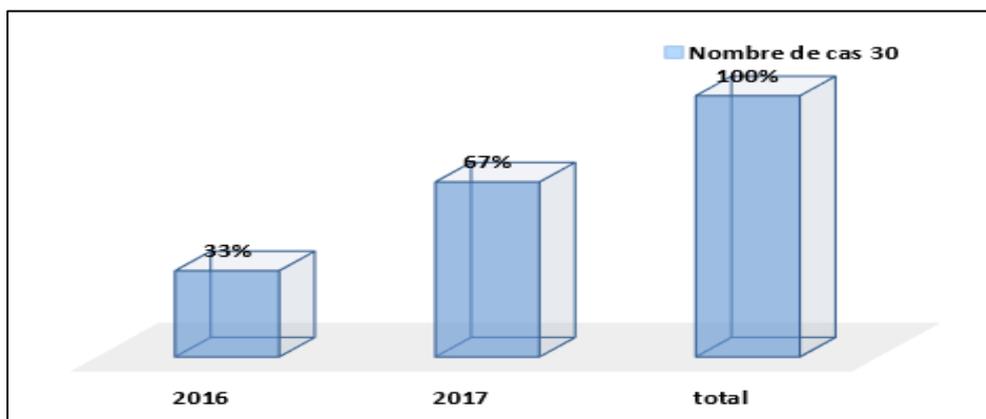


Figure 11 : Répartition de léiomyome utérin selon les années.

En 2016, nous avons enregistré 10 cas de myome utérin, soit 33% ; alors qu'en 2017 nous avons enregistré plus de cas (20 cas) de myome utérin, soit 67%. Ce qui représente carrément le double du nombre des cas. Cela pourrait être expliqué par le fait que les femmes consultent de plus en plus suite à leur désir d'avoir des enfants car elle se marie à un âge tardive.

III.1.1.2- Répartition des patientes selon l'âge de l'apparition de la maladie

Les résultats de la répartition des patientes selon les tranches d'âge sont représentés dans le tableau VII (voir annexe A) et la figure 12.

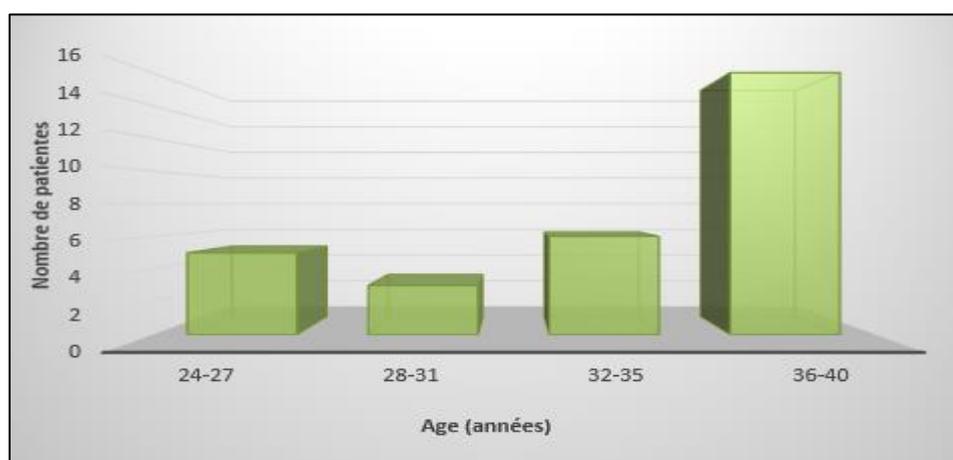


Figure 12 : Répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon l'âge de l'apparition.

L'âge de nos patientes varie entre 24 et 40 ans avec une moyenne de 34ans et 3 mois. La majorité des parturientes ont entre 32 et 40 ans. et la tranche d'âge 36-40 ans dominait notre échantillon soit 53 %.

Les patientes à partir de 24 ans représentent 27% et celles à partir de 30 ans représentent 73%. Nos résultats sont comparables à ceux d'**OUATTARA** et collaborateurs (2006) qui trouvent respectivement une moyenne d'âge de 33ans, 36ans et 35ans.

Selon **KOUNTAN (1985)** dans sa thèse à Abidjan, le pic de fréquence d'apparition du myome se situait entre 34-44 ans. Aussi **ROBBOY** et collaborateurs (2000) avaient trouvé 20 à 30 % des femmes de plus de 30 ans ont un (des) myome (s) utérin(s), la prévalence augmente avec l'âge, atteignant 40 % après 40 ans.

III.1.1.3. Répartition des léiomyomes utérins selon le nombre

Les résultats de la répartition des léiomyomes utérins selon le nombre sont représentés dans le tableau VIII (voir annexe A) et la figure 13.

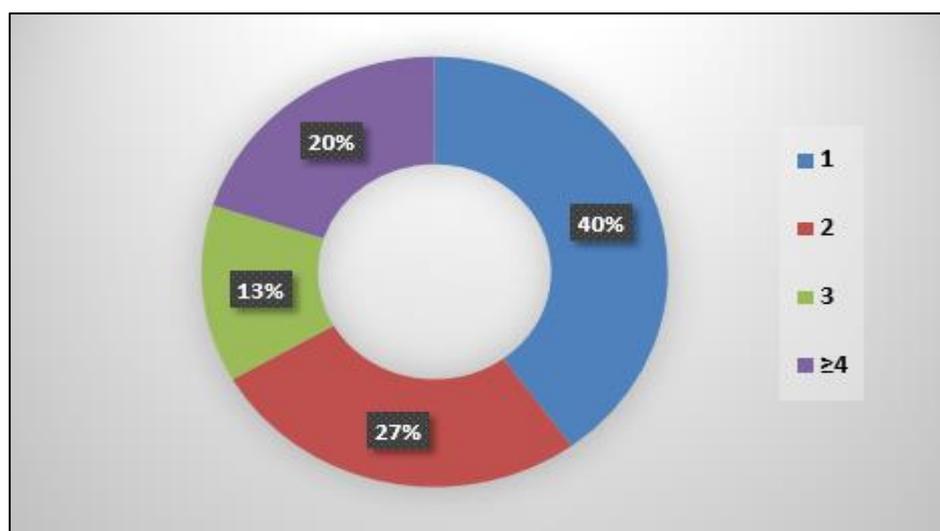


Figure 13 : Répartition des patientes selon le nombre du léiomyome.

Le nombre des myomes de notre série variait de 1 à 11 nodules.

La fréquence des myomes uniques soit (40%). Alors que la multiplicité des myomes est retrouvée dans 60% (soit 18 cas).

Le nombre des myomes multiples est réparti comme suit :

- Dans 8 cas (27%) on retrouve deux myomes.
- Dans 4cas (13%) on retrouve trois myomes.

On a recensé 5 cas d'utérus polyyomateux (20%) :

- 1 utérus porteur de 4 myomes,
- 2 utérus porteurs de 5 myomes,
- 1 utérus porteurs de 6 myomes,
- 1 utérus porteurs de 11 myomes.

Ces résultats sont comparables à ceux observés dans la série de **OUTTARA (2006)** qui rapporte 9,25% de noyaux solitaires et 90,74% d'utérus polyyomateux. Aussi **BAYO (1973)** avait trouvé 151 patientes à utérus polyyomateux soit 89% et 18 patientes portant un seul myome soit 11%.

TOURE (1992) trouvait que 16 patientes avaient un utérus portant un seul noyau soit 32% et 34 patientes avaient un utérus polyyomateux soit 68% alors que **THIERO (2004)** enregistrait 42 cas de noyaux solitaire soit 8,5% et 91,5% d'utérus polyyomateux avec un nombre total de noyaux variant de 1 à 18.

III.1.1.4. Répartition des léiomyomes utérins selon la localisation de la tumeur :

Les résultats de la répartition des léiomyomes selon le siège de la tumeur en intra utérin (sous séreux, intra mural, sous muqueux) sont représentés dans le tableau IX (voir annexe A) et la figure 14.

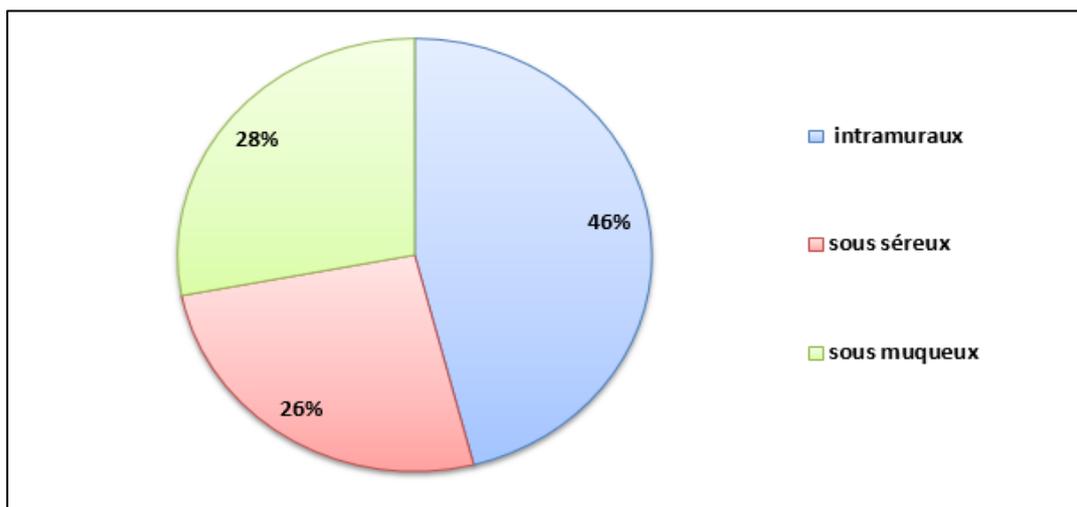


Figure 14 : Répartition des léiomyomes selon leur localisation dans l'utérus.

On remarque à travers notre étude selon la localisation par rapport à la paroi utérine une prédominance des myomes intramuraux (46 %) sont les plus répandus en comparaison avec les myomes sous séreux (26%) et sous muqueux (28 %).

Ces résultats sont comparables à ceux des auteurs ci-dessous :

TOURE (1992) trouvait 5 cas de myomes sous séreux, soit 26%, 28% de myomes sous muqueux et 46% de myomes interstitiels.

ZEGHAL (2012) dans sa série de 80 patientes mettait en évidence des fibromes interstitiels dans 68 % des cas. Les myomes sous séreux étaient pédiculés dans 10% des cas et 17 % des myomes sous muqueux.

III.1.1.5. Répartition des léiomyomes utérins selon la taille des tumeurs :

Les résultats de la répartition des patientes selon la taille des tumeurs sont représentés dans le tableau X (voir annexe A) et la figure 15.

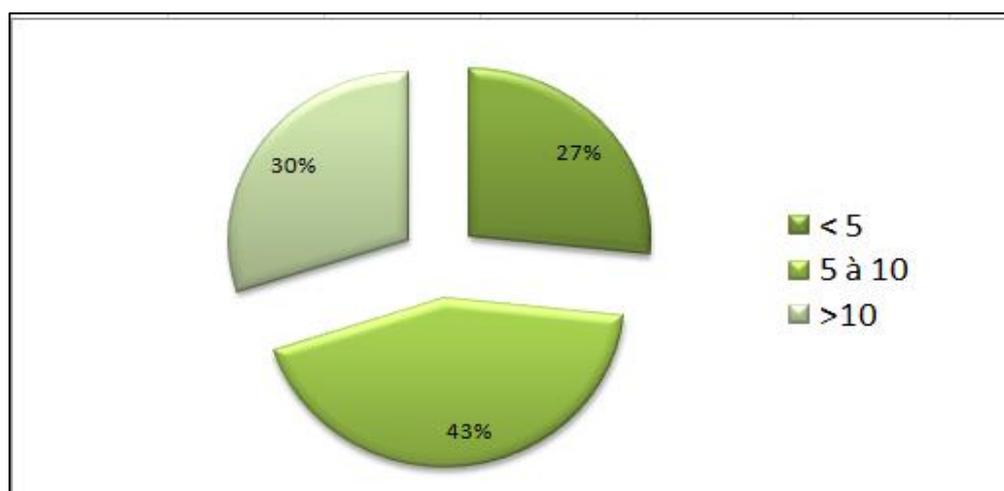


Figure 15 : Répartition des léiomyomes selon la taille.

En fonction de la taille dans la plupart des cas, les myomes ont été mesurés dans deux dimensions. On a considéré leur diamètre moyen et on les a classés en trois groupes dans notre étude :

- Les myomes mesurant moins de 5 cm
- Les myomes mesurant entre 5 et 10 cm,
- Et ceux mesurant plus de 10 cm.

Les myomes mesurant moins de 5 cm représentent (27%) des cas. Les gros myomes (de 5 à 10 cm) sont les plus fréquentes représentent (43%) des cas. Les volumineux myomes concernent (30 %) des cas.

En fonction de la taille, d'après **CHALAL (2014)** la plupart des fibromes (70.99%) avait un diamètre moyen < 6cm. Ceux dont le diamètre moyen varie entre 6 à10 cm représentaient 20.28% et 8.73% de diamètre > 10cm.

Selon **ZEGHAL (2012)**, Dans 62,60 % des cas, les fibromes utérins avaient moins de 04 cm ; 35,65 % avaient entre 04 cm et 10 cm, et 1,7 % avaient plus de 10 cm.

III.1.1.6 : Répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon les modifications du cycle menstruel :

Les résultats de la répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon les perturbations du cycle menstruel sont représentés dans le tableau XI (voir annexe A) et la figure 16.



Figure 16 : Répartition des patientes selon les perturbations du cycle menstruel.

Dans l'étude du cycle, nous avons trouvé 43% de cycle régulier et 57% de cycles irréguliers.

Selon **TOURE (1992)** 74% de patientes avaient un cycle régulier contre 21% irrégulier. Alors que **THIERO (2004)** trouvait 361 cas de cycle régulier soit 72,8%, contre 135 cas de cycle irrégulier soit 27,2%.

Selon **TRAORE (1986)** le cycle menstruel était régulier chez 161 patientes soit 87% et irrégulier chez 24 patientes soit 13%.

III.1.2. Paramètres cliniques

III.1.2.1. Les complications du léiomyome utérin

La figure 17 (tableau XII en annexe A) représente les différentes complications du léiomyome utérin.

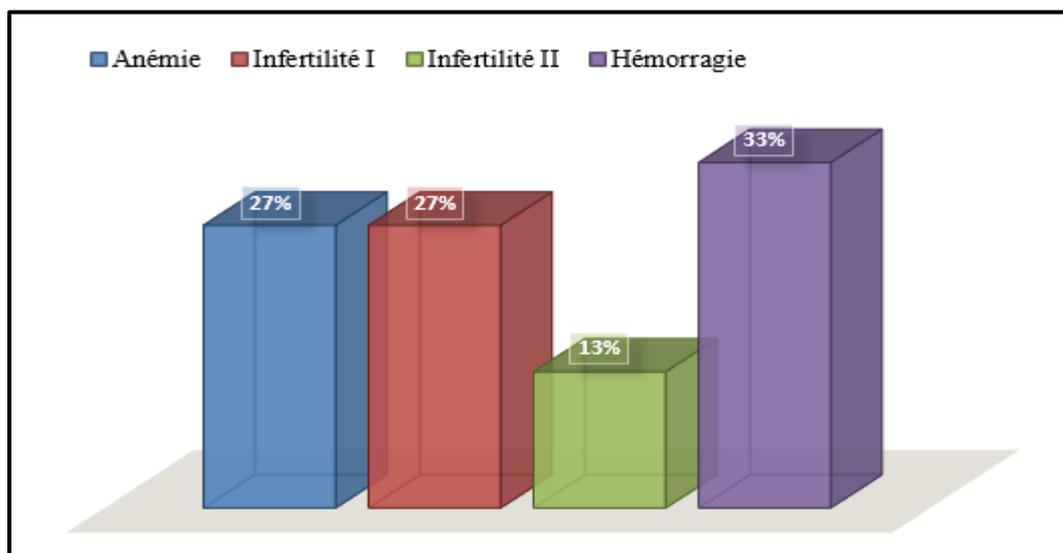


Figure 17 : Les complications du léiomyome utérin.

D'après le graphe ci-dessus nous avons constaté que 40% des patientes présentaient une infertilité, soit 27 % d'infertilité primaire et 13% d'infertilité secondaire. Alors que nous avons enregistré 33% d'hémorragie génitale et 27 % des femmes présentaient une anémie.

Selon **THIERO (2004)** 21,6% de patientes avaient une infertilité primaire (107 cas), et 25,4% une infertilité secondaire (126 cas). Alors que **BAYO (1973)** avait observé 35% d'infertilité primaire et 18% d'infertilité secondaire. Aussi **TOURE (1992)** trouvait 41% d'infertilité primaire et 59% d'infertilité secondaire.

Selon **TRAORE (1986)** 21,6% de patientes avaient d'hémorragie génitale (40/185 cas). Aussi **HUIGUIER (1961)** avait trouvé 50% d'hémorragie génitale alors que **TOURE (1992)** trouvait 20%.

Il existe une différence entre nos résultats et ceux des auteurs cités ci-dessus. Les fibromes sous muqueux seraient pour la majorité des auteurs la cause de cette infertilité par plusieurs mécanismes, notamment : l'obstruction des orifices tubaires, une distorsion importante de la cavité utérine obligeant un trajet plus long aux spermatozoïdes, empêchant la

fécondation et une dystrophie endométriale due à un trouble de la vascularisation, à un déséquilibre œstroprogestatif, n'est pas favorable à une nidation.

III.1.3. Les différents dosages hormonaux

III.1.3.1-Comparaison entre les différents paramètres de dosages de FSH, LH, Œstradiol et Progestérone en fonction de la taille des léiomyomes utérins. (Tableau XIII. Annexe A)

Les résultats des taux de FSH, LH, Œstradiol et de la Progestérone en fonction de la taille de la tumeur sont représentés dans la figure 18.

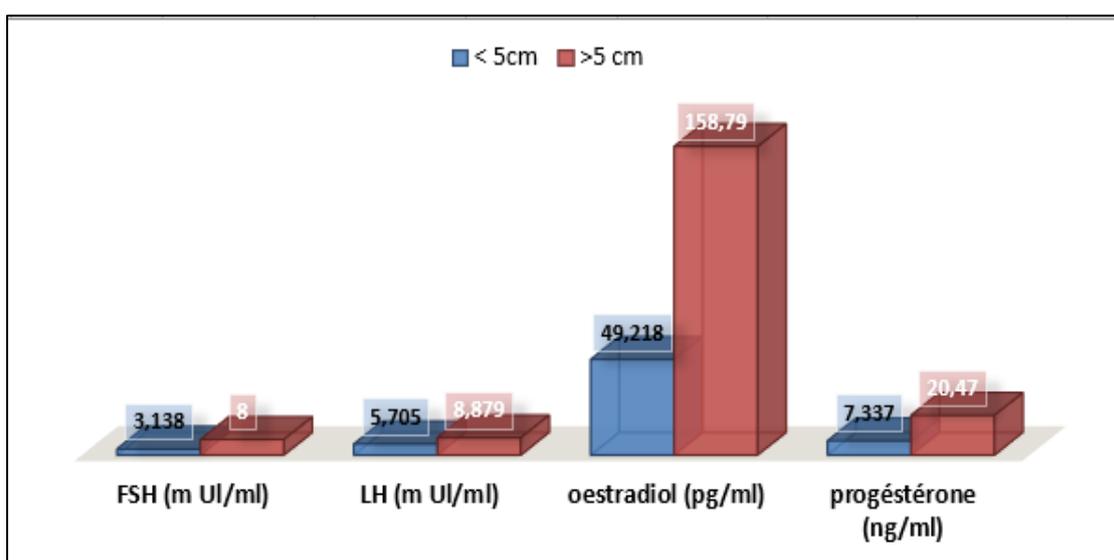


Figure 18 : Représentation des Taux FSH, LH, Œstradiol et Progestérone chez les patientes atteintes des léiomyomes utérins en fonction de la taille.

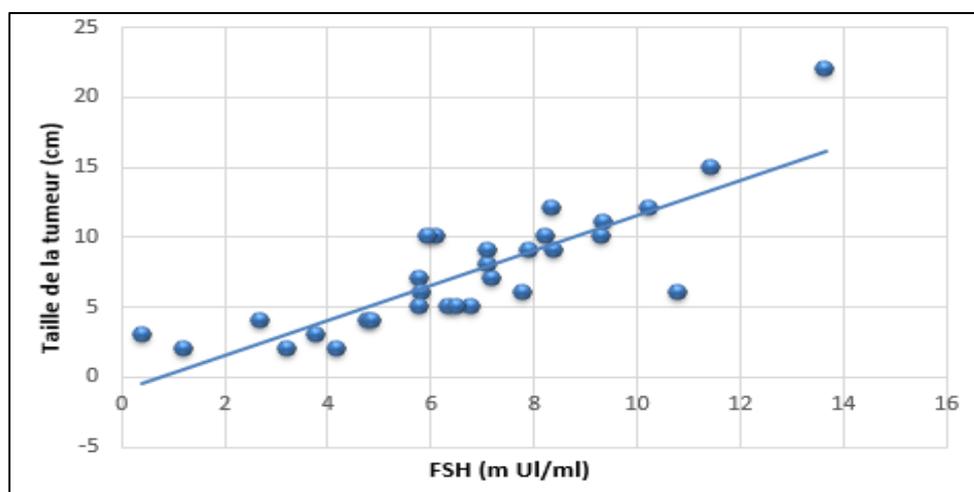
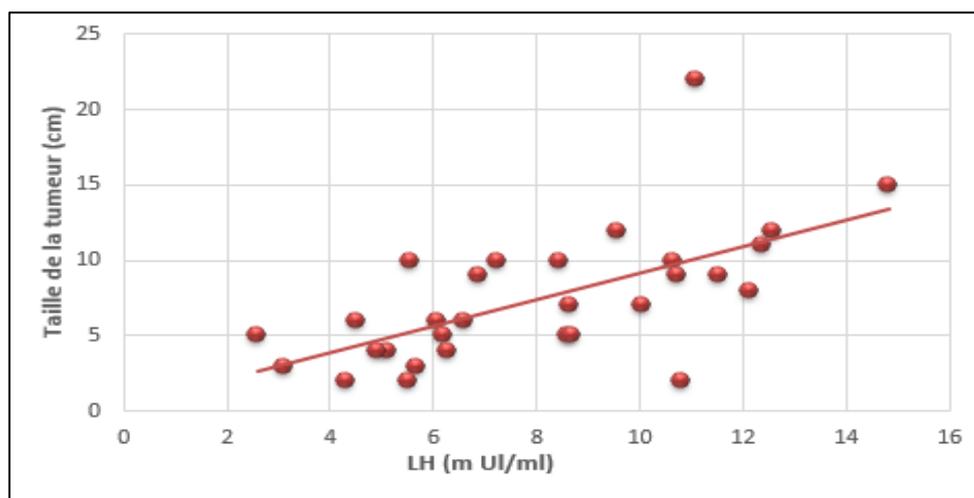
Nous remarquons que les taux hormonaux de FSH, LH, Œstradiol et Progestérone chez les patientes porteuses de léiomyome utérin, sont faibles lorsqu'il s'agit d'un myome dont la taille est inférieure ou égale de 5 cm, tandis que ce taux sera modéré lorsqu'il s'agit d'un myome dont la taille dépasse les 5 cm.

III.1.3.2. Corrélation entre les différents paramètres hormonaux et la taille de myome utérin :

Le tableau ci-dessous représente le coefficient de corrélation entre la taille des tumeurs et les différents dosages hormonaux.

Tableau V : Tableau représentatif du coefficient de corrélation.

Hormones	Coefficient de corrélation
FSH	0.83
LH	0.63
Œstradiol	0.86
Progestérone	0.79

**Figure 19** : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la FSH.**Figure 20** : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la LH.

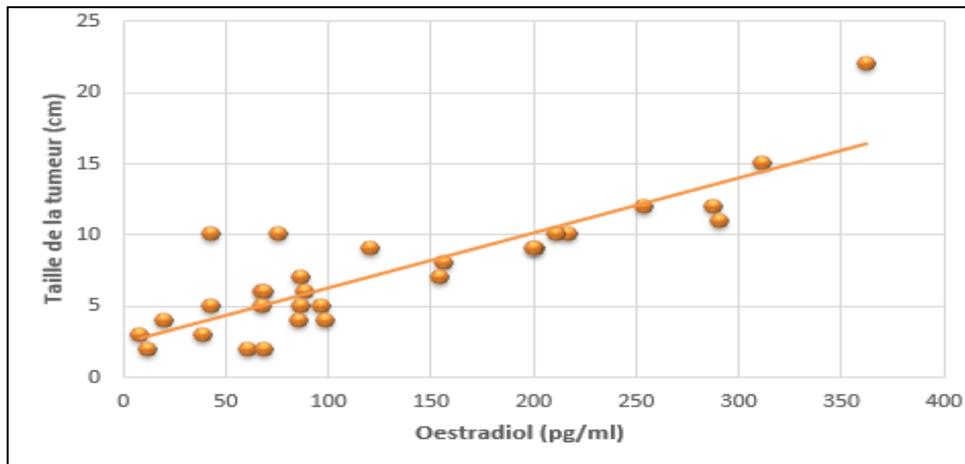


Figure 21 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de l'œstradiol.

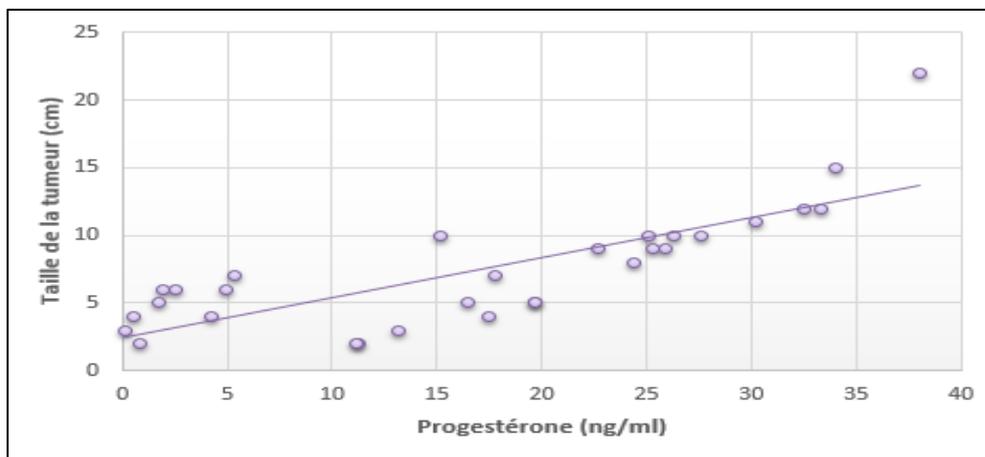


Figure 22 : Corrélation entre le volume tumoral et le taux de la Progestérone.

Les taux de FSH, œstradiol et progestérone sont fortement corrélés avec le volume tumoral (soit $r=0.83$, $r=0,86$ et $r=0.79$), Alors qu'il existe une faible corrélation entre le taux de LH et le volume tumoral ($r=0.63$).

L'implication des œstrogènes dans la croissance des fibromes est connue depuis longtemps, mais leur rôle exact reste incertain. On admet aujourd'hui que c'est une hyperœstrogénie locale qui est en cause et que l'effet mitotique des œstrogènes est médié par la production locale de certains facteurs de croissance.

Le rôle de la progestérone et des progestatifs est plus incertain, il apparaît que les progestatifs sont capables de stimuler la croissance des fibromes : l'activité mitotique

est accrue durant la phase lutéale, ce qui explique une réduction de volume du myome après la ménopause (Audebert, 2009) (Koskas et al., 2011).

III.1.3.3. Représentation des taux des hormones, FSH, LH, Œstrogène et progestérone des patientes avant et après la myomectomie.

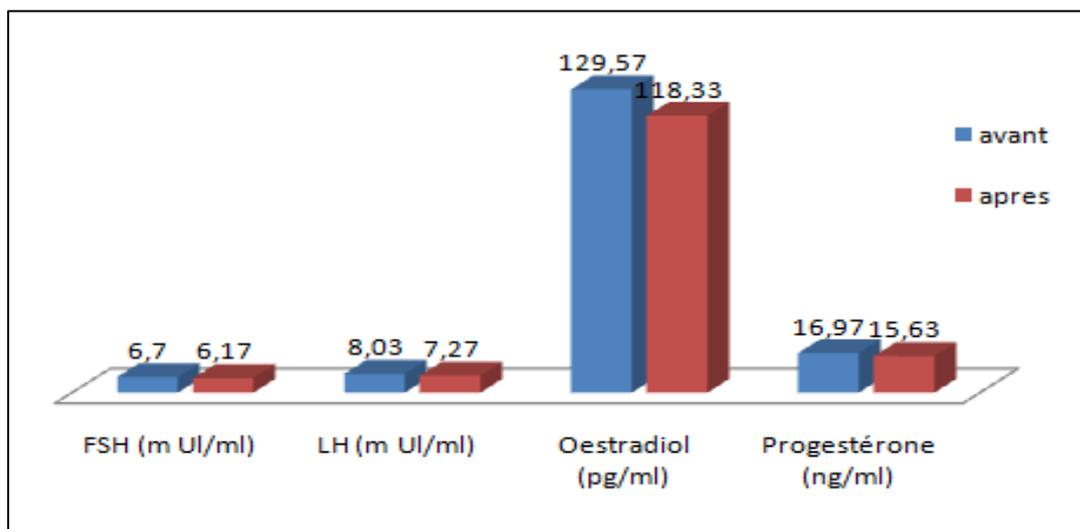


Figure 23 : Représentation des résultats des différents dosages hormonaux avant et après la myomectomie.

Chez les patientes atteintes des léiomyomes utérins, la concentration des hormones FSH, LH, Œstradiol et Progesterone diminuent après la myomectomie.

III.1.3.4. Interprétation des résultats de test χ^2 de par rapport au traitement chirurgical (myomectomie)

- a) **Hormones gonadotrophiques** : D'après les calculs, nous avons constaté une claire diminution d'FSH après la myomectomie (avant : 6.704 m UI/ml et après : 6.17 m UI/ml) avec $p=0.26$ et une différence non significative.

La LH va dans le même sens que pour la FSH (avant : 8.03 m UI/ml et après : 7.278 m UI/ml) mais avec un $p= 0.31$ et une différence non significative.

- b) **Hormone œstradiol** : Il y a une diminution du taux d'œstradiol après l'intervention chirurgicale (le taux de l'œstradiol était de 129,5pg/ml pour arriver à une valeur de 118,3pg/ml après la myomectomie) avec $p= 0.23$ et une différence non significative.

- c) **Hormone progestérone** : On constate une baisse du taux de progestérone, après traitement chirurgical (diminution de 16,97ng/ml à 15,6 ng/ml) avec $p=0.24$ et une différence non significative.

Les résultats du dosage des hormones stéroïdiennes (œstrogène en particulier), demeurent non significatifs car la prise de sang a été faite avant 72h de l'ablation du myome alors que la concentration des hormones sus-citées diminue après 72h.

III.1.4. Etude anatomopathologique :

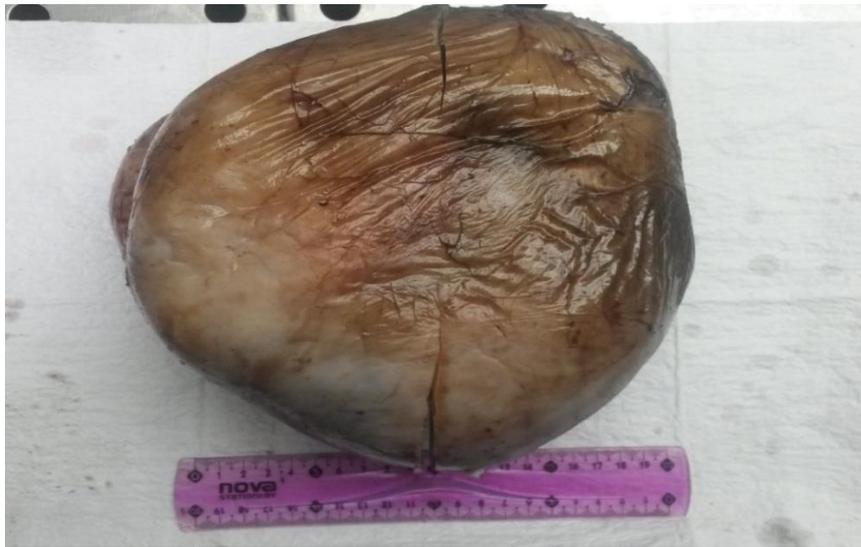


Figure 24 : Aspect macroscopique de léiomyome utérin.

III.1.4.1. Coloration à l'hématéine-éosine

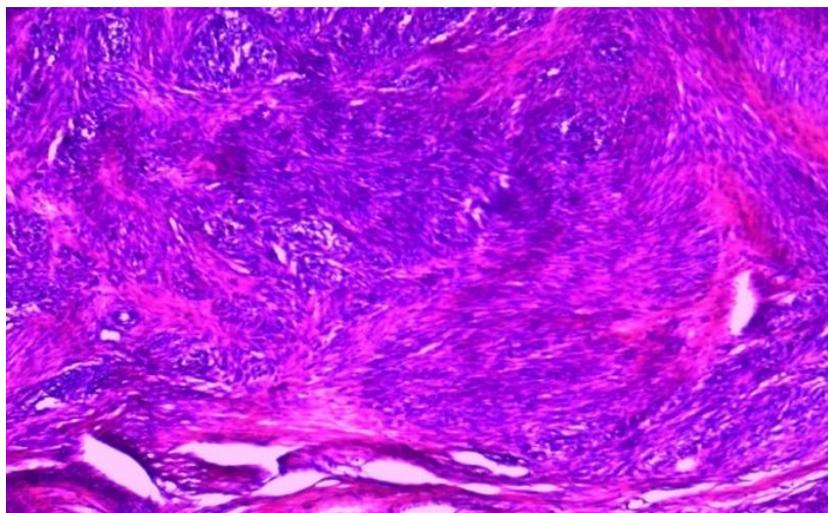


Figure 25 : Histologie de léiomyome utérin, HE $\times 100$.

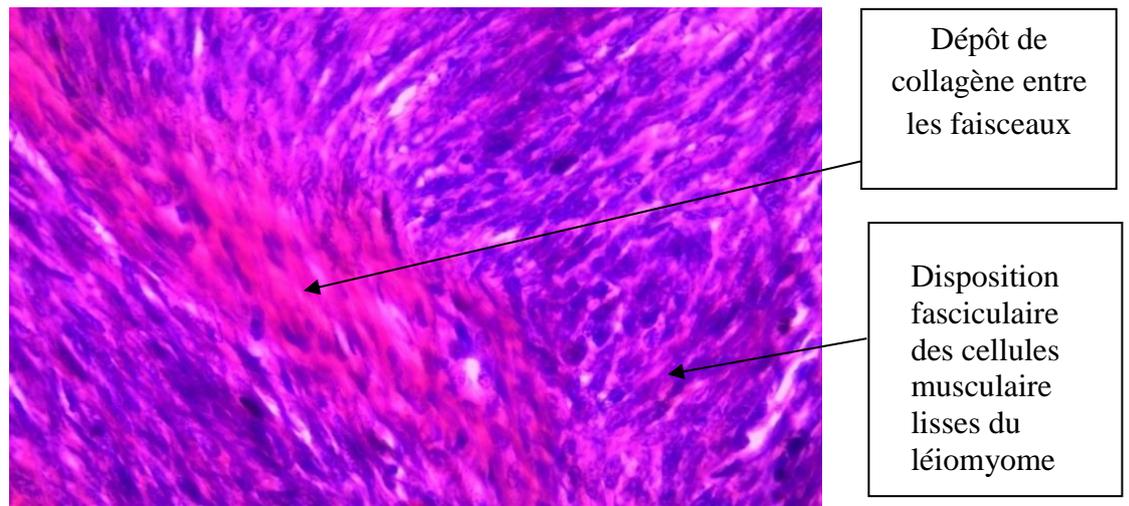


Figure 26 : Histologie de léiomyome utérin HE×400.

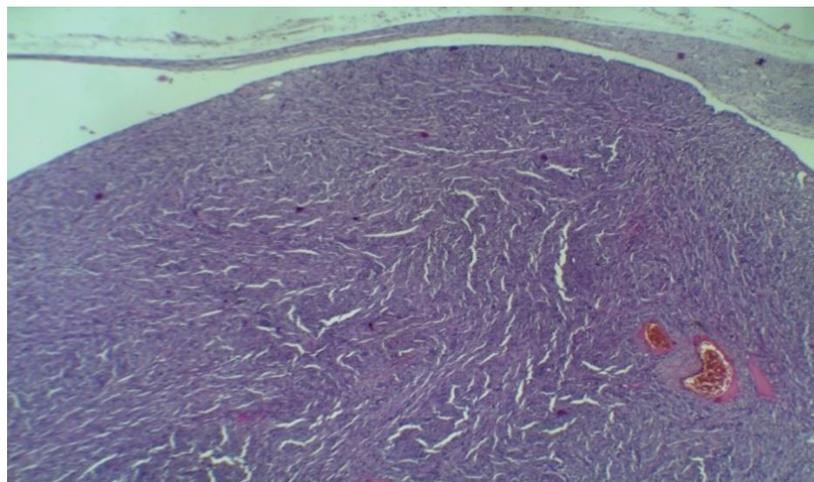


Figure 27 : Histologie de léiomyome utérin : architecture fasciculée HE×100.

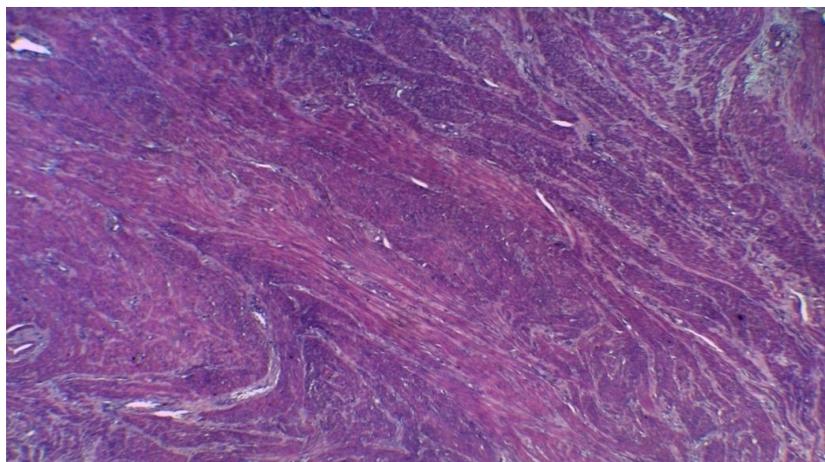


Figure 28 : Histologie de léiomyome utérin, remaniements fibreux HE×400.

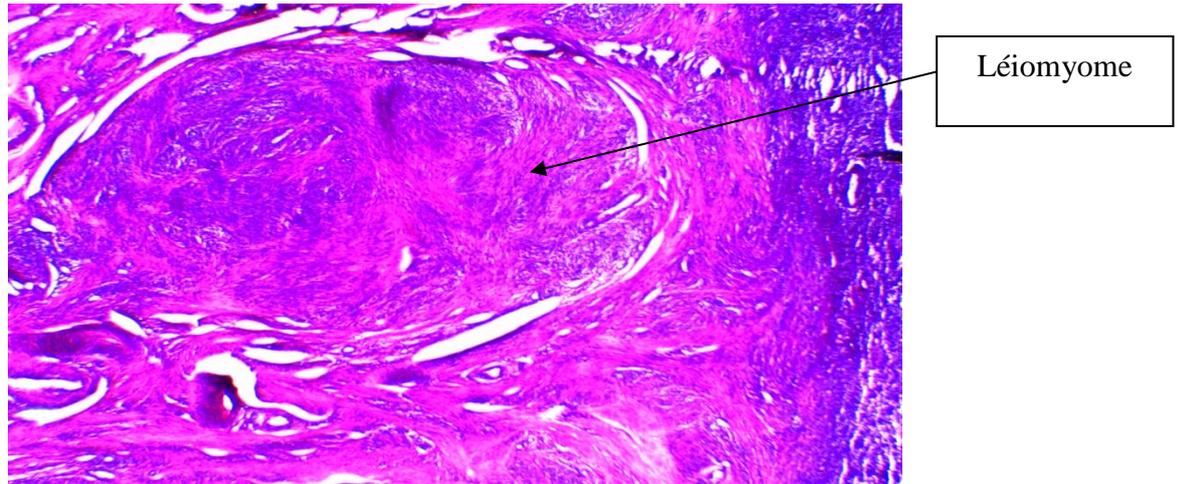


Figure 29 : Histologie de léiomyome utérin intramural, architecture fasciculée HE×100.

Ces figures représentant l’histologie de léiomyome utérin après coloration de l’ hémateïne-éosine qui permet de colorer les noyaux en violet, montrant qu’il existe une grande densité cellulaire (grand nombre de noyaux) bien supérieure à celle du myomètre normal, des mitoses, des cellules groupées en faisceaux orientés en tous sens, cellules allongées, fusiformes, à noyaux irréguliers hyperchromatiques et de taille inégale, parfois monstrueux, à cytoplasme allongé et exprimant les marqueurs musculaires lisses comme la desmine, l’actine muscle lisse, la h-caldesmone.

III.1.5. Etude immunohistochimique :

III.1.5.1. Marquage à l’ACTINE MUSCLE LISSE :

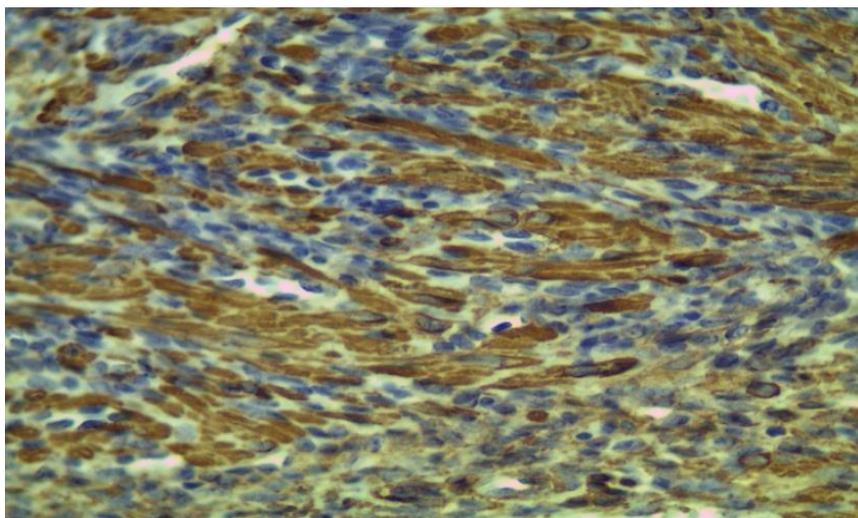


Figure 30 : Expression cytoplasmique des fibres musculaires lisses à l’ AML : IHC×400.

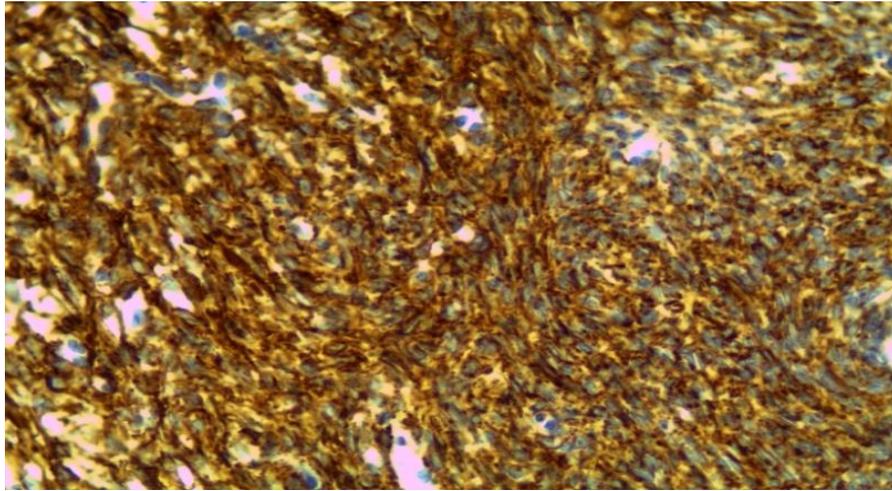
III.1.5.2. Marquage à H-CALDESMONE :

Figure 31 : Expression cytoplasmique à H-Caldesmon des fibres musculaires lisses :
IHC×400.

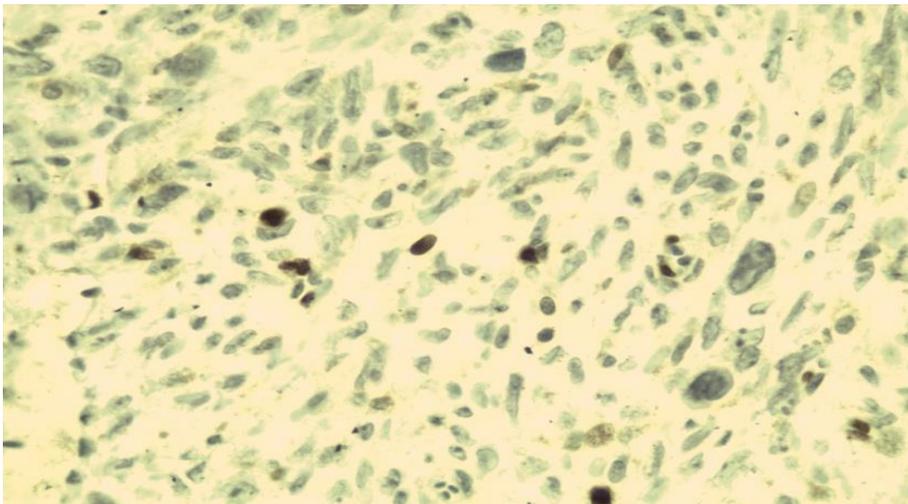
III.1.5.3. Marquage au KI 67 :

Figure 32 : Expression nucléaire faible au KI 67 : IHC ×400.

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude portant sur l'influence du léiomyome utérin sur la fertilité chez des patientes suivies au niveau du service de Gynécologie-Obstétrique, comportant une double étude rétrospective et prospective sur les myomes afin d'obtenir les résultats suivants :

- On a noté une prédominance des fibromes utérins dans la tranche d'âge [38-40 ans].
- On a déduit que les myomes multiples (60%) sont plus fréquents que les myomes uniques (40%) selon notre étude.
- On a remarqué une prédominance des myomes intramuraux (46 %) en comparaison avec les myomes sous séreux (26%) et sous muqueux (28 %).
- On a constaté que les gros myomes de taille (5 à 10 cm) sont les plus fréquents et représentent (43%) des cas.
- Dans l'étude des perturbations du cycle menstruel, nous avons trouvé que 43% des patientes ont un cycle régulier et 57% ont un cycle irrégulier.
- L'hémorragie génitale est la complication la plus fréquente et représente (33%) des cas, en sachant que l'infertilité I (27%) l'emporte sur l'infertilité II (13%).

Notre étude a permis d'une part grâce au dosage hormonal. (Hormones gonadiques : Œstrogène, progestérone ; hormones gonadotrophiques : FSH et LH) de constater une relation significative entre la concentration des œstrogènes et le volume tumoral car plus la concentration est élevée plus le volume de la tumeur augmente, d'autre part, grâce aux techniques anatomopathologiques de déterminer l'architecture des tissus et la morphologie des cellules myomateuses.

Nos résultats confirment que la fertilité des patientes atteintes de léiomyome utérin est souvent réduite et en rapport avec le volume et la localisation.

Références

1. **Aciri A, Sozen I, (2003)**. Expression, menstrual cycle-dependant activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor- β 1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* .p53.
2. **Adamson G, (1992)**. Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin-releasing hormone agonists.*AmJ Obstet Gynecol*; 166:746-51.
3. **AFSSAP S, Fernandez H, Azoulay C, Rostoker G, (2005)**. Recommandation de bonne pratique. Argumentaire. Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Masson, Paris)* : 365-411.
4. **Ait Benkaddour Y, Gervaise A, Fernandez H, (2017)**. Exploration de la cavité utérine dans le bilan d'infertilité : quel examen choisir?.p. :127-142
5. **Andersen J, Barbieri R, (1995)**. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Investig* : 570-612.
6. **Andersen J, DyReyes V, Barbieri R, Coachman D, Miksicof Pathology R, (1995)**. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures.*crinology and Metabolism*;2 : 542-551.
7. **Andersen J,(1998)**. Factors in fibroid growth.*Fibroid*;p. 225-243.
8. **Ardaens Y,(2007)** imagerie des fibromes, cabinet de radiologie , lille :23-30
9. **Audebert A, (2009)**. Le traitement médical actuel des fibromes utérins.*mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*; 140-57.
10. **Baek WK, Kim D, Jung N, Kim JM, Cha SD, et al, (2003)**. Increased expression of cyclin G1 in leiomyoma compared with normal myometrium. *Am J Obstet Gynecol*;188:634-9.
11. **Baird D, Dunson D, Colline M, Cousins D, Schectman J, (2003)**. Une incidence élevée cumulative de fibrome utérin chez les femmes en noir et blanc: signes échographiques. 213-251.
12. **Bakhti A, (2014)**. Livre infertilité humaine.p :32-45.
13. **Barbieri R**, Ambulatory management of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol*.p :196-205.
14. **Bassot K, Graesslin O, (2008)**. Fibromes et infertilité : traitement médical des fibromes et infertilité. *Réalités en Gynecol Obstet*.p : 413-421.

15. **Bayo S, (1973).** Contribution à l'étude des fibromyomes utérins à DAKAR à propos de 316 observations.
16. **Bazot M, Salem C, Froment V, Chopier J, (2002).** Pathologie myométriale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic-Urologie-Gynécologie, 34-605-B-20,; 18p.
17. **Benecke C, Kruger T, Merwe J, Steyn D,(2005).** Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction.A structured literature review. Gynecol Obstet Invest.p : 225-230.
18. **Berthet J, (2005).** Dictionnaire de Biologie.
19. **Braude et al, (2000).** Humain Reproduction Update.
20. **Brochet M, Dahdouh E, Marino-Martinez C, Fanny D, Morand A, Provencher S (2014).** Petit guide en infertilité.p : 56-60.
21. **Broekmans FJ, (1990).** GnRH agonists and uterine leiomyomas. Hum Reprod. :3-25.
22. **Caplier P, (1999).** Etude clinique et complications des fibromes utérins (en dehors de la grossesse) Revu. Prat,n°26,3111-3126.
23. **Chalal N, Demmouche A, (2014)** .Profil épidémiologique des fibromes utérins dans la région de Sidi Bel Abbes, Algérie .Département de biologie. Faculté des sciences. Université Djillali Liabes : 07-15.
24. **Christin-maitre C, Wirthner D, (1999).** Classification et physiopathologie des fibromes uterins. J; Gynecol.Obstet.Biol.Reprod,;28:707-714.
25. **Cravello L, (1999).** Indication et modalités d'un traitement chirurgical pour les myomes sous –muqueux.p :748.
26. **Elaine N. Marieb, Katja Hoehn (2014).** Cinquième partie - La perpétuation, Anatomie et physiologie humaines - Adaptation de la 9e édition américaine, Pearson, p.1226.
27. **Fernandez H, Azoulay C, Rostoke G, (2005).** Les traitements médicamenteux du fibrome utérin ; 34 : 360-405.
28. **Fernandez H, Chabbert N, Koskase M, Nazaca A,(2012)** . Épidémiologie du fibrome utérin en France dans les établissements de santé — Analyse des données du programme médicalisé des systèmes d'information.p : 616-628.
29. **Fernandez H, Gervaise A, De Tayrac R. (2002).** Fibromes utérins. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), 570-A-10 ; 22p.
30. **Gerard J, Tortora N, (1990).** Anagnostakos P. livre principe d'anatomie et de physiologie. p :841-860.

31. **Giraut J, Ferrieux R, (1978).** Gynécologie générale partie 1, édition Vigot Frères Paris, P252-253.
32. **Huiguiet J, Cerbinnet G, (1961).** Chirurgie de l'utérus, Masson et Cie Paris- 25cm 344p,102-129.
33. **Jacob D, Rafii A, (2004).** L'embolisation des artères utérines dans le traitement des myomes utérins : état des lieux. J Gynecol Obstet Fertilité (Elsevier) ;, 32 :927- 936.
34. **Kawagushi K, Fujii S, Konishi I et al, (1989).** Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. Amer J Obstet Gynecol.p : 613-628.
35. **Keita M, (2005).** Fibrome utérin et groupe sanguin érythrocytaire au centre national de transfusion sanguine de Bamako. Thèse Méd Bamako N°190 53p.
36. **Kellal I, El Haddouchia N, (2006).** Lecuyer I, Bodya G, Perrotin F, Grossesse et fibrome : quelles complications. Marret. :569-575.
37. **Koskas M, Chabbert-buffet N, Douvier S, Huchon C, Paganelli E, Derrien J,(2011).** Place des traitements médicaux : indication, durée, efficacité, chez la femme porteuse de fibromes utérins symptomatiques en période d'activité génitale.40 :858-74.
38. **Koutouan J, (1985).** Contribution à l'étude des fibromes utérins (à propos de 515 cas observés au CHU de Cocody. Abidjan).
39. **Larousse médicale édition 2006.**
40. **Lefebvre Y (1993),** Fibromyomes utérins.p :570-620.
41. **Lopes P, Thibaud S, Simonnet R, Boudineau M, (1999).** Recommandations pour la pratique clinique. Fibrome et grossesse : quels sont les risques ? p :772-777.
42. **Lumbiganon P, Rugpo S, Fung S, Laopaiboon M, Vudikamraksa N, Werawalakul Y, (2000).** Protective effect of depolmedroxy progesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: à multicentre case-control study. Br J Obstet Gynaecol :558-559.
43. **Matsuo H, Maruo T, Samoto T, (1997).** Increased expression of Bcl-2 protein in humane uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. J Clin Endocrinol Metabol : 82 : 293-299
44. **Nadine L, Diabate A, Sidik B, (2001).** Aspects IRM des fibromes utérins dans le bilan pré embolisation en Côte d'Ivoire :293-357.
45. **Nicosia RF,Villaschi S,(1999).** Autoregulation of angiogenesis by cells of the vessel wall. Int Rev Cytol,185 :1-43.

- 46. Omigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG, (2007).** Fibroids and female reproduction : a critical analysis of the evidence.p. :465-476.
- 47. Ouattara D, (2006).** Myome utérin au Centre de Santé de Référence de la Commune IV à propos de 108 cas. Bamako.
- 48. Ouguilit S, (2013).** Structure histologique de l'endomètre : Sarcomes uterins : approche diagnostic et thérapeutique a propos de 10 cas, these N : 111, FMPR.
- 49. Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER, (2006).** Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am.*p :69-153.
- 50. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L, (1992).** Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol.* :79(3) :430-3.
- 51. Quevauvillier J, (2007).** Dictionnaire médical 6 e édition.
- 52. Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC, (2000).** Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect*; 108 (suppl. 5): 779-84.
- 53. Romero R, (2001).** Fetal head deformation and congenital torticollis associated with a uterine tumor :141(7) :839-40.
- 54. Ronenberg H, Melmed M, Polonsky S, (2008).** Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia.630-745.
- 55. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Sumitani K, Bull D, Yeates D, Casagrande JT, (1986).** Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. 293 : 359- 62
- 56. Sharara FI, Nieman LK, (1995).** Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium.p :814-819.
- 57. Sherwood L, (2006).** Physiologie humaine. Bruxelles : 840-846.
- 58. Somigliana P, Vercellini R, Daguati R, Pasin O, De Giorgi PG, Crosignani D, (2007).** Fibroids and female reproduction : a critical analysis of the evidence. 13 :465-76.
- 59. Stewart EA, (2001).** Uterine fibroids. *Lancet.* P : 2067-2148.
- 60. Thiero D, (2004).** Fibrome utérin : Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques dans le service de gynécologie obstétrique au centre de référence de la commune V pour 496 cas. Thèse de Méd. Bamako.95p ; N°22.

- 61. Toure O, (1992).** Contribution à l'étude des fibromes utérins à propos de 100 cas colligés dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital national du Point G. Bamako. 109p ; N°35.
- 62. Traoré M, (1986).** A propos de 100 cas de fibromes utérins à l'hôpital Gabriel Touré, l'hôpital du Point G, à la PMI centrale et à la maternité d'Hamdalaye. Bamako 116p, n°19
- 63. Troglia P, (2014).** Livre 150 fiches visuelles de biologie. P226-295.
- 64. Verkauf B, (2002).** Myomectomy for fertility enhancement and preservation. Fertil Steril.p :1031-1032.
- 65. Walker C, Stewart E, (2005).** Les fibromes utérins : l'éléphant dans la chambre. Science ; 308 : 1589-92.
- 66. Williams A, Powell Lee W, collins T, Morton C, (1997).** HMGI(Y) expression in human uterine leiomyomata. Nucleids Acids; 150 : 911-918.
- 67. Zeghal D, Ayachi A, Mahjoub S, Boulahya G, Zakraoui A, Ben Hmid R, et al, (2012).** Fibrome et grossesse : les complications. La tunisie Médicale. 90 : 286-90.

ANNEXE

A

Annexe A

Tableau VI : Répartition de léiomyome utérin selon les années.

Années	Nombre de fibrome
2016	10
2017 (janvier-juin)	20

Tableau VII : Répartition des patientes atteintes de léiomyomes utérins selon l'âge de l'apparition.

Age	Effectifs	%
24-27	5	17%
28-31	3	10%
32-35	6	20%
36-40	16	53%

Tableau VIII : Répartition des patientes selon le nombre du léiomyome.

Nombre de myome	Effectifs	%
Un myome	12	40%
Deux myomes	8	27%
Trois myomes	4	13%
Utérus polomyomateux	6	20%

Tableau IX : Répartition des léiomyomes selon leur localisation dans l'utérus.

Type du fibrome	Effectifs	%
Intra muraux	23	46%
Sous séreux	13	26%
Sous muqueux	14	28%

Tableau X : Répartition des léiomyomes selon la taille.

Diamètre (cm)	Effectifs	%
< 5	8	27%
5 à 10	13	43%
>10	9	30%

Annexe A

Tableau XI : Répartition des patientes selon les perturbations du cycle menstruel.

Cycle menstruel	Effectifs	%
Régulier	13	43%
Irrégulier	17	57%

Tableau XII : Les complications du léiomyome utérin.

Les complications	Effectifs	%
Anémie	8	27%
Infertilité I	8	27%
infertilité II	4	13%
Hémorragie	10	33%

Tableau XIII : Représentation des Taux FSH, LH, Œstradiol et Progestérone chez les patientes atteintes des léiomyomes utérins en fonction de la taille.

Taille de léiomyome		FSH(mUI/ml)	LH(mUI/ml)	Œstradiol (pg/ml)	Progestérone (ng/ml)
< 5cm	moyenne	3.138	5.705	49.218	7.337
	Ecart-type	1.633	2.269	34.17	6.747
>5 cm	moyenne	8.00	8.879	158.79	20.47
	Ecart-type	2.086	2.99	96.63	11.159

Tableau XIV : Résultats des différents dosages hormonaux avant et après la myomectomie.

Femme	FSH (m UI/ml)	LH (m UI/ml)	Œstradiol (pg/ml)	Progestérone (ng/ml)
Avant (moyenne)	6.704	8.03	129.57	16.97
Ecart-type	2.928	3.128	97.33	11.66
Après (moyenne)	6.17	7.278	118.33	15.633
Ecart-type	2.517	2.858	70.622	9.844

ANNEXE

B

Annexe B

Tableau XV : Matériel non biologique.

Appareillage	Matériel et verreries	Réactifs
<ul style="list-style-type: none"> • Circulateur (leica) • Appareil d'inclusion • Plaque chauffante • microtome • Etuve • automate cobas e 411 • centrifugeuse • bain marie • aspirateur 	<ul style="list-style-type: none"> • tubes secs • des gants • des portoirs • un bistouri • Lames d'étalement • lamelle • Lames silanisées • Une pince • des micropipettes (25μL, 200μL, 500μL) • panier de lames • Les moules • Cassettes • le stylo Dako 	<ul style="list-style-type: none"> • Formol à 10% • Xylène • Eau distillée et eau de robinet • Alcool à 80, 90 et 100% • Paraffine • Hématoxyline • Eosine • Eukitt • ACTINE MUSCLE LISSE • H-CALDESMON • KI 67 • la solution de démasquage • peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) • le tampon PBS • le chromogène (DAB) • l' ammoniac • Alcool benzylique à 96%



Figure 33 : Circulateur (Leica)

Annexe B



Figure 34 : Appareil d'inclusion



Figure 35 : Microtomie



Figure 36 : Plaque chauffante

Annexe B



Figure 37 : Etuve



Figure 38 : Panier des lames



Figure 39 : Montage

Annexe B



Figure 40 : lames d'étalement



Figure 41 : cassettes



Figure 42 : Batterie de coloration.



Figure 43 : Les bains de xylène

Annexe B



Figure 44 : le tampon PBS



Figure 45 : la solution de démasquage



Figure 46 : Les marqueurs



Figure 47 : Automate cobas e 411

Annexe B



Figure 48 : Bain marie



Figure 49 : Centrifugeuse



Figure 50 : Microscope.



Figure 51 : Fixation.