

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie – Immunologie

Intitulé du thème :

**Etude épidémiologique rétrospectif
des fibromes utérins au niveau de
maternité de sidi bel abbes.**

Présenté par : **Melle FODIL AMINA**

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury :	Mme	ZEMRI KHALIDA	(M.C.A/ UDL/SBA)
Examineur :	Mme	ZEHZAH MERIEM	(M.C.A/ UDL/SBA)
Promoteur :	Mme	HARIR NOURIA	(Professeur/ UDL/SBA)
Co-Promoteur:	Melle	MEHADJI DONIAZAD	(Doctorant/ UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

Remerciements

Remerciements

*Je remercie le **BON DIEU** le tout puissant de m'avoir accordé la santé ; et le courage d'arriver au terme de ce travail.*

*Je remercie mon promotrice Pr Harir Noria,
Et Co- promotrice Melle Mhadji doniazad pour leurs aides,
leurs disponibilités et leurs patiences, ainsi que pour leurs conseils.*

*Je remercie la doctorante Melle Kadi Keira pour leur aide, Et
leur conseil.*

*Mes profonds remerciements vont également
À toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenu de près ou de
loin ...*

Merci

Dédicace Dédicace

*A mes très chers parents
FODIL MOHAMMEDÉ et MADINI KHEIRA*

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous
remercier comme il se doit.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour
exprimer*

*Ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez
Cessé de me donner depuis ma naissance.*

*C'est grâce à Allah puis à vous que je suis devenue ce que je
suis en ce moment.*

*Que ce modeste travail soit la réalisation de vos vœux tant
Formulés et le fruit de vos innombrables sacrifices.*

*Puisse Allah, tout puissant, vous protéger, vous procurer
Longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous
Rendre un minimum de ce que je vous dois.*

Je vous aime

Je tiens aussi à dédier ce modeste travail à :

Mon cher frère

Toute ma famille, petits et grands,

*Tous mes amis surtout les faiseurs d'espoirs
et des sourires.*

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

*Most importantly Keep Smiling Because Life Is Beautiful Thing
and There Is So Much toSMILE*

Je vous aime tous AMINA !!!

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

PARTIE 01 : Etude bibliographique.

Chapitre I : Généralités.

I.1- Anatomie de l'appareil génital féminin	4
I.2- Anatomie de l'utérus	6
I.2.1- Configuration extérieure de l'utérus et ces rapports.....	5
I.2.2- Les systèmes de maintien de l'utérus.....	6
I.3- Rappel Histologique	7
I.3.1- L'Endomètre (muqueuse de l'utérus)	6
I.3.2- Le myomètre	6
I.3.3- La séreuse.....	7
I.4- Rappel Physiologique	9
I.4.1- La régulation hormonale.....	7
I.4.2- Les œstrogènes.....	7
I.4.3 - La progestérone	8
I.4.4- La relaxine	8
I.4.5- L'ocytocine.....	8
I.4.6- Les quatre étapes de la vie hormonale chez la femme.....	9

Chapitre II : Fibromes utérin

II.1. Définition de fibrome utérin	11
II.2. Classification.....	13
II.2.1 Classification Anatomique Des Fibromes Utérins.....	13
II.2.1.1- Léiomyome Interstitiel (Intramural).....	12
II.2.1.2- Léiomyome Sous Muqueux.....	12
II.2.1.3- Léiomyome sous-séreux.....	12
II.2.2 - Classification FIGO des fibromes utérins (PALM-COEIN)	13

II.3-	Epidémiologie.....	13
II.4-	Facteurs épidémiologiques.....	17
II.4.1-	Facteurs de risque.....	16
II.4.1.1-	Age.....	13
II.4.1.2-	Variations ethniques.....	14
II.4.1.3-	Prédisposition génétique.....	14
II.4.1.4-	Ménarche précoce.....	15
II.4.1.5-	Parité.....	15
II.4.1.6-	Ménopause.....	15
II.4.1.7-	Contraceptifs oraux.....	15
II.4.1.8-	Obésité et régime alimentaire.....	16
II.4.2-	Facteurs socio-économique, éducation et stress.....	17
II.4.2.1-	Tabac, café et alcool.....	16
II.4.2.2-	Stress.....	17
II.4.2.3-	Perturbateurs endocriniens.....	17
II.4.3-	Facteurs Protecteurs des fibromes.....	17
II.4.3.1-	Parité.....	17
II.4.3.2-	Contraception orale.....	17
II.4.3.3-	Tabac.....	17
II.5-	Etude clinique.....	21
II.5.1-	Symptomatologie.....	18
II.5.2-	Diagnostic.....	18
II.5.2.1-	l'échographie pelvienne.....	19
II.5.2.2-	L'IRM.....	20
II.5.2.3-	L'hystérogaphie.....	20
II.5.2.4-	L'hystéroscopie.....	21
II.5.2.5-	Diagnostic différentiel.....	21
II.6-	Fibrome et associations.....	
Chapitre III : physiopathologie des fibromes.		
III.1.	Introduction	24
III.2.	Génétique.....	31

III.2.1- Études cytogénétiques.....	27
III.2.2- Études moléculaires dans le léiomyome utérin.....	31
III.3. Reprogrammation développementale de l'épigénome	35
III.4. Hormones stéroïdes	37
III.4.1- Œstrogènes et fibromes.....	36
III.4.2- Progestérone et fibrome.....	37
III.5. Facteurs de croissance	38
III.5.1- EGF.....	38
III.5.2- GF1.....	38
III.5.3- IGF2.....	38
III.6. Cytokines.....	38
III.7. Apoptose	38
III.8 Cellules initiatrices de tumeurs (fibromes)	39
III.9- Initiation du développement.....	40
III.10- La croissance des myomes.....	41
III.11- Transformation.....	40
III.12- Voies de signalisation cellulaire dans le léiomyome utérin.....	43
III.12.1- Voie PI3K/AKT-mTOR.....	42
III.12.2- Voie Ras/Raf/MEK/ERK.....	43
III.12.3- Voie de signalisation WNT.....	43
III.13- Macrophages et réponses immunitaires dans les fibromes utérins.....	46

Chapitre IV : Prise en charge des fibromes

IV.1- Le But de traitement	48
IV.2- Les médicaments	52
IV.2.1- Traitement médical.....	48
IV.2.2- Les progestatifs.....	48
IV.2.3- Analogues du LH-RH.....	48
IV.2.4- Place des progestatifs.....	49
IV.2.5- Anti-progestérones.....	49
IV.2.6- Analogues du LH-RH.....	50
IV.2.7- Antagonistes.....	51

IV.2.8-SERM.....	51
IV.2.9-Quand parler d'échec du traitement médical.....	52
IV.3. Embolisation	54
IV.3.1. Embolisation préopératoire	53
IV.3.2 Embolisation définitive	54
IV.4. Traitement Chirurgical des myomes sous-muqueux.....	55
IV.4.1-Modalités du traitement chirurgical.....	55
IV.4.1.1-Résection utérine.....	55
IV.4.1.2-Myomectomie par voie vaginale Myomectomie par voie vaginale.....	55
IV.4.1.3-Myomectomie par voie abdominale.....	55
IV.4.1.4-Indication du traitement chirurgical.....	55
IV.5. Traitement Chirurgical conservateur des myomes	57
IV.5.1. Indications chirurgicales	56
IV.5.2. Modalités du traitement	57
IV.5.2.1- Chirurgical conservateur Myomectomie percoelioscopique.....	56
IV.5.2.2- Myomectomie par laparotomie.....	57
IV.5.2.3- Myolyse.....	57
IV.5.2.4- Laparotomie.....	57
IV.6- Traitement radical chirurgical.....	58
IV.7- Fibromes et grossesse.....	58
IV.8- Récidive de fibromes après myomectomie.....	58

PARTIE 02 : Etude pratique
Chapitre I : Matériel et méthodes.

I.1- Matériel et méthodes	62
I.1.1-Cadre d'étude.....	61
I.1.2-Type d'étude.....	61
I.1.3-Le but d'étude.....	61
I.1.4-Population d'étude.....	62
I.1.5-Critères d'inclusion	62

I.1.6-Critères d'exclusion.....	62
I.1.7-Traitement des données.....	62
I.1.8-Aspect éthique.....	62

Chapitre II : Résultats et discussions.

II.1- Résultats.....	64
II.2- Répartition des patientes en fonction d'âge.....	64
II.3- Répartition des patientes selon le statut matrimonial.....	65
II.4- Répartition des patientes selon le groupe sanguin.....	66
II.5- Répartition selon le motif d'hospitalisatio.....	67
II.6- Répartition des patientes selon les antécédents(ATCD) familiaux.....	67
II.7- Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.....	70
II.8- Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux.....	70
II.9- Répartition des patientes selon le nombre d'avortement.....	72
II.10- Répartition des patientes selon la parité.....	74
II.11- Répartition des patientes selon le mode d'accouchement.....	74
II.12- Répartition des patientes selon la régularité du cycle.....	75
II.13- Répartition des patientes selon l'Age de ménarche.....	76
II.14- Répartition des patientes selon le signe hémorragique.....	77
II.15- Répartition des patientes selon la sensation des douleurs pelviennes.....	78
II.16- Répartition des patientes selon la masse pelvienne.....	80
II.17- Répartition des patientes selon la taille des fibromes.....	80
II.18- Répartition des patients selon la variété des fibromes.....	81
CONCLUSION.....	83
Résumé.....	85
Références bibliographiques.....	86

Listes des tableaux

Tableau (III.1) : Voie de signalisation.....	44
Tableau (II.1) : Répartition des patientes selon le nombre d'avortement.....	72
Tableau (II.2) : Répartition des patientes selon le mode d'accouchement.....	74
Tableau (II.3) : Répartition des patientes selon l'Age de ménarche.....	76

Listes des figures

Partie bibliographique

Figure (I.1) : Anatomie de l'appareil génital de la femme.....	4
Figure (I.2) : coupe transversale de l'utérus.....	5
Figure (I.3) : coupe longitudinale d'utérus.....	7
Figure (II.1) : Localisation Des Léiomyomes Utérins.....	11
Figure (II.2) : Différents types des léiomyomes en fonction de leur taille et leur localisation.....	12
Figure (II.3) : système de sous-classification des fibromes.....	13
Figure (II.4) : léiomyome sous-séreux à base d'implantation large.....	19
Figure (II.5) : imagerie d'utérus polyyomateux, visualisation de l'endomètre en IRM. a) (cavité utérine peu déformée malgré les multiples fibromes. b) Petit fibrome sous-muqueux et multiples fibromes interstitiels.....	20
Figure (II.6) : schéma d'un examen hystéroscopique.....	21
Figure (III.1) : physiopathologie des fibromes utérins.....	24
Figure (III.2) : Idéogrammes des chromosomes 6, 12, 14.....	25
Figure (III.3) : Analyse d'hybridation in situ en fluorescence d'un broïde utérin avec un t.....	25
Figure (III.4) : Schéma explicatif de pathogénèse moléculaire de fibrome utérin.....	28
Figure (III.5) : Représentation schématique des voies de déméthylation de l'ADN.....	33
Figure (III.6) : Représentation schématique des mécanismes épigénétiques impliqués dans la formation des léiomyomes humains.....	36
Figure (III.7) : rôle des facteurs de croissances dans les fibromes.....	37
Figure (III.8) : représentation dramatique de rôle de la progestérone et estrogène dans la pathogénèse des fibromes.....	39
Figure (III.9) : Cellules initiatrices de tumeurs (fibromes).....	42
Figure (III.10) : schématisation de la Voie PI3K/AKT-mTOR et Ras/Raf/MEK/ERK impliqué.....	44

Figure (III.11) : schématisation de la voie Wint/B caténine en condition Physiologique et pathologique dans les fibromes.....	46
Figure (III.12) : Illustration du mécanisme de phase possible du développement du léiomyome proposé par notre groupe.....	48
Figure (IV.1) : Angiographie après ponction unilatérale de l'artère fémorale droite.....	53
Figure (IV.2) : aspect macroscopique des fibromes.....	57

Partie pratique

Figure (II.1) : Répartition des patientes en fonction de l'âge.....	64
Figure (II.2) : Répartition des patientes selon le statut matrimonial.....	65
Figure (II.3) : Répartition des patientes selon le groupe sanguin.....	66
Figure (II.4) : Répartition des patientes selon le motif d'hospitalisation.....	67
Figure (II.5) : Répartition des patientes selon les antécédents(ATCD) familiaux.....	68
Figure (II.6) : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.....	69
Figure (II.7) : Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux.....	71
Figure (II.8) : Répartition des patientes selon la parité.....	73
Figure (II.9) : Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel.....	75
Figure (II.10) : Répartition des patientes selon le signe hémorragique.....	77
Figure (II.11) : Répartition des patientes selon la sensation des douleurs pelviennes.....	78
Figure (II.12) : Répartition des patientes selon la masse pelvienne.....	79
Figure (III.13) : Répartition des patientes selon la taille des fibromes.....	80
Figure (II.14) : Répartition des patients selon la variété des fibromes.....	81

Liste des abréviations :

UF : fibromes utérin

UL : liéomyomes utérin

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIN1 : Cervical intra épithélial néoplasie grade 1

COC : Contraceptifs oraux combines

COC : Contraceptifs oraux combinés

EAU : Embolisations des artères utérines

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

GnRH: Gonadotropin releasing hormone

Hgies: Hémorragies

HTA : Hypertension artérielle

IA : Inhibiteurs d'aromatase

IGF I: Insulin-like growth factor I

l'EGF: epidermal *growth factor*

IMC: Indice de masse corporelle

I AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

DA : Délivrance Artificiel

DDC : Délivrance Dirigée Complète

DIU : Diplôme Inter-Universitaire

DNC : Délivrance Naturelle Complète

***INTRODUCTION
GENERALE***

INTRODUCTION GENERALE

Un fibrome est une tumeur bénigne du tissu conjonctif fibreux, localisé Surtout dans la peau. Le plus souvent, la prolifération fibreuse s'associe à celle d'autres tissus : vasculaire, musculaire, cartilagineux ou graisseux (1).

Le nom de fibrome donné à certaines tumeurs utérines est impropre puisque le fibrome se développe à partir de cellules musculaires lisses (myome).

Fibrome ou léiomyome utérin est une tumeur musculaire bénigne localisée dans la paroi utérine ou en saillie (vers l'extérieur ou l'intérieur).

Sa fréquence est augmentée chez les femmes de 41 à 50 ans et chez les femmes noires (2).

Cliniquement, il peut se manifester par des symptômes invalidants, comme des saignements menstruels abondants ou prolongés, l'anémie, des douleurs ou pesanteur pelviennes, une distension abdominale, l'impériosité mictionnelle, la constipation et dans rares cas l'infertilité (3).

Il y a plusieurs options de traitement disponibles pour gérer les fibromes utérins, allant de mesures conservatrices : médicales, chirurgicales (myomectomie ou polomyomectomie) ou radicales (hystérectomie) (4).

Compte tenu de la fréquence élevée de cette affection, et les complications qu'elle peut engendrer, il nous a semblé intéressant de consacrer une étude épidémiologique rétrospective sur les cas observés durant une année débutant du Janvier 2020 jusqu'au Décembre 2020 dans le service de grossesse à hôte risque de la Maternité de Sidi Bel Abbes.

Par une étude épidémiologique rétrospective de 100 de patientes opérées pour fibromes utérins au service de grossesse à hôte risque au une revue de la littérature, nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Décrire les caractéristiques cliniques et thérapeutique des patientes atteintes d'UN fibrome utérin.
- Comparer les résultats obtenus à ceux de la littérature, afin de les discuter.

PARTIE 01 :
Etude
bibliographique.

CHAPITRE I :
Généralités

I.1- Anatomie de l'appareil génital féminin :

L'appareil génital féminin comprend :

- Des organes génitaux internes :
 - deux ovaires,
 - deux trompes de Fallope
 - l'utérus et le vagin
- Des organes génitaux externes :
 - la vulve = les grandes lèvres,
 - les petites lèvres et
 - le clitoris.

Le vagin est un organe en forme de tube, de 10 à 15 cm de long, très extensible, dans lequel sont déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel. Il est également la voie naturelle de passage du fœtus lors de l'accouchement. Il est tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé. (1)

I.2- Anatomie de l'utérus :

L'utérus est organe musculaire creux médian (7 cm de long, 4 cm de large, légèrement aplati d'avant en arrière) de forme triangulaire, dans lequel se développe l'embryon puis le fœtus. Composé d'une portion dilatée :

- Le **corps** dont la partie supérieure forme
- Le **fond** et d'une partie cylindrique
- L'isthme en continuité avec le **col** qui s'ouvre dans le vagin (2) (**figure (I.1)**).

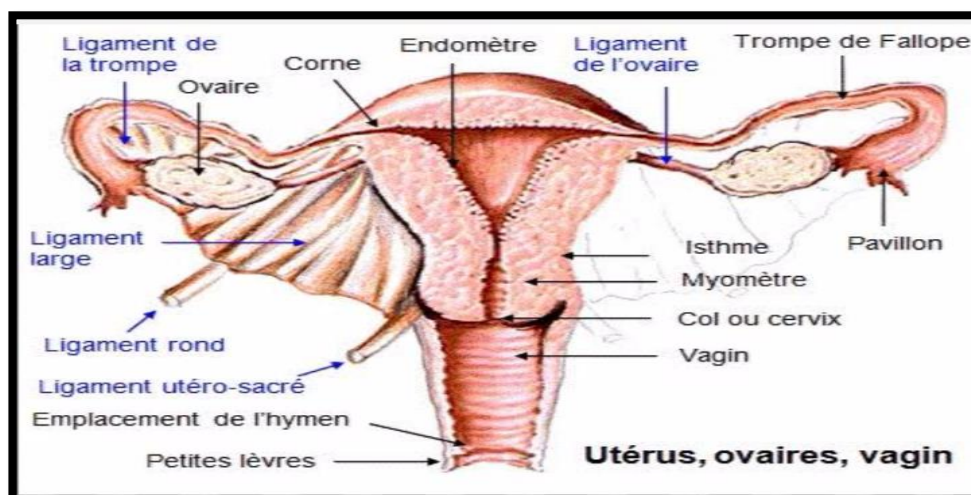


Figure (I.1) : Anatomie de l'appareil génital de la femme (3).

1.2.1- 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 (3).

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.

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. (Figure (I.2)).

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. (4).

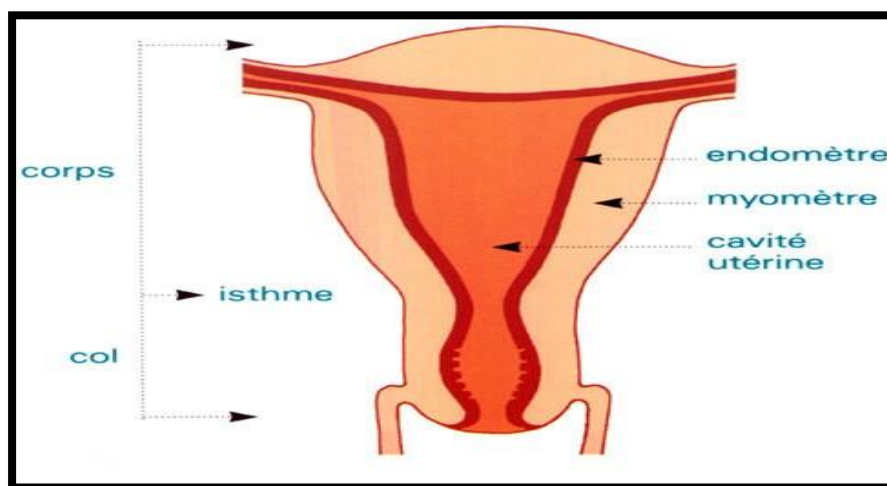


Figure (I.2) : coupe transversale de l'utérus (4).

1.2.2- 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-sacré.
- Les ligaments cervicaux latéraux.
- Les ligaments ronds (3)

1.3-Rappel Histologique :

1.3.1- 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. (2)

1.3.2- 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. (1)

1.3.3- 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 (voir figure (I.3)). (1)

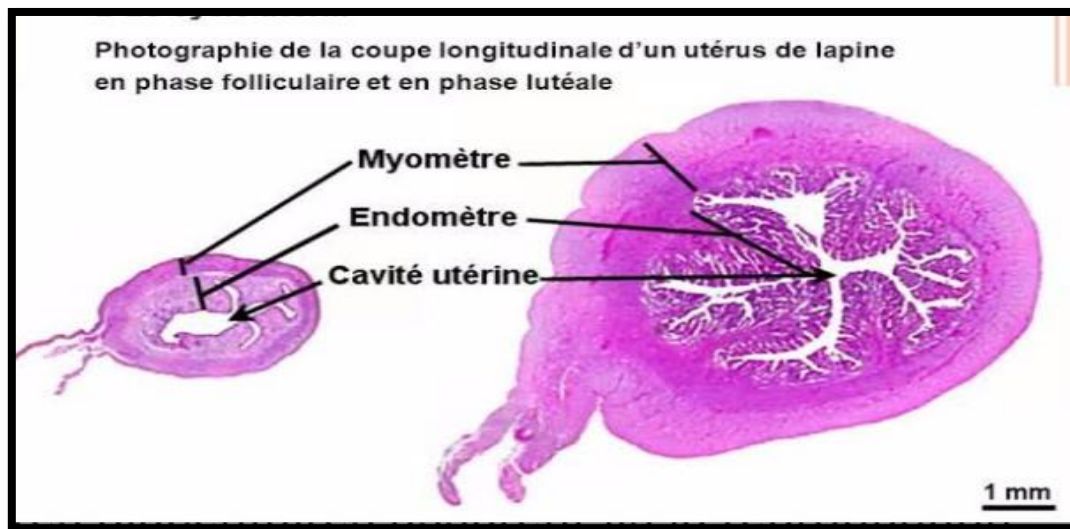


Figure (I.3) : coupe longitudinale d'utérus (4)

1.4- Rappel Physiologique :

1.4.1- 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 (GnRH).

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.

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). (5)

1.4.2- Les œstrogènes :

- Les estrogènes sont responsables du développement des organes féminins au moment de la puberté : utérus, seins et épaissement de la paroi du vagin.
- Ils agissent également sur le cerveau, participent à la consolidation des os, féminisent la voix et jouent un rôle important dans la qualité de la peau et des cheveux.
- Ils sont également responsables de la répartition du tissu adipeux (graisse) sur les hanches et les cuisses, et rendent les femmes plus sensibles aux problèmes veineux (comme, par exemple, la phlébite). (6)

I.4.3- La progestérone :

- La progestérone est produite par les ovaires après l'ovulation (le moment où l'ovule est libéré par l'ovaire).
- Elle complète et contrôle les effets des estrogènes.
- Elle permet l'implantation de l'œuf dans l'utérus et participe au bon déroulement de la grossesse.
- Elle tend à augmenter légèrement la température du corps.
- Elle Inhibe la libération de GnRH, FSH et de LH afin de prévenir le développement d'autres follicules. (6)

I.4.4- 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. (6)

I.4.5- 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. (6)

I.4.6- Les quatre étapes de la vie hormonale chez la femme :

Le corps féminin change avec l'âge et nombre de ces modifications sont directement liées à l'influence des hormones dont le taux varie durant les différentes étapes de la vie. L'influence des hormones est en sommeil durant l'enfance et le réveil ne se fait qu'entre 9 et 13 ans. (6)

- **Puberté :** Les seins commencent à se former (bourgeon mammaire). Les poils pubiens apparaissent et entre un et quatre ans plus tard, arrivent les premières règles qui marquent l'entrée dans la puberté. Cette période se terminera avec la maturation complète des organes génitaux ;
- **Périménopause :** Cette phase de transition traduit l'approche de la ménopause. Les règles deviennent moins régulières et les premiers symptômes caractéristiques de la ménopause peuvent apparaître (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes.). Cette période apparaît entre 2 et 4 ans avant les dernières règles et se poursuit encore un an après l'arrêt de celles-ci;(6)

- **Ménopause** : L'entrée dans la ménopause est marquée par les dernières règles. On ne sait avec certitude qu'il s'agit bien des dernières qu'après un an sans menstruations ;(6) (5)
- **Post-ménopause** : cette période suit la ménopause et se poursuit jusqu'à la fin de la vie. Les grossesses sont alors impossibles. (6)

Les circuits du système hormonal Les ovaires sont deux petits organes ovales situés de part et d'autre de l'utérus. A la naissance, ils contiennent 700 000 follicules. Seuls 400 à 500 d'entre eux feront l'objet d'une maturation et relâcheront effectivement un ovule durant le cycle menstruel. La maturation de ces follicules est liée à la production d'estrogènes

CHAPITRE II :
Fibromes utérin

II.1- Définition de fibrome utérin :

Les léiomyomes utérins (LU), communément appelés les fibromes, sont des tumeurs non cancéreuses provenant du myomètre (couche musculaire lisse) de l'utérus. En plus du muscle lisse, les léiomyomes sont également composées d'une matrice extracellulaire (c'est-à-dire collagène, protéoglycane, fibronectine). (Voire figure (04)).

Léiomyomes sont les tumeurs pelviennes solides les plus courantes chez les femmes. Chez les femmes, provoquant des symptômes chez environ 25% des femmes en âge de procréer. Cependant, avec une inspection pathologique minutieuse de l'utérus, la prévalence globale des léiomyomes augmente à plus de 70%, parce que les léiomyomes peuvent être présents sans symptômes chez de nombreuses femmes. (7)

Les léiomyomes sont généralement détectés chez les femmes dans la trentaine et la quarantaine. 40 ans et rétrécissent après la ménopause en l'absence d'œstrogènes post-ménopausiques. D'œstrogénothérapie substitutive post-ménopausique. Les léiomyomes résultent de la croissance excessive des muscles lisses et du tissu conjonctif dans l'utérus. (8)

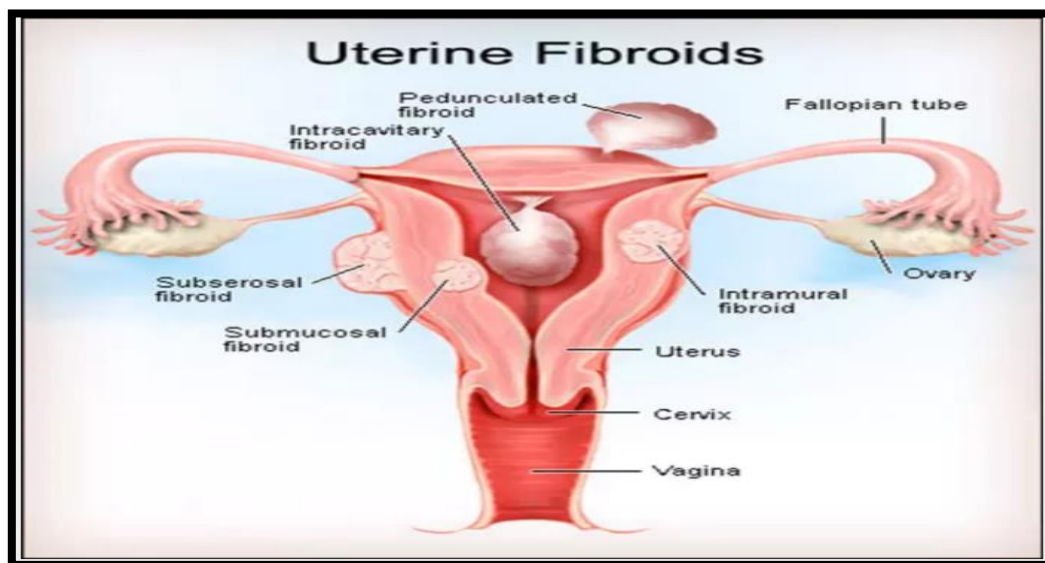


Figure (II.1) : Localisation Des Léiomyomes Utérins (8)

II.2- Classification :

II.2.1- Classification Anatomique Des Fibromes Utérins :

II.2.1.1- Léiomyome Interstitiel (Intramural) :

Les myomes intramuraux ou interstitiels sont localisés dans la paroi utérine au sein du myomètre.

II.2.1.2- Léiomyome Sous Muqueux :

Le léiomyome sousmuqueux 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.

II.2.1.3- 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 (9).

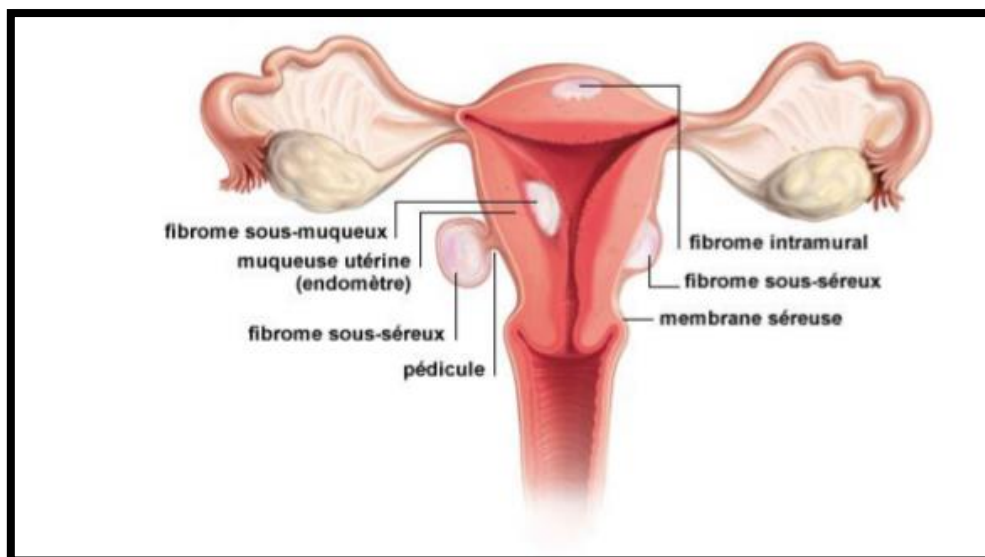


Figure (II.2) : Différents types des léiomyomes en fonction de leur taille et leur localisation.

(10)

II.2.2- Classification FIGO des fibromes utérins (PALM-COEIN) :

Stade 0 : Fibrome intra-utérin pédiculé sous-muqueux.

Stade 1 : Un fibrome sous-muqueux situé à moins de 50% en intra-muros

Stade 2 : Fibrome sous-muqueux situé à plus de 50 % dans la cavité intra-murale.

Stade 3 : Fibrome situé à 100 % au contact de l'endomètre, en interstitiel ou en intramural.

Stade 4 : Fibrome entièrement situé en interstitiel ou en intramural.

Stade 5 : Fibrome sous-séreux dont la localisation intra-murale est supérieure ou égale à 50 %.

Stade 6 : Fibrome sous-séreux dont la localisation intra-murale est inférieure à 50%.

Stade 7 : Fibrome pédonculé sous-séreux.

Stade 8 : autres, parasite (ligament cervical rond, grand ligament). (10)

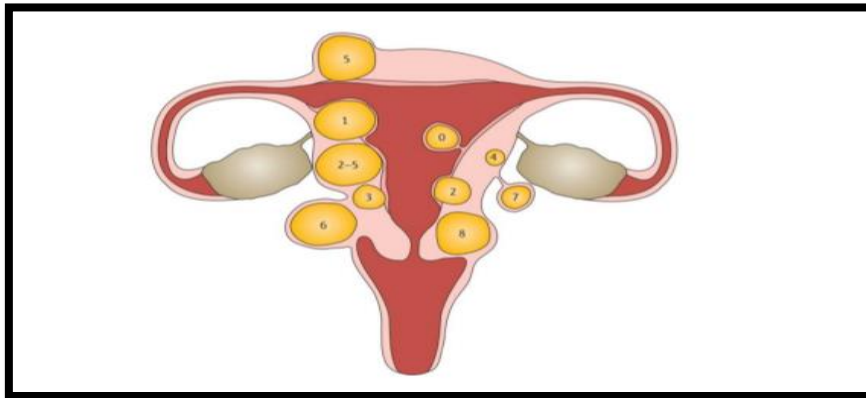


Figure (II.3) : système de sou-classification des fibromes (10).

II.3- Epidémiologie :

Le léiomyome utérin est la tumeur bénigne la plus commune chez les femmes en activité génitale, elle représente la principale indication à l'hystérectomie chez les femmes préménopausées. Malgré une prévalence élevée, la recherche clinique reste peu développée en comparaison avec d'autres affections bénignes telles que l'endométriose.

Les études que se sont penchées sur l'incidence de cette pathologie rapportent des chiffres importants allant de 20 à 40% et même jusqu'à 60% pour les femmes ménopausées pour lesquelles la présence d'un fibrome dans l'utérus devient plutôt une norme qu'une exception (11).

II.4- Facteurs épidémiologiques :

II.4.1- Facteurs de risque :

II.4.1.1- Age :

L'incidence des fibromes utérins est exceptionnelle avant l'âge de 20 ans, décroît progressivement en fonction de l'âge et atteint une proportion importante à partir de la quarantaine qui se poursuit jusqu'à la ménopause avec un taux d'incidence avoisinant les 70% chez les femmes caucasiennes Américaines âgées de 50 ans et de plus de 80% chez les femmes de race noire du même âge. (12).

Il est à présent évidents que le développement des myomes utérins et leur croissance soient fortement influencés par les stéroïdes ovariens et plus particulièrement les œstrogènes car ils n'existent pas avant la puberté et ont tendance à régresser après la ménopause (13).

II.4.1.2- Variations ethniques :

Même si il est largement admis dans la littérature qu'il existe une prépondérance des léiomyomes utérins chez les femmes de race noire en comparaison avec les autres groupes ethniques, ce genre d'affirmation reste peu documenté, les enquêtes menées sur les populations Africaines restent rares et non contrôlées ce qui ne permet pas de répondre avec objectivité sur le rôle des influences ethniques, et le peu d'études de qualité ont été menées sur les femmes Afro-américaines et révèlent un risque accru et très significative de développer des myomes utérins.

Le taux des femmes noires atteintes de cette affection oscillerait entre 73% à 89% contre 48% à 59% chez les femmes caucasiennes selon les études.

De plus, l'apparition de la maladie serait plus précoce, le nombre de fibromes plus élevé et leur volume plus important chez cette tranche de la population (12).

Certains auteurs ont tenté de rechercher une explication moléculaire à ces disparités ethniques et suggèrent une étiologie différente de l'apparition des fibromes dans ces deux populations : le taux de récepteurs en œstrogènes pour la race noire et une altération du métabolisme des stéroïdes pour la race caucasienne ce qui probablement aurait une origine génétique chez les deux groupes ethniques. (11 ,12).

II.4.1.3- Prédilection génétique :

Dans certaines famille le développement de myomes utérins semble relié à une prédisposition génétique le risque est de 2,2 fois plus important chez les parentes du premier degré d'une patiente souffrant de cette pathologie. Ces formes familiales ont une symptomatologie différente des cas non familiaux et leur nombre est plus élevé (4 ou plus) ce qui permet un diagnostic plus précoce et la mise en place d'un traitement chirurgical permettant de limiter les problèmes d'infertilité contrairement aux formes non-familiales pour lesquels les fibromes sont le plus souvent isolés, de gros volume et de diagnostic plus tardif (14).

II.4.1.4- Ménarche précoce :

La majorité des études ont rapporté une association entre la précocité dans la survenue des premières règles et un risque accru de développer des léiomyomes dans les années qui suivent.

Une ménarche précoce constituerait également un facteur de risque significatif dans la survenue d'autres pathologies hormono-dépendantes telles que l'endométriose et le cancer du

sein. Le risque relatif a été estimé à 1,24 chez des jeunes femmes ayant eu leur ménarche à un âge inférieur ou égal à 10 ans contrairement à celles dont la ménarche s'est manifestée tardivement (16 ans ou plus) et qui présentaient une réduction du risque de l'ordre de 0.68.

Les auteurs ont ainsi conclu qu'une régularité précoce du cycle menstruel pourrait booster le développement des léiomyomes utérins en favorisant l'accroissement du nombre de cycles de divisions cellulaires qui participent au développement du myomètre ce qui pourrait favoriser la mutation des gènes contrôlant ce processus et mènerait à une prolifération anarchique. **(15,16)**

II.4.1.5- Parité :

Plusieurs études sont démontrés une relation inversement proportionnelle entre la parité et le risque de développer des fibromes utérins. Ainsi un nombre accru de grossesses est plutôt considéré comme un facteur protecteur, ce risque est d'autant plus réduit si la dernière grossesse est engagée à un âge tardif **(13)**

Cependant les mécanismes régissant ce phénomène restent obscurs. Certains auteurs sont proposés quelques pistes explicatives. En effet, il a été suggéré que durant le remodelage utérin surgissant au post-partum, l'organisme était capable de détruire les petites lésions dès leur début grâce à une apoptose sélective. Le processus ischémique survenant également au moment de la parturition peut également participer à la prévention contre ce genre de lésions **(9,12)**.

II.4.1.6- Ménopause :

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes hormono-sensibles qui ont tendance à rétrécir après la ménopause en l'absence d'hormones stimulant leur croissance.

II.4.1.7- Contraceptifs oraux :

L'utilisation de la contraception orale est controversée, elle a été interprétée alternativement comme facteur protecteur, favorisant ou n'ayant aucune influence sur le développement des fibromes utérins. Ces résultats conflictuels seraient dus à des biais méthodologiques et dépendraient également du type de pilule contraceptive prises par les candidates de ces études ainsi qu'à leur composition. **(15 ,16)**

II.4.1.8- Obésité et régime alimentaire :

Plusieurs études sont retrouvés une association positivement significative entre l'obésité et le développement des fibromes.

Certaines n'ont cependant rapportées aucune corrélation et d'autres ont même retrouvé une association inversement proportionnelle. Les études qui ont retrouvé une association se

sont basées sur l'IMC (Indice de Masse Corporel), d'autres paramètres anthropométriques tels que la taille ne semble pas influencer le risque de développer des fibromes utérins bien qu'il existe une relation proportionnelle entre cette dernière et les taux circulants d'œstradiols (E2).

De plus les femmes en surpoids ont tendance à avoir une production hépatique plus faible en (sexe Binding Hormone Protéine) résultant à des taux élevés d'œstrogènes et d'androgènes, ces taux ont tendance à s'accroître avec la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes par le tissu adipeux qui est en excès chez ces personnes. (17)

II.4.2- Facteurs socio-économique, éducation et stress :

La relation entre la pratique régulière d'une activité physique et la prévalence des fibromes a été évoquée par certains auteurs en comparant deux groupes de femmes athlétiques et sédentaires. Il s'est ainsi avéré que les femmes issues du milieu athlétique avaient 1,4 moins de risque de développer des tumeurs bénignes contrairement aux femmes sédentaires.

De plus Il est largement admis que l'activité physique et l'alimentation sont deux facteurs intimement lié ; le fait d'avoir une alimentation équilibrée et de pratiquer une activité physique régulière permet de lutter efficacement contre l'obésité qui est un facteur de risque impliqué ans la survenue des fibromes D'autres associations positives ont été également rapportées dans la littérature reliant le risque de développer des léiomyomes utérins à l'éducation, le travail intellectuel,(17) la vie professionnel ou encore le stress.

II.4.2.1- Tabac, café et alcool :

Plusieurs études se sont intéressées aux effets que pourraient produire une consommation excessive de tabac, d'alcool et de caféine sur la fonction hormonale et par conséquent sur le système reproducteur. Ainsi selon plusieurs études le tabac serait un antagoniste des récepteurs ostrogéniques causant une diminution des taux sériques de ces hormones ce qui par conséquent ferait de lui un facteur protecteur contre la survenu de fibromes utérin et des pathologies œstrogène-dépendantes en général. D'autres ne retrouvent par contre aucun effet. (18)

II.4.2.2- Stress :

Le stress est un ensemble de contraintes physiques et psychiques subis par le corps et qui a pour conséquence d'induire des traumatismes et une perturbation de l'homéostasie de celui-ci.

Plusieurs études se sont penchées sur les liens qui pouvaient unir certaines pathologies au stress, les léiomyomes utérins en sont un exemple. En effet, selon certains auteurs il existerait

une corrélation positive entre le stress et la survenue des fibromes utérins, d'autres associations ont également été étudiées telles que : le revenu familial et les fibromes ; la vie professionnelle et les fibromes ou encore l'éducation et les fibromes, ainsi une femme qui a fait de longues études et qui travaille aura des grossesses plus tardives voire pas de grossesse (18) soulignent dans leur étude l'implication de phénomènes psychogènes dans la survenue des fibromes, ces derniers seraient selon lui une sorte de compensation de la frustration de l'absence de grossesses par l'augmentation du volume utérin. De leur côté (19) n'ont retrouvé aucune association entre le stress et l'apparition de fibrome.

II.4.2.3- Perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens sont un groupe de composés qui possèdent le potentiel d'agir sur la fonction hormonale autant qu'agoniste ou antagoniste des récepteurs hormonaux y compris les récepteurs ER alpha et bêta entraînant une perturbation de celle-ci et par conséquent un dérèglement de tout l'organisme qui peut aboutir à diverses pathologies. Un certain nombre d'études se sont intéressés aux effets que pourraient produire des composés tels que les pesticides organochlorés, le Diethylstilbestrol (DES) ou encore plus récemment le bisphénol A (BPA), (20) et en sachant que les léiomyomes utérins sont théoriquement des tumeurs bénignes hormono-dépendantes et en se basant sur l'observation de certains auteurs qui se sont penchés sur la question il apparaît évident que les xénoestrogènes ont un lien de causalité avec cette pathologie.

II.4.3- Facteurs Protecteurs des fibromes :

II.4.3.1- Parité :

La grossesse est un facteur protecteur comme le nombre élevé de grossesses et l'âge tardif de la dernière grossesse (21)

II.4.3.2- Contraception orale :

Il n'y a sûrement pas d'association entre contraception orale et fibrome, mais peut-être un facteur protecteur, bien qu'encore controversé, de la contraception orale sur l'apparition des fibromes (22)

II.4.3.3- Tabac :

Le tabac est associé à une diminution du risque des fibromes en raison de son effet anticœstrogène (24).

II.5-Etude clinique :

II.5.1-Symptomatologie :

Bien qu'il soit le plus souvent asymptomatique et décelé fortuitement à l'occasion d'un examen gynécologique systématique ou pour tout autre motif de consultation, le léiomyome utérin peut présenter une symptomatologie diversifiée dont la plus fréquente est un saignement abondant ou ménorragie qui affecte la période des menstruations en les rallongeant de 10 à 25 jours, des saignements permanents appelés métrorragies ou ménométrorragies dans le cas de saignements abondants peuvent également affecter les femmes atteintes de fibromes avec pour principale conséquence une anémie par carence martiale. Selon la localisation des fibromes d'autres symptômes peuvent être observés tels que (24).

- ❖ **Des douleurs pelviennes :** qui peuvent être soit de type pesanteur pelvienne ou rectale, soit au contraire aigue à type de torsion ou de coliques expulsives ;
- ❖ **Des leucorrhées :** qui sont abondantes surtout avant les règles ;
- ❖ **Des troubles urinaires :** associant en générale pollakiurie, troubles de l'évacuation avec au maximum une rétention urinaire aigue, voire une incontinence urinaire d'effort ;
- ❖ **Des troubles de la fertilité** peuvent également apparaitre mais sont moins fréquents ils sont généralement associés à des myomes sous muqueux et volumineux empêchant une implantation correcte de l'embryon ;
- ❖ **Une augmentation de la taille de l'abdomen** dans le cas de myomes volumineux ;
- ❖ **Des troubles rectaux** tels qu'une constipation sont susceptibles de toucher les femmes (25)

II.5.2- Diagnostic :

La démarche comprend :

Un interrogatoire recherchant une symptomatologie en rapport, des antécédents familiaux (notion de fibrome), médicaux, chirurgicaux, gynécologiques (infertilité, contraception...etc.) et obstétricaux (Fausses couches spontanées (FSC) à répétition)

Un examen clinique comportant l'appréciation de l'état général avec présence ou non d'anémie, un examen des seins et un examen gynécologique sont également nécessaire ; celui-ci commence par une palpation pelvienne à la recherche de masses au niveau de l'utérus, ce dernier peut être combiné à un toucher vaginal qui permet d'apprécier le volume

de l'utérus, sa déformation par de multiples fibromes, les caractéristiques de cette masse (masse latéro-utérine mobile avec l'utérus non séparée par un sillon) .(28) L'examen du col au spéculum permet d'éliminer d'autres pathologies telles qu'un cancer ou un prolapsus génital.

Les examens complémentaires permettent de confirmer le diagnostic, d'apprécier l'importance des lésions et de repérer d'autres associations, ils sont représentés par :

II.5.2.1-l'échographie pelvienne :

Qui reste un examen de référence et peu coûteux et qui doit être réalisé par voie Trans-abdominale et Trans-vaginale. Celle-ci permet de préciser : la position des fibromes dans le pelvis et dans le myomètre, leur taille, leur nombre et leurs modifications (recherche d'une nécrobiose aseptique de fibrome). Elle permet également de distinguer les différents types de fibromes (sous-séreux, sous muqueux et interstitiel) et déteintes de fibromes utérins.

Suivre leur croissance ou leur modification histologique (nécrobiose aseptique, calcifications). Elle élimine une grossesse intra-utérine, un kyste de l'ovaire et une hyperplasie simple.



Figure (II.4) : léiomyome sous –séreux à base d'implantation large (30)

II.5.2.2-L'IRM :

Est réalisée en seconde intention pratiquée après l'échographie pelvienne qui permet à la fois une approche histologique et anatomique détaillée des myomes.

Il s'agit d'un examen non invasif, non irradiant qui ne nécessite pas de préparation particulière, l'injection du produit de contraste servira à mieux caractériser le tissu fibromateux.

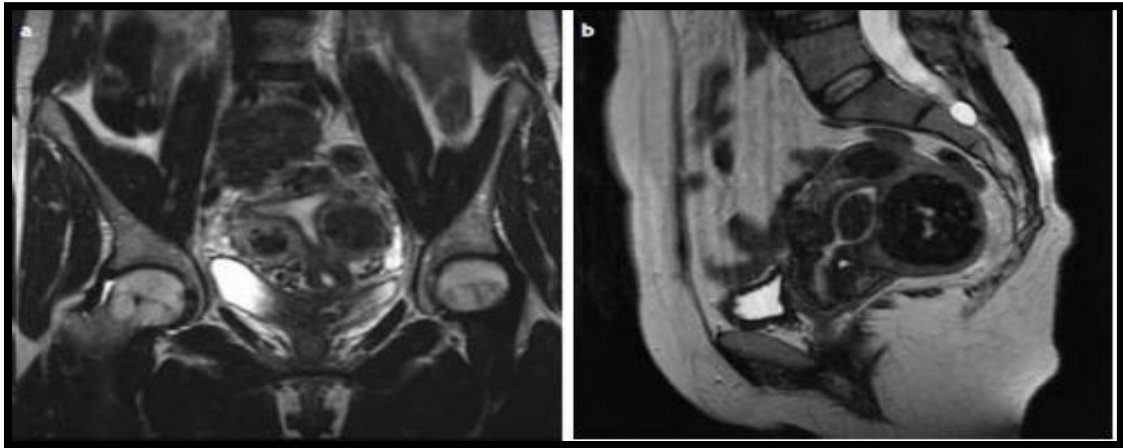


Figure (II.5) : imagerie d'utérus polymyomateux, visualisation de l'endomètre en IRM. a) (cavité utérine peu déformée malgré les multiples fibromes. b) Petit fibrome sous muqueux et multiples fibromes interstitiels (18)

II.5.2.3-L'hystéroggraphie :

Est un bon moyen d'exploration de la cavité utérine lorsque des myomes sous-muqueux ou intersites sont suspectés, ceux-ci se présentent sous forme d'une lacune à contours nets, arrondie ou ovale.

Elle est cependant de moins en moins prescrite dans le bilan de la pathologie myxomateuses depuis les progrès du couple échographie-IRM et du couple échographie-hystérocopie car elle ne détecte pas tous les types de fibrome (ex : le myome sous-séreux) et est manifestement moins sensible que l'IRM pour le diagnostic de l'adénomyose. (30)

II.5.2.4-L'hystérocopie :

Permet d'affirmer le diagnostic de myomes sous muqueux et de préciser les possibilités de résections endoscopiques pour les fibromes de moins de 2 ou 3 cm.

Elle est considérée comme un complément de l'analyse échographique en cas de suspicion de myome intra-cavitaire. Le fibrome apparaît comme une formation arrondie ou ovale ; bien limitée, ferme, blanchâtre, peu congestive, vascularisée. (31)

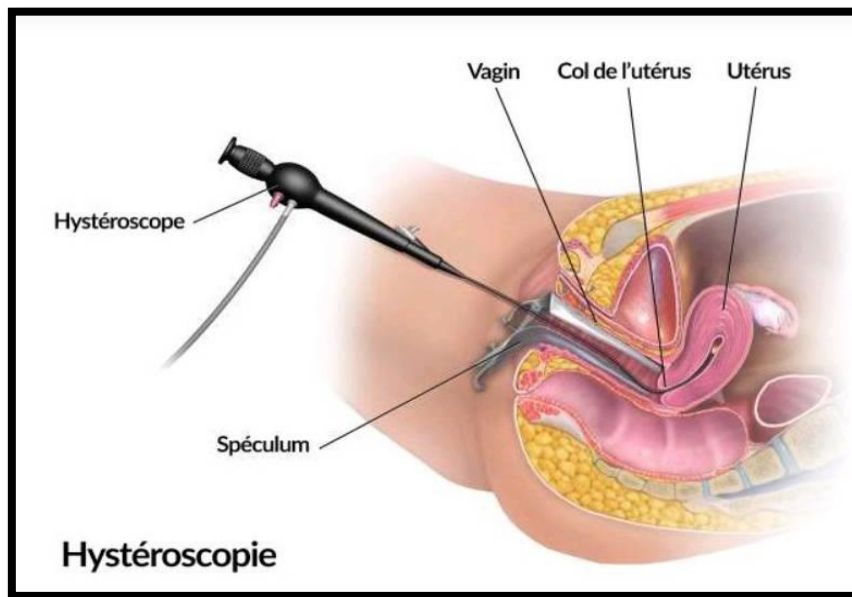


Figure (II.6) : schéma d'un examen hystéroscopique (29)

II.5.2.5-Diagnostic différentiel :

Au cours de l'examen clinique et complémentaire (échographie) certaines pathologies peuvent prêter à confusion, ces pathologies sont les suivantes - Devant un utérus augmenté de volume : grossesse ou adénomyose ;

- ❖ Devant une masse abdominopelvienne : tumeurs extra-génitales intra ou rétro-péritonéale, tumeurs ovariennes ou sarcome utérin ;
- ❖ Devant une hémorragie : cancer du col ou de l'endomètre ;
- ❖ Devant un épisode de nécrobiose : infection génitale haute. (31)

II.6-Fibrome et associations :

La grossesse et l'adénomyose sont les associations les plus fréquentes retrouvés lors du diagnostic du léiomyome utérin.

L'association fibrome adénomyose est difficile sur le plan échographique, le fibrome est reconnaissable par sa forme arrondie ou ovale ses contours bien limités et son échostructure hypoéchogène quant à l'adénomyose, elle se présente sous forme d'une structure arrondie, mal limitée, légèrement hyperéchogène et donnant à l'utérus une asymétrie des parois utérines

Des saignements au cours du premier trimestre (32).

Un déplacement du placenta : une augmentation des œstrogènes peut provoquer une accélération de la croissance des fibromes, celui-ci pouvant gêner l'activité du placenta ou même le déchirer;(32).

Certaines localisations fibromateuses (au niveau de la partie inférieure de l'utérus) peuvent entraver l'accouchement et sont une indication à la césarienne.

Un accouchement prématuré peut survenir mais tout dépend de l'emplacement et de la taille des fibromes (33).

Les femmes présentant des myomes utérins au moment de la grossesse ont un risque plus élevé d'être victime d'un avortement spontané;(33).

Une nécrobiose aseptique du fibrome peut également se développer (elle concerne 1,5 à 28% des femmes).

CHAPITRE III :
PHYSIOPATHOLOGIE

III.1- Introduction :

Cet aspect montre donc que les arrangements chromosomiques ont un rôle secondaire (sachant que la taille du fibrome paraît liée au type d'anomalie cytogénétique), et non initiateur de la formation tumorale. (35. 36 .37).

Les œstrogènes et la progestérone stimulent également la croissance de ces tumeurs, en agissant par l'intermédiaire de facteurs de croissance. Le rôle des facteurs de croissance, tel que l'EGF, est important dans le processus de prolifération cellulaire et dans le mécanisme de l'angiogenèse, et explique probablement les ménorragies et la croissance du fibrome. (37)

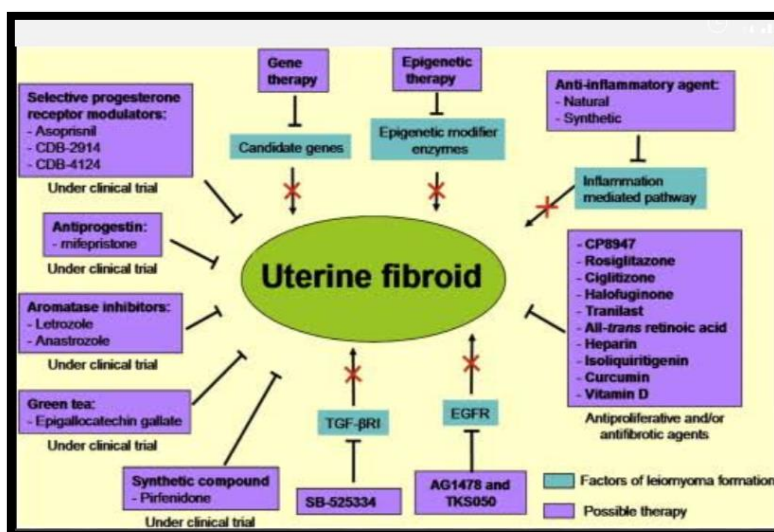


Figure (III.1) : physiopathologie des fibromes utérins

III.2-Génétique :

III.2.1- Études 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. (38.39) Ces anomalies cytogénétiques ont pour conséquence une perte de la régulation des mécanismes cellulaires de dépendance aux œstrogènes, ce qui modifie complètement le potentiel de croissance de la tumeur en présence de taux d'hormones stéroïdes élevés :

A. La translocation t (12 ;14) (q15 ; q23~q24) dans le léiomyome : Le site aberration chromosomique la plus courante dans les léiomyomes, observée dans environ 20% des

léiomyomes caryotypiquement anormaux, est la localisation caractéristique, t (12 ;14) (q15 ; q24), spécifiquement associée au léiomyome. (40)

Bien que 12q15 fasse souvent partie de la t (12 ;14) dans un léiomyome et qu'un der (14) t (12 ;14) (q15 ; q23~q24) soit observé dans la plupart des léiomyomes, des réarrangements des chromosomes 1, 5, 8 et 10 ne sont pas rares à accompagner ceux de 12q15 (40).

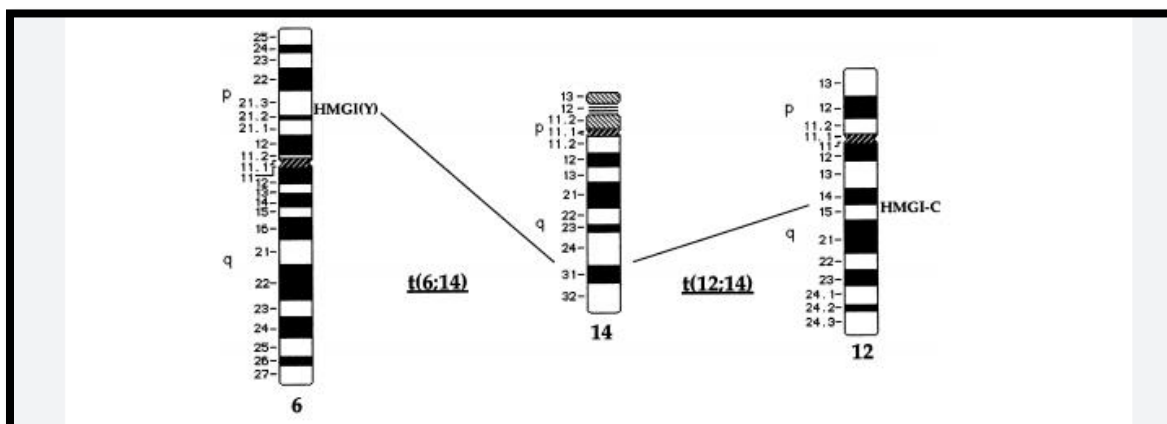


Figure (III.2) : Idéogrammes des chromosomes 6, 12, 14. Les positions cartographiques des gènes HMG1C et HMG1Y sont indiquées. Les lignes reliant les chromosomes indiquent les points de rupture créés lors des translocations (6;14) ou (12;14). (40)

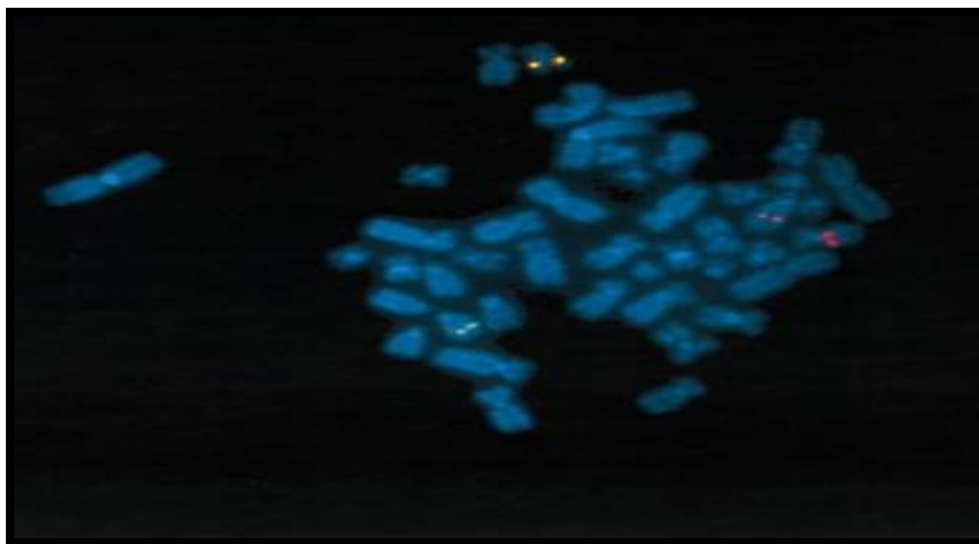


Figure (III.3) : Analyse d'hybridation in situ en fluorescence d'un broïde utérin avec un t (12 ;14). Le cosmide 27E12 (3' HMG1C) et un clone BAC (cartes à 14q23-24) sont co-hybridés pour démontrer que le point de rupture du chromosome 12 dans cette tumeur est distal par rapport à HMG1C. Un ensemble de signaux correspondant au cosmide 27E12 (rouge) est visible sur le chromosome normal 12, et le deuxième ensemble est divisé entre le dérivé 12 et le dérivé 14. (41).

B. Modifications du chromosome 7 dans les léiomyomes :

Plusieurs études de caryotypage ont identifié la région 7q22-q32, comprenant environ 30 Mbp, comme étant fréquemment communément supprimée (39). Les premières études ont rapporté des délétions du chromosome 7 de la bande q11.23 à q36. (38). Bien que les délétions interstitielles et les translocations est plus fréquemment observée dans les fibromes que dans toute autre tumeur solide (41). Les rapports précédents d'inversions et de translocations impliquant 7q22 suggèrent qu'une région dans cette bande cette bande cytogénétique est critique pour la pathobiologie des léiomyomes utérins (38). En outre, la del (7) peut être associée à t (12 ;14) ou t (1 ;6), ce qui suggère une l'implication de la del (7) dans l'évolution caryotypiquement du léiomyome (40).

Une délétion interstitielle du chromosome 7, Del (7) (q22q32) est observée avec une fréquence d'environ 17% dans les léiomyomes caryotypiquement anormaux. Léiomyomes avec des délétions du chromosome 7 ou des translocalisations sont généralement trouvés à l'état de mosaïque avec des cellules 46, XX.

Une sélection négative apparente pour ces cellules aberrantes dans les cultures de tissus entraîne une perte fréquente des cellules Del (7) (q22q32). Les cellules avec le Del (7) (q22q32) sont plus susceptibles de persister dans les cultures lorsque la mutation t (12 ;14) est également présente (40). L'instabilité des cellules Del (7) (q22q32) sans aberration de aberrations du chromosome 12 est intrigante à la lumière de l'observation selon laquelle les fibromes présentant des 12 sont souvent plus gros que les tumeurs avec des plus gros que les tumeurs présentant des anomalies du chromosome 7. Et que les fibromes de grande taille sont plus susceptibles de présenter des anomalies chromosomiques que les petits. Anormaux sur le plan chromosomique que les petits.

Les observations d'instabilité tumorale en culture et de diminution de la taille des tumeurs en association avec le Del (7) (q22q32) suggèrent qu'un gène régulateur de la croissance cellulaire pourrait résider en 7q22. Dissection de 7q22 pour étudier les séquences spécifiques du léiomyome est compliquée par le fait qu'il s'agit d'une région à forte densité de gènes incluant des gènes impliqués dans les processus de développement (DLX5, DLX6) et le métabolisme du collagène (collagène de type 1, procollagène). Du collagène (collagène de type 1, procollagène C-endopeptidase enhancer), ainsi que ceux qui codent pour l'acétylcholinestérase, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type 1, et la mucine (38).

La présence de délétions dans les deux chromosomes homologues dans la même région suggère fortement l'implication d'un gène suppresseur de tumeur dans le développement ou la progression des léiomyomes utérins (42).

C. Réarrangements de 6p21 dans les léiomyomes :

Les réarrangements 6p21 ont été observés dans des tumeurs mésenchymateuses bénignes. Dans les léiomyomes, ces réarrangements se produisent à une fréquence de 5% et comprennent $t(1;6)(q23;p21)$, $t(6;14)(p21;q24)$ et $t(6;10)(p21;q22)$, ainsi que des inversions et des translocations avec d'autres chromosomes (40).

D. Autres anomalies cytogénétiques :

D'autres anomalies cytogénétiques de moindre fréquence que celles mentionnées ci-dessus ont été rapportées dans les léiomyomes. Il s'agit notamment de modifications du chromosome X, dont $Del(X)(p11.2)$, $t(X;12)(p22.3;q15)$, $-X$, $der(5)t(X;5)(p11;p15)$, $Del(X)(q12)$, $der(X)t(X;3)(p22.3;q11.2)$, et $inv.(X)(p22q13)$. Bien que les bras longs ou courts du chromosome X soit réarrangé, la région réarrangée, la région Xp11~p22 peut être préférentiellement impliquée. Les réarrangements structurels du chromosome 1 dans les léiomyomes, particulièrement sous la forme de chromosomes en anneau, se produisent généralement en même temps que d'autres modifications chromosomiques et sont donc considérés comme des anomalies secondaires.

D'autres aberrations structurelles du chromosome 1 détectées dans les léiomyomes sont les suivantes $t(1;6)(q23;p21)$ et $t(1;2)(p36;p24)$. La monosomie 10 et des délétions de 10q (en particulier la bande q22) ont été détectées dans le léiomyome. Un certain nombre de réarrangements du chromosome 3 ont été observés dans les léiomyomes, qu'il s'agisse d'anomalies isolées ou anormales ou accompagnant d'autres réarrangements, notamment : $insu(2;3)(q31;p12p25)$, $Del(3)(p14)$, $Del(3)(q24)$ et $t(2;3)(q31;p12p25)$, et $t(3;7)(p11;p11)$. Un sous-groupe de léiomyomes présentant des aberrations de la région 13q a été décrit, les délétions dans ce bras pouvant jouer un rôle primaire dans le développement de certains léiomyomes (40).

III.2.2- Études moléculaires dans le léiomyome utérin :

Dans les études sur les changements génétiques moléculaires dans les léiomyomes, beaucoup d'attention a été accordée à l'implication possible de gènes situés dans les régions chromosomiques affectées par des changements récurrents, qui sont discutés ci-dessous. (43)

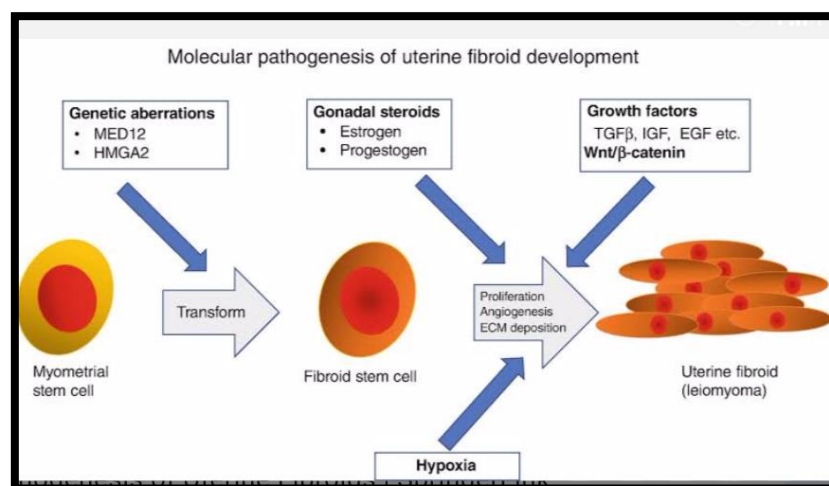


Figure (III.4) : Schéma explicatif de pathogénèse moléculaire de fibrome utérin (43).

A. La mutation des Gènes HMGA :

Les protéines du groupe de haute mobilité I (HMGI) dont celles codées par les gènes HMGA2 (HMGIC) et HMGA1 (HMGIY), sont exprimées principalement au cours du développement embryonnaire et sont généralement réduites au silence dans les tissus adultes.

Les gènes HMGA2 et HMGA1 codent pour des gènes étroitement liés, de faible masse moléculaire, les protéines HMGA qui sont capables de se lier au sillon mineur de l'ADN riche en AT avec trois domaines de liaison à l'ADN (les fameux crochets AT), induisant ainsi des changements de conformation dans la structure de la chromatine et permettant la régulation de l'expression de divers gènes cibles. En outre, elles peuvent interagir avec d'autres protéines au moyen de leur domaine acide (44).

HMGA1 et HMGA2 se situent sur des bandes chromosomiques qui sont ciblées par une structure non aléatoire chromosomiques qui sont ciblées par des anomalies chromosomiques structurelles non aléatoires trouvées dans les léiomyomes, c'est-à-dire 6p21 pour HMGA1 (45) et 12q14-15 pour HMGA2. (46.47) Habituellement, ces régions sont affectées par des

translocations chromosomiques mais des inversions mais des inversions peuvent également se produire avec des aberrations chromosomiques affectant 12q14-15, étant beaucoup plus fréquentes que celles affectant 6p21. Les altérations moléculaires résultant des déviations cytogénétiques semblent généralement comprendre une régulation positive des gènes. (48 ; 49)

HMGA2 et HMGA1 sont à la fois étroitement liés et très conservés (96 %). Ainsi que très conservés (96 % de conservation entre les homologues HMGA2 de la souris et de l'homme) (50).

❖ **HMGA2 :**

L'ensemble du gène HMGA2 s'étend sur environ 160 kb, comprenant une région codante de 327 Pb, une région codante de 327 Pb, une région non traduite (UTR) de 854 Pb et une région 3' de 2966 Pb. Et une région 3' UTR de 2966 Pb, qui codent ensemble un ARNm de 4,1 kb d'ARNm. Les trois premiers exons de HMGA2 sont regroupés à moins de 13 kb les uns des autres et ensemble, ils codent un domaine de liaison à l'ADN comprenant le motif crochet AT. (50)

Des études antérieures ont montré que HMGA2 est anormalement surexprimée dans de nombreux néoplasmes bénins et malins, notamment dans les léiomyomes utérins. Bien que son rôle dans la tumorigenèse ne soit pas bien compris, la surexpression de HMGA2 est associée à de grandes tumeurs associée à une taille importante de la tumeur dans la taille de la tumeur dans les léiomyomes, ce qui suggère son rôle dans la promotion de la croissance tumorale (50).

HMGA2 est l'une des principales cibles des micros ARN Let-7, et les grands et les léiomyomes de grande taille présentent des niveaux élevés de HMGA2. L'hypothèse d'un dérèglement du mécanisme de régulation Let-7 : HMGA2 pourrait être l'un des événements génétiques clés favorisant les léiomyomes.

Événements génétiques clés favorisant la croissance des léiomyomes. La surexpression de HMGA2 et une perte d'expression du micro ARN Let-7 sont plus fréquentes fréquents dans les grands léiomyomes.

❖ HMGA1 :

Le gène HMGA1, plus petit (10 kb), compose de huit. L'épissage alternatif épissage alternatif de ce gène donne deux produits, dont l'un est un l'un d'entre eux est une variante dépourvue d'un segment de 33 Pb entre les exons 5 et 6, qui est également absent de la protéine HMGA2. Malgré la grande similarité structurelle entre HMGA2 et HMGA1, les patrons d'expression des deux protéines sont d'expression de ces deux protéines sont étonnamment dissemblables.

Des études ultérieures ont démontré un réarrangement du locus HMG1Y dans l'hématome du sein (51), une inversion péricentrique du chromosome 6 impliquant la bande p21. Picentrique du chromosome 6 impliquant la bande p21 dans un léiomyome utérin (52), et une translocation conduisant à une fusion intergénique avec le gène LAMA4 (laminine a4) dans un hématome chondroïde pulmonaire (53).

B. La mutation au niveau des régions RAD 51L1 :

RAD51L1, un membre de la famille de recombinais qui se situe sur la région 14q23-24, est un partenaire de translocation de HMGA2 dans les léiomyomes. Des transcriptions chimériques RAD51L1/HMGIC ont été identifiées pour la première fois dans des transcriptions de SVC. Chimériques RAD51L1/HMGIC ont été identifiés pour la première fois dans des lignées cellulaires transformées par SV-40 contenant cette translocation (53).

La protéine RAD51L1 est physiquement associée à d'autres protéines RAD51-like et contient des motifs pour les nucléotides, qui peuvent jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose. RAD51L1 joue un rôle dans la recombinaison de la réparation de l'ADN. RAD51L1 phosphoryle un certain nombre de protéines, y compris TP53, la cycline E, et CDK2, ce qui suggère que RAD51L1 affecte la progression du cycle cellulaire.

Des gènes tels que comme RAD51L1 agissent en tant que partenaires de translocation de HMGIC et conduisent à la perturbation de la structure du gène, ce qui conduit à la pathogenèse de la maladie. (54)

❖ Les gènes partenaires de HMGA2 autres que RAD51L1 sont :

Le gène COX6C en 8q22~q23, le gène ALDH2 à 12q24.1, le gène enhancer of invasion (HEI10) 14q11, et le gène RTVL-H 3' sur le chromosome 12, respectivement. Il est possible que ces léiomyomes soient associés soit à des translocations variantes impliquant le chromosome 12 avec un chromosome autre que le 14.

C. La mutation PCOLCE :

Le gène humain PCPE (PCOLCE) a été cartographié sur 7q22 (55), une région fréquemment perturbée dans les léiomyomes utérins. (55) La présence de PCOLCE dans un groupe d'au moins huit séquences au moins huit séquences Alu est potentiellement pertinente pour l'implication éventuelle de PCOLCE dans les réarrangements 7q22 qui se produisent dans de nombreux léiomyomes PCOLCE est impliqué dans les processus de croissance cellulaire. L'implication des séquences Alu dans les réarrangements peut conduire à la perturbation de ce gène et, par conséquent, à la perte du contrôle de l'expression du gène conduisant à une croissance cellulaire incontrôlée. Cela peut également conduire à la formation de fibromes. (56)

III.3-Reprogrammation développementale de l'épigénome :

L'un des mécanismes par lesquels les expositions aux SAE en début de vie peuvent exercer leurs effets est la reprogrammation de l'épigénome en développement.

Exercer leurs effets en reprogrammant l'épigénome en développement (57 ; 58). Avec le DES, la génistéine et le plastifiant BPA, des modèles de reprogrammation du développement spécifiques aux tissus et/ou de promotion des FUs ont été mis en évidence.

Ces trois EDC agissent comme des ligands du RE et induisent une transcription génique médiée par le RE. L'écriture de gènes médiée par le RE. Cependant, seuls le DES et la génistéine induisent une signalisation non géométrique pour activer PI3K/AKT dans l'utérus en développement.

Il a été démontré que l'activation de la signalisation PI3K/AKT induit la phosphorylation l'histone méthyltransférase enfance de zeste homologue 2 (EZH2), qui réprime l'activité d'EZH2 et réduit les niveaux de l'histone 3 lysine 27 triméthyle (H3K27me3) sur la chromatine.

En outre, le DES et la génistéine, mais pas le BPA, ont provoqué l'apparition de gènes sensibles aux œstrogènes dans le myomètre adulte. Dans le myomètre adulte à être reprogrammés et à devenir hyperréceptifs aux hormones (60).

Il est important de noter que ce modèle de l'engagement d'EZH2 pour diminuer la méthylation de H3K27 est corrélé avec l'effet de ces xénoestrogènes sur la tumorigenèse. La

reprogrammation du développement par le DES et la génistéine a prog nist ine a favorisé le développement des UF, augmentant l'incidence et la multiplicité des tumeurs, alors que le BPA ne l'a pas fait (59).

Ces données montrent que les oestrogènes environnementaux ont des effets distincts dans l'utérus en développement. L'utérus en développement, qui détermine leur capacité à engager régulateur épigénétiques EZH2, à diminuer les niveaux de l'histone épigénétiques représentatif de la marque méthylique de l'histone H3K27 sur la chromatine reprogrammation développementale, et à promouvoir la tumorigenèse utérine (59).

Des schémas de méthylation de l'ADN modifiés ont également été observés dans les UFs des rongeurs et de l'homme.  galement été observés dans les UFs de rongeurs et d'humains.

Dans deux études sur l'homme humain, la méthylation globale de l'ADN a été évaluée dans des échantillons appariés d'UF et de myomètre (61,62). Une étude a constaté une réduction de la méthylation de l'ADN dans les UF, tandis que l'autre que 62 % des sites différentiellement méthyles étaient hyperméthylés.

Il est intéressant de noter que, bien que la première étude a trouvé que le génome était hypom thyl , on a constaté une expression accrue de l'ARNm de la DNMT1 et de la DNMT3a (62).

Dans les deux études, lorsqu'on interroge les régions individuelles régions individuelles différentiellement méthyles, une relation inverse entre la méthylation de l'ADN et l'expression génique.

Trois suppresseurs de tumeurs - KLF11, DLEC1, et KRT19 étaient hyperméthylés au niveau de leur promoteur et présentaient une expression génétique réduite dans les UFs (61). Ces  tudes Ces études indiquent que la méthylation de l'ADN est anormalement régulée dans les FU humaines et pourrait jouer un rôle dans l'étiologie et le développement des FU. et son développement. (Figure (III.5)) :

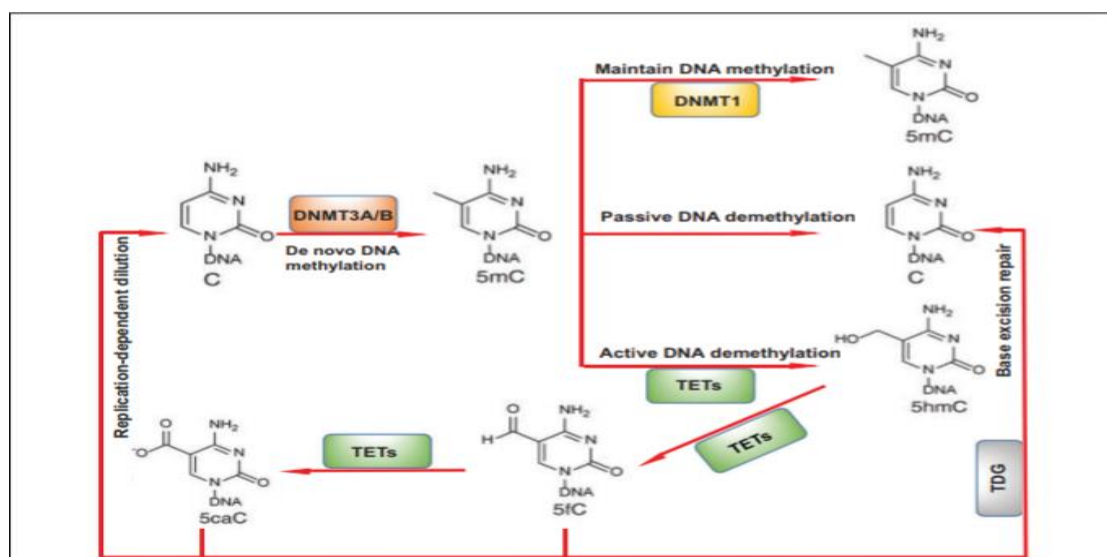


Figure (III.5) : Représentation schématique des voies de déméthylation de l'ADN. Les protéines TET peuvent oxyder 5mC pour générer 5hmC. 5hmC peut également être en outre oxydé par les protéines TET pour produire 5fC et 5caC. Les 3 C modifiés ci-dessus, qui ont servi d'intermédiaires pour la déméthylation de l'ADN, peuvent être dilués lors de la réplication de l'ADN. D'autre part, 5fC et 5caC peuvent être excisés de l'ADN par TDG générant un site abasique dans le cadre du processus de réparation par excision de base qui régénère le C. DNMT non modifié indique l'ADN méthyltransférase ; TET, translocation dix-onze protéine ; TDG, thymine ADN glycosylase ; C, cytosine ; 5mC, 5-méthylcytosine ; 5hmC, 5-hydroxyméthylcytosine ; 5fC, formylcytosine ; 5caC, 5-carboxylcytosine.

Une étude précoce chez les rongeurs a examiné les expositions néonatale et la reprogrammation de la méthylation de l'ADN chez les animaux traités par le DES entre le premier et le cinquième jour de vie. De l'ADN au JPN 17 (prépuberté), et aux JPN 21 et 30 (postpuberté) (63).

La lactoferrine est un gène sensible aux œstrogènes qui est réprogrammé à la suite d'une exposition néonatale au DES. Exposition néonatale au DES. Aux PND 21 et 30, deux des cinq sites CpG dans le promoteur juste en amont du gène de l'œstrogène sont reprogrammés. Le promoteur juste en amont de l'élément de réponse aux œstrogènes étaient déméthylés chez les animaux exposés au DES pendant la période PND 1 à 5 par rapport aux témoins non exposés.

Cette déméthylation postpubertaire induite par le DES dépend des hormones ovariennes : Les souris exposées au DES qui étaient ovariectomisées ne présentaient pas cette déméthylation (63).

Ce domaine émergent de la reprogrammation de l'épigénome par les EDC et son influence sur le développement de l'UF n'en est qu'à ses débuts, mais il est clair que ce sujet mérite des investigations supplémentaires. Bien que les études sur les animaux aient identifié des altérations épigénétiques induites par les EDC, tant au niveau des histones que des protéines de l'ADN dans les UF, des études similaires dans les UF humains et la transposition de ces résultats à la maladie humaine ont fait défaut.

En outre, étant donné que la plupart des expositions environnementales se produisent à des niveaux très faibles d'EDC, et que les expositions à certains EDC sont presque omniprésentes, l'établissement de liens de causalité entre les EDC environnementaux et les maladies humaines n'est pas possible.

L'établissement de liens de causalité entre les expositions aux EDC dans l'environnement et les maladies humaines représente un grand défi pour les épidémiologistes. Des études mécanistes supplémentaires visant à identifier les biomarqueurs épigénétiques de l'exposition à des EDC spécifiques sont nécessaires. Épigénétiques de l'exposition à des EDC spécifiques sont prometteuses à cet égard.

À cet égard, mais de tels biomarqueurs ne sont pas disponibles actuellement. Étant donné que le domaine ne s'est pas concentré sur l'identification des modifications épigénétiques spécifiques des EDC spécifiques des EDC qui pourraient être utilisés dans de telles études transnationales, il s'agirait d'une direction importante à prendre en compte à l'avenir importante à envisager à l'avenir.

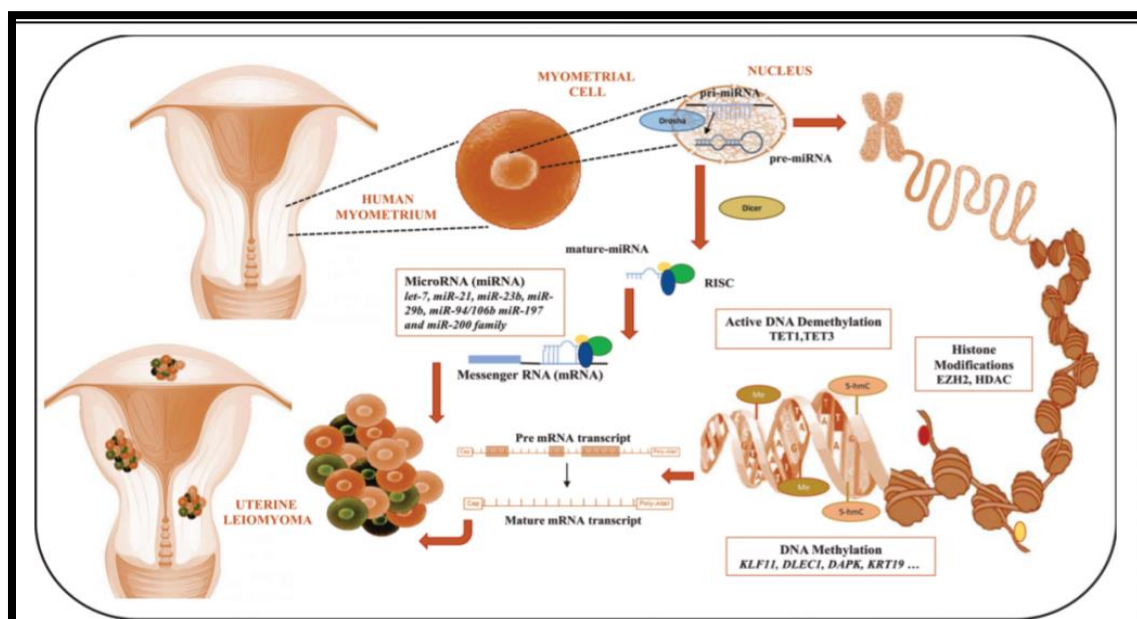


Figure (III.5) : Représentation schématique des mécanismes épigénétiques impliqués dans la formation des léiomyomes humains. Méthylation de l'ADN, modification des histones et les micro-ARN (miARN) jouent un rôle crucial dans la modulation du modèle d'expression génique dans la pathogenèse du léiomyome. TET1 indique dix à onze protéine de translocation 1; TET3, protéine de translocation 10 à onze 3; EZH2, activateur de zeste 2 ; HDAC, histone désacétylase; Dicer, un enzyme qui clive l'ARN double brin (ARNdb) et le pré-microARN (pré-miARN) en de courts fragments d'ARN double brin appelés petits ARN interférent et microARN, respectivement; RISC, complexe de silençage induit par l'ARN ; KLF11, facteur 11 de type Kruppel ; DLEC1, supprimé dans les poumons et cancer de l'œsophage 1; DAPK1, protéine kinase 1 associée à la mort; KRT19, kératine 19.(63)

III.4-Hormones stéroïdes :

Les œstrogènes et la progestérone influencent l'expression de gènes spécifiques du tissu utérin après liaison de l'hormone à son récepteur nucléaire.

Contrairement à l'endomètre il n'existe pas de variation cyclique des taux du récepteur aux œstrogènes (ER) et du récepteur de la progestérone (PR) dans les myomètres sains au cours du cycle menstruel.

Le nombre d'ER apparaît faible en début de phase folliculaire et augmente progressivement pour se stabiliser dans la période ovulatoire (64). En cas de grossesse, le nombre d'ER augmente.

En l'absence de grossesse, le nombre d'ER diminue à partir du milieu de la phase lutéale. (Voir Figure (III.6)) Le taux de PR est plus élevé durant la phase folliculaire que la phase lutéale (65).

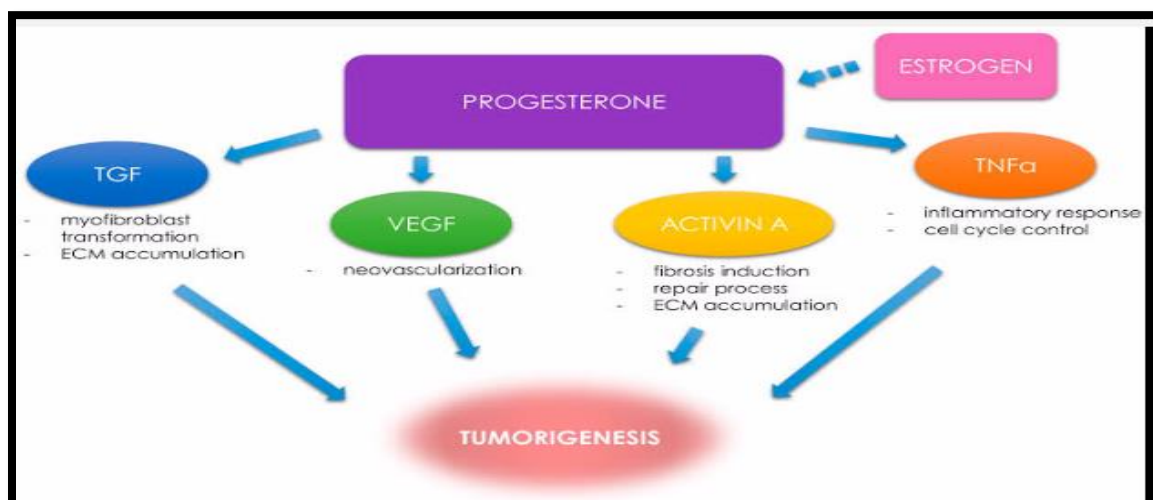


Figure (III.6) : rôle des facteurs de croissances dans les fibromes (64).

III.4.1-Œstrogènes et fibromes :

Les œstrogènes sont considérés comme le principal agent induisant la croissance des fibromes. Ce rôle est évoqué devant les constatations cliniques : les fibromes sont présents et croissent chez les femmes cyclées et régressent après la ménopause.

Durant la grossesse, il existe une progression de ces tumeurs et au cours de traitements par agonistes ou antagonistes de la GnRH, l'hypo-ostéogénie induite diminue la taille des fibromes (66).

Par ailleurs, il existe une élévation du taux d'ER dans le tissu fibromateux par rapport au myomètre sain. Cette élévation apparaît maximale en fin de phase folliculaire. Ces observations ne concernent que le récepteur des œstrogènes de type α , car aucune donnée n'a été publiée à ce jour sur l'expression des récepteurs de type ER β dans les fibromes.

Il n'existe cependant pas de preuve pour un rôle direct des œstrogènes sur la croissance des fibromes dans l'espèce humaine. L'effet mitogène des œstrogènes pourrait être médiée par d'autres facteurs comme le récepteur de la progestérone, l'EGF (*epidermal growth factor*) et l'IGF1 (*insulin-like growth factor 1*).

Les œstrogènes jouent également un rôle sur la matrice extracellulaire en stimulant la production de collagène de type 1 et 3, de connexine 43 et la production locale du *parathyroid hormone-related peptide* (PTH-rp).

III.4.2-Progestérone et fibrome :

Plusieurs arguments existent en faveur du rôle mitogène de la progestérone sur les fibromes. L'index mitotique du fibrome est plus élevé lors de la phase lutéale que lors de la phase folliculaire. L'index mitotique des fibromes augmente de manière significative lorsque les femmes sont traitées par de la progestérone seule, et non par des œstrogènes seuls.

Deux études (66, 67) ont montré dans des essais thérapeutiques, comparant en *add-back therapy* placebo et oestroprogestatif *versus* progestérone, l'absence de diminution significative du volume des fibromes en cas d'adjonction de progestérone.

Un autre argument illustrant le rôle de la progestérone est l'existence d'une efficacité thérapeutique du RU 486, similaire à celle des agonistes de la GnRH pour diminuer la taille des fibromes (68).

Sur le plan moléculaire, les deux formes de récepteurs de la progestérone, s'est-il dire la forme courte (PR-A) et la forme longue (PR-B) sont surexprimées dans les fibromes par rapport au myomètre (69).

L'œstradiol induit une surexpression de PR et la progestérone sécrétée lors de la phase lutéale, entraîne une diminution de son propre récepteur.

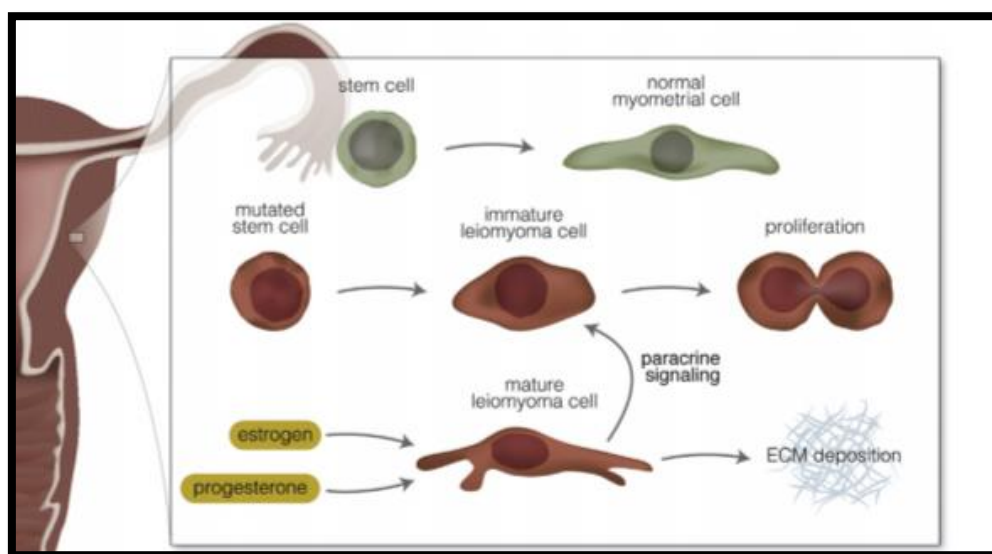


Figure (III.7) : représentation dramatique de rôle de la progestérone et estrogène dans la pathogénèse des fibromes (68).

III.5- Facteurs de croissance :

III.5.1- EGF :

L'EGF synthétisé par des cellules myométriales, augmente le nombre de mitoses dans l'endomètre, les ovaires et le myomètre. Dans le tissu fibromateux, le taux d'EGF augmente

durant la phase lutéale, mais le nombre de ses récepteurs ne varie pas au cours du cycle. Le couplage de l'EGF à son récepteur augmente la production d'AMP cyclique dans les cellules cibles. La production d'EGF doit correspondre à l'une des voies utilisées par la progestérone pour stimuler l'activité mitotique du fibrome (70).

III.5.2- GF1 :

En fin de phase folliculaire, dans les cellules myomateuses, on retrouve un taux élevé d'ARN messenger de l'IGF1. L'IGF1 est régulé par les œstrogènes et le tamoxifène inhibe la prolifération de cellules provenant de fibromes (71).

III.5.3- IGF2 :

C'est un puissant inducteur de mitoses dans les cellules cibles. Le taux d'IGF2 est plus élevé dans les fibromes que dans le myomètre durant tout le cycle (72).

III.6- Cytokines :

Le *transforming growth* facteur β (TGF β) a un gène régulé par les hormones stéroïdiennes. Les taux les plus élevés de TGF β dans le myomètre sont en fin de phase folliculaire ou au début de la phase lutéale. Il est probable que l'expression du récepteur de cytokines soit régulée par les œstrogènes et inhibée par la progestérone (73).

III.7- Apoptose :

La protéine BCL2, connue pour inhiber la mort cellulaire programmée, présente une augmentation de son expression dans les fibromes par rapport au tissu du myomètre sain (74). *In vitro*, un traitement par l'œstradiol sur des cellules fibromateuses ne montre aucun effet alors que sous l'action de la progestérone, une augmentation majeure du taux de cette protéine est induite.

Ces expériences suggèrent que l'augmentation de volume du fibrome pourrait être due à une diminution de l'apoptose par l'intermédiaire d'une surexpression de la protéine BCL2.

III.8- Cellules initiatrices de tumeurs (fibromes) :

Plusieurs études ont été réalisées pour identifier les cellules initiatrices de tumeurs (TIC) dans les FU (75 ; 76 ; 77 ; 78). Une principale différence entre les MSC et les TIC au niveau de l'ADN est l'est que les mutations MED12 ne sont trouvées que dans les TIC d'UF, mais pas dans le myomètre normal ou les CSM (79).

Les cellules initiatrices de tumeurs dérivées des UF présentent des caractéristiques de cellules souches et sont prolifératives, elles sont prolifératives, donnent naissance à des tumeurs *in vivo* (76, 78), et représentent 1 % des cellules d'UF (79). Comme les MSC, les TIC

expriment de faibles niveaux de ER et PR, bien qu'ils soient paradoxalement dépendants des œstrogènes/progestérone pour leur croissance (80, 81).

Croissance (80, 81). Cela suggère que d'importantes interactions paracrines importantes peuvent se produire entre les TIC et les cellules myométriales environnantes qui médient la croissance de l'UF induite par les œstrogènes/progestérone (82). Induite par les œstrogènes et la progestérone (82). Dans un système de coculture cellulaire avec des TIC d'UF et des cellules myométriales matures, le traitement aux œstrogène/progestérone entraîne la sécrétion de ligands WNT qui induisent de manière sélective la translocation nucléaire de la b-caténine dans les TIC de l'UF et conduisent finalement à la croissance et à la prolifération des TIC (84). Ces observations suggèrent un rôle pour la signalisation WNT/ b-caténine dans la réponse aux œstrogènes/ progestérone, similaire à l'axe aberrant WNT/b-caténine/glycogène synthase kinase 3 kinase-3 dont on a signalé qu'il était impliqué dans la formation et le maintien d'autres TIC (83).

L'exposition aux EDC au cours du développement aux EDC peut favoriser les changements génétiques/épigénétiques des CSM, conduisant ainsi à la conversion des CSM en Tics, donnant finalement lieu à la formation d'UF. Finalement donner lieu à la formation d'UFs.

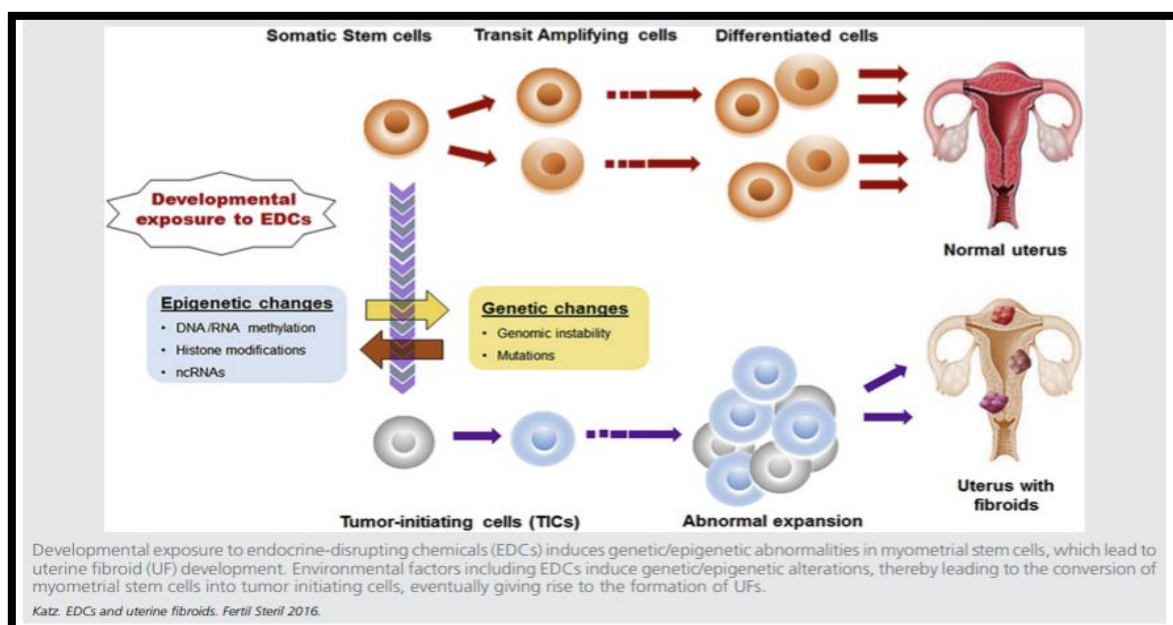


Figure (III.8) : Cellules initiatrices de tumeurs (fibromes) (83).

III.9- Initiation du développement :

Les facteurs en cause dans l'initiation du myome restent encore méconnus. Une fois encore, des facteurs génétiques apparaissent comme les déterminants les plus probables. En plus d'une probable prédisposition génétique ; le développement des fibromes semble relié à un ensemble d'anomalies cytogénétiques. En effet, près de 40 à 50% des léiomyomes utérins présentent au sein de leurs cellules des anomalies majeures telles que des délétions, des translocations, des trisomies et des aberrations structurales touchant les chromosomes 6, 7, 12 et 14. Néanmoins, ces réarrangements paraissent secondaires à la formation tumorale dans la mesure où les mêmes anomalies ne sont pas invariablement observées dans tous les fibromes et où les mêmes altérations cytogénétiques ne sont pas observées dans le myomètre normal. (84).

III.10- La croissance des myomes :

La croissance des fibromes utérins résulte de l'interaction d'une multitude de facteurs dont on peut schématiser l'action en distinguant 3 dysrégulations principales :

❖ Dysrégulations de la cellule myométriales :

La cellule musculaire lisse est pourvue de tout l'équipement pour entretenir un climat local hyperoestrogénique favorisant sa croissance. Les estrogènes exercent leur action mitogène par la mise en jeu de divers facteurs de croissance qui la rendent plus sensible à leur action tels que TGF β , EGF, β FGF et le PDGF. L'activité mitotique intense contribue à l'apparition des diverses mutations et altérations génétiques, elles-mêmes capables d'induire des dysrégulations, favorisant à leur tour la croissance, et dans certains cas la transformation maligne, d'autres hormones peuvent également intervenir telle que la progestérone ou encore la prolactine. (85)

❖ Dysrégulations de la vascularisation :

La vascularisation des myomes est structurellement et fonctionnellement anormale, elle résulte de l'action de divers facteurs angiogénique, dont certains ont d'ailleurs aussi une action stimulant la prolifération ces facteurs sont représentés par : le FGF, le HDGF, le HBEGF et le VEGF qui est le facteur le plus impliqué dans la physiopathologie des fibromes utérins (86).

❖ Dysrégulations de la matrice extracellulaire :

Sa composition est différente de celle du myomètre normal. Le système des TGF est dysrégulé, avec la disparition de son activité inhibitrice remplacée par une action stimulatrice

sur la cellule musculaire lisse. L'involution des fibromes apparait naturellement à la ménopause à la suite de la baisse des hormones ovariennes (85).

III.11- Transformation :

Les léiomyomes utérins peuvent être sujets d'une dégénérescence hyaline, une nécrobiose, une dégénérescence kystique. Une possible dégénérescence vers une forme de néoplasie telle que le léiomyosarcome utérin reste faible. Dans ce cas, cette transformation semble dépendre de divers facteurs oncogènes et probablement de mutations somatiques mettant en jeu des altérations de divers gènes suppresseurs bien connus. (86)

III.12- Voies de signalisation cellulaire dans le léiomyome utérin :

III.12.1- Voie PI3K/AKT-mTOR :

La voie PI3K/AKT-mTOR a été identifiée comme étant l'une des l'une des voies de signalisation les plus régulées dans le léiomyome utérin. De protéines et de transcription dans les UL humaines, ainsi que dans le modèle animal d'Eker (84).

Au niveau des protéines, l'activation accrue des protéines et des cibles de la voie PI3K/AKT, notamment PTEN, p-AKT, p-GSK3 et les protéines CD2, dans l'UL par rapport au myomètre montre l'implication de la voie PI3K/AKT dans le développement de la maladie. L'implication de la signalisation PI3K/AKT dans la pathogenèse de l'UL. (85 ; 86) En outre, il est prouvé que la PI3K et la mTOR sont PI3K et mTOR sont nécessaires à la croissance cellulaire œstrogéno-dépendante dans les cultures cellulaires d'UL et de myomètre (87).

Nos études ont indiqué que la perte du suppresseur de tumeur NR5F/ REST et l'expression consécutive de la protéine NR5F/ REST dans les cultures de cellules de l'utérus et du myomètre. Reste et l'expression consécutive de GPR10, un récepteur couplé aux protéines G spécifique des neurones, active la voie PI3K/AKT-mTOR dans les UL.

Le ciblage de la voie PI3K/AKT-mTOR en tant qu'option thérapeutique pour les UL est actuellement exploré par certains laboratoires (84, 84,85). actuellement explorée par certains laboratoires.(84,85) L'inhibiteur d'AKT, MK-2206, s'avère prometteur en laboratoire pour limiter la croissance de l'UL et augmenter la mort cellulaire.85 Cependant, les effets secondaires de l'éruption cutanée, de la diarrhée, de la fatigue et de l'épuisement de l'organisme sont importants, Cependant, les effets secondaires tels que les éruptions cutanées,

la diarrhée, la fatigue et la mucosité chez les patients traités par le MK-2206 sont fréquents en raison de l'étendue envahissante de la signalisation AKT.

L'omniprésence de la signalisation de l'AKT dans la physiologie normale (90). Ces effets secondaires peuvent limiter l'utilisation des inhibiteurs de l'AKT dans le traitement de l'UL.

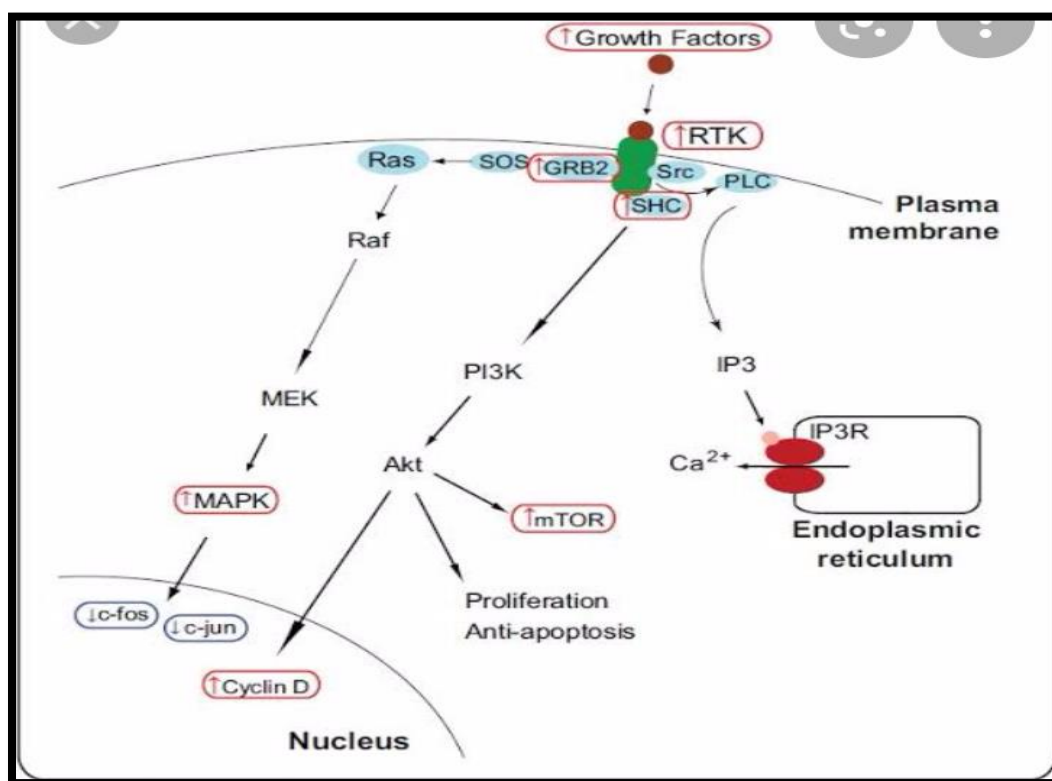


Figure (III.9) : schématisation de la Voie PI3K/AKT-mTOR et Ras/Raf/MEK/ERK impliqué dans les fibromes (90).

III.12.2- Voie Ras/Raf/MEK/ERK :

La voie Ras/Raf/MEK (protéine kinase activée par des agents mitogènes) /ERK (extracellular-signal-regulated kinase) est impliquée dans la régulation de la prolifération de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules (99). Facteurs de transcription activés par la voie Ras/Raf/MEK/ERK, c-Fos et c-Jun, présentent des niveaux plus faibles d'ARNm dans les UL. Des niveaux d'ARNm inférieurs dans les UL par rapport au myomètre sain. (93 ; 92) Cependant, un rôle pour l'augmentation des signalisation Ras/Réf/MEK/ERK accrue dans l'UL est probable, sur la base de la surexpression dans l'UL de plusieurs protéines

impliquées dans la voie. Plusieurs protéines impliquées dans cette voie. SCH, Grb2, ERK et 15 RTK distincts sont plus fortement exprimés dans les UL que dans les cellules saines.

Plus fortement exprimés dans les UL que dans le myomètre sain. (94) En outre, une étude de Nierth-Simpson et al. Nierth-Simpson et al ont montré que l'activation accrue de l'ERK à la suite d'un traitement aux œstrogènes se produit dans l'UL, mais pas dans le myomètre. Se produit dans l'UL, mais pas dans les cellules myométriales, ce qui suggère une fois de plus un rôle possible pour la voie de signalisation Ras/Réf/MEK/ERK dans la pathogenèse de l'UL. (95)

III.12.3- Voie de signalisation WNT :

Il existe des preuves de l'implication de la signalisation de type WNT (wingless-type) dans l'étiologie tumorale de l'UL. Dans l'étiologie tumorale de l'UL.

Dans la signalisation WNT canonique, la β -caténine s'accumule dans le noyau et entraîne l'activation de facteurs de transcription spécifiques. L'activation de facteurs de transcription spécifiques. (97) Les gènes de signalisation WNT, dont Wnt5b, sont surexprimés dans les UL. (97) surexprimés dans les UL. (96)

L'expression de WNT11 et WNT16 est augmentée spécifiquement dans les cellules d'UL après un traitement aux œstrogènes. Après un traitement aux œstrogènes. (98) Des études menées par Ono et al (91) ont montré que les inhibiteurs de WNT et de β -caténine peuvent bloquer la croissance et la prolifération des UL, ce qui suggère que la signalisation canonique de WNT peut jouer un rôle dans les UL. Jouer un rôle dans les UL. Enfin, des études menées par Tanwar et al ont montré que la β -caténine constitutivement active entraîne des tumeurs de type UL dans l'utérus de souris et peut contribuer à l'activation des signaux TGF- β et de la signalisation mTOR dans ces tumeurs (99).

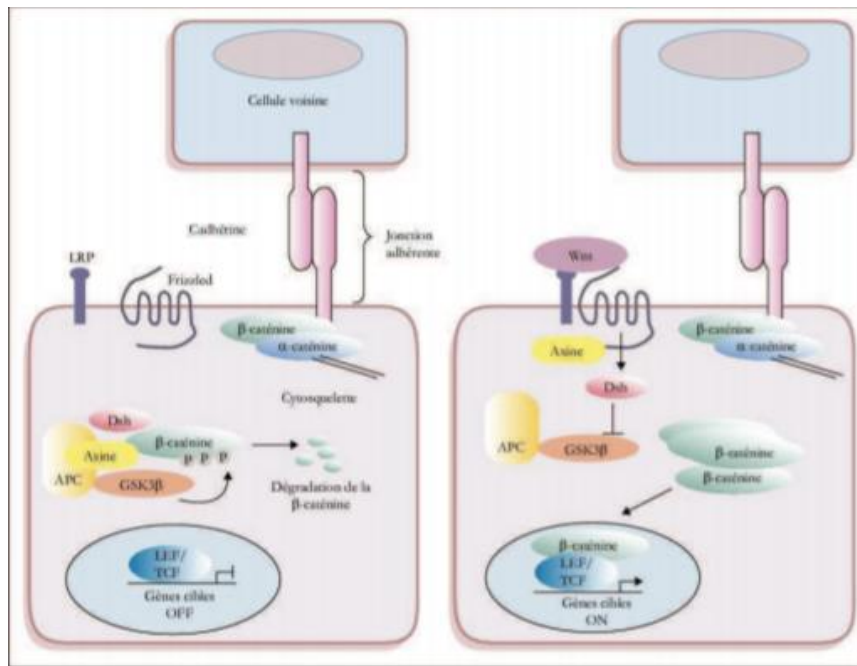


Figure (III.10) : schématisation de la voie Wnt/B caténine en condition physiologique (à gauche) et pathologique (à droite) (d’après T. Rey &H. Clever, nature 2005)

❖ **Tableau01**

Pathways/ligands	Targets	References
Estrogen	ER	Al-Hendy et al., 2015 (70)
Estrogen	PS3	Gao et al., 2002 (71)
Estrogen	c-fos, c-jun	Gustavsson et al., 2000 (72)
Estrogen	Connexin	Andersen et al., 1993 (73)
Estrogen	PDGF, PI3K, MAPK, PLC γ	Barbarisi et al., 2001 (74)
Estrogen	PKC α , ERK	Nierth-Simpson et al., 2009 (75)
Estrogen	PPAR γ , PTEN	Jeong et al., 2010 (76)
Estrogen	IGF-1, Myb, MAPK	Swartz et al., 2005 (77)
Progesterone	PR-A, PR-B	Tsigkou et al., 2015 (78); Al-Hendy et al., 2015 (70)
Progesterone	BCL-2	Matsuo et al., 1997 (79)
Progesterone	AKT	Hoekstra et al., 2009 (80)
Progesterone	IGF-1, EGF	Yamada et al., 2015 (78)
Progesterone	LAT2	Luo et al., 2009 (81)
Progesterone	KLF11	Yin et al., 2010 (82)
Progesterone	EGF	Shimomura et al., 1998 (83)
Estrogen/progesterone	β -catenin, Axin2, Wnt11, Wnt16	Ono et al., 2013 (84)
Estrogen/progesterone	miR-29b, collagen I α 1	Wang et al., 2007 (85); Marsh et al., 2008 (86)
Estrogen/progesterone	Wnt4, WISP-1, β -catenin	Makinen et al., 2011 (25); Al-Hendy et al., 2016 (87)
MED12 mutation	VDR, MMP-2, MMP-9, TIMP-2	Halder et al., 2013 (88)
Vitamin D	TGF- β signaling, Smad2	Halder et al., 2011 (89)
Vitamin D	ER, PR-A, PR-B	Al-Hendy et al., 2015 (70)
Vitamin D	Wnt4, Wisp1, FEN1, mTOR	Al-Hendy et al., 2016 (87)
PDGF	PCNA, collagen α 1	Liang et al., 2006 (90)
TGF- β 3	PDGF, PDGF receptor	Wolańska and Barikowski, 2007 (91)
TGF- β 3	Fibronectin	Arici and Sozen, 2000 (92)
TGF- β 3	Collagens	Salama et al., 2012 (93)
IGF-1	BCL-2	Gao et al., 2001 (94)
IGF-1	AKT	Peng et al., 2009 (95)
IGF-1	MAPK	Yu et al., 2008 (96)
Androgen	Androgen receptor	Wong et al., 2016 (97); Lan et al., 2016 (98)
Thiazolidinediones	PPAR γ	Young et al., 2004 (99)
Retinoic acid	RABP1, RABP2, ALDH1, ADH1	Zaitseva et al., 2008 (100); Catherino et al., 2013 (101); Gilden et al., 2012 (102); Malik et al., 2008 (103); Catherino and Malik, 2007 (104)

Note: ADH1 = class I alcohol dehydrogenase; AKT = protein kinase B; ALDH1 = aldehyde dehydrogenase 1; BCL-2 = B-cell lymphoma 2; EGF = epidermal growth factor; ER = estrogen receptor; ERK = extracellular signal-regulated kinase; FEN1 = Flap structure-specific endonuclease 1; IGF1 = insulin-like growth factor 1; KLF = Kruppel-like factor; LAT = system L-amino acid transporter; MAPK = mitogen-activated protein kinase; miR = microRNA; MMP = matrix metalloproteinase; mTOR = mammalian target of rapamycin; PCNA = proliferating cell nuclear antigen; PDGF = platelet-derived growth factor; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; PKC α = protein kinase C α ; PLC γ = phospholipase C γ ; PPAR γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ ; PR = progesterone receptor; PTEN = phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; RABP = retinoic acid binding protein; SMAD = mothers against DPP homolog; TGF- β = transforming growth factor β ; TIMP = tissue inhibitor of metalloproteinase; VDR = vitamin D receptor; WISP-1 = Wnt-1 induced secreted protein 1; Wnt = Wingless/Int-1.

Katz. EDCs and uterine fibroids. Fertil Steril 2016.

Tableau (III.1) : Voie de signalisation.

III.13- Macrophages et réponses immunitaires dans les fibromes utérins :

A propos des fibromes utérins, dont l'étiopathogénie n'a pas encore du tout compris, une dérégulation processus inflammatoire conduisant à une réparation tissulaire exagérée peut expliquer la ECM abondante, une caractéristique typique des fibromes utérins qui, juste à cause de cette caractéristique, est considéré comme un tissu fibrotique typique.

En particulier, un rôle clé dans ce complexe réseau peut être joué par les macrophages lorsqu'une dérégulation de leur action se produit.

En effet, les macrophages sont des acteurs importants de la réparation tissulaire grâce à leur programmation et leur plasticité qui en découle.

Ainsi, pendant le processus d'inflammation et la cicatrisation consécutive que les mécanismes inflammatoires entraînent, les macrophages doivent proliférer et s'infiltrer dans le tissu endommagé ; alors, ils supposent différents phénotypes et produisent des molécules qui démarrent, entraînent et finalement arrêtent la réparation des tissus à la fermeture de la plaie. Il y a donc beaucoup de points de contrôle critiques qui doivent être étroitement réglementé. Dans les fibromes utérins, une preuve suffisante de l'action dérégulée des macrophages a été fournie.

En effet, une infiltration et une accumulation accrue de macrophages dans certains des sous-types de tissu fibrome ont été mis en évidence. En plus de cela, l'importance de la cytokines et chimiokines telles que GM-CSF et MCP-1 pour la prolifération et l'infiltration des macrophages dans les fibromes utérins a été montré. De plus, leur expression dans les léiomyomes a été altérée. Tout cela, à son tour, a un impact sur les molécules qui sont sécrétée par les macrophages.

Parmi ces molécules, le médiateur de l'inflammation TNF- α et les facteurs de croissance activité A et TGF- β peuvent être considérés comme les plus importants car ils sont connus pour être impliqués dans la fibrose qui caractérise les fibromes utérins. En addition, ces molécules, sécrétées par les macrophages, se sont avérées interconnectées entre eux et avec le GM-CSF.

De cette façon, ils s'établissent dans les fibromes utérins un réseau complexe qui, du fait d'un dérèglement, à un ou plusieurs niveaux, peut expliquer les mécanismes qui se

produisent à partir d'une cicatrisation excessive entraînée par l'inflammation processus à la fibrose.

Mieux comprendre le processus conduisant à l'augmentation de l'infiltration et de l'accumulation des macrophages dans les léiomyomes et des molécules impliquées dans la réparation tissulaire exagérée qui en découle, peut représenter la preuve de l'importance pour la pathologie du léiomyome. Tout cela peut aussi contribuer à faire la lumière sur l'étiologie des fibromes utérins.

À son tour, une meilleure compréhension de l'étiologie des fibromes utérins peut représenter le point de départ point pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques possibles. Cela pourrait améliorer la qualité de vie des femmes atteintes de fibromes utérins. Enfin, une thérapie contre cette pathologie pourrait également apporter un meilleur résultat pour les femmes enceintes touchées par cette pathologie. (102)

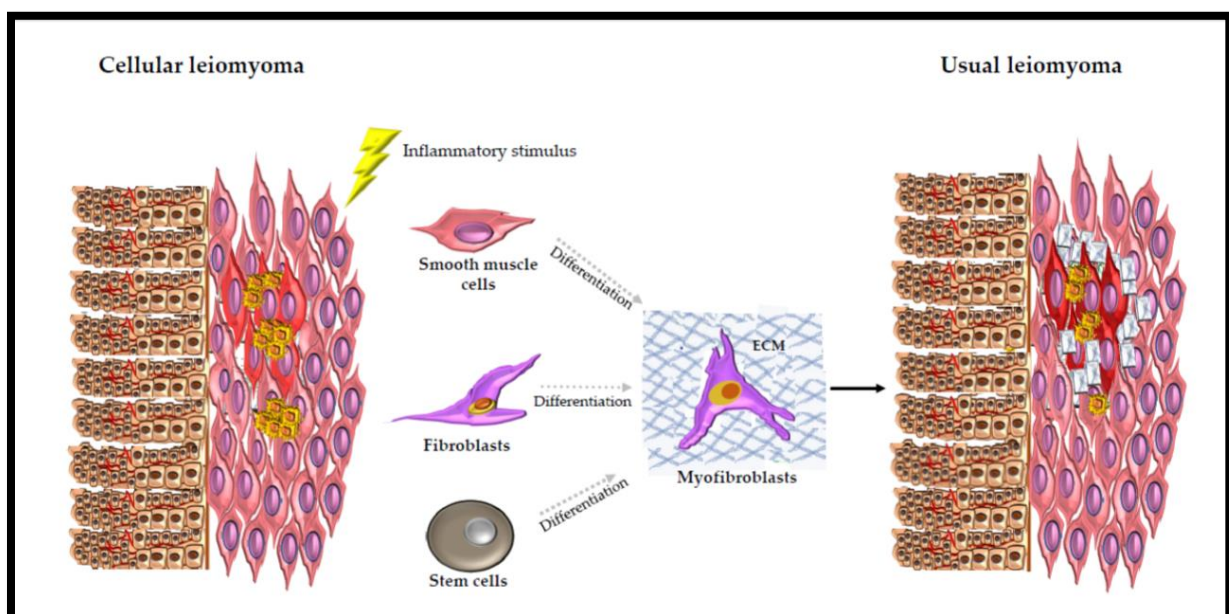


Figure (III.11) : Illustration du mécanisme de phase possible du développement du léiomyome proposé par notre groupe. (102).

CHAPITRE IV :
Prise en charge des fibromes

IV.1-Le But de traitement :

Le but du traitement est de réduire les symptômes du fibrome

IV.2-Les médicaments :

L'étiologie du fibrome étant mal connue, il n'y a pas de traitement étiologique. Cependant l'hypothèse d'une origine oestrogénique des fibromes étant posée, les drogues ayant un effet « anti-oestrogènes » sont utilisées et les oestrogènes seront contre-indiqués.

IV.2.1-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.

IV.2.2-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. (103)

IV.2.3-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 myxomateux avec induction d'une aménorrhée, Ils provoquent une hypo-oestrogénie 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.

IV.2.4-Place des progestatifs :

Les ménorragies des fibromes sont de causes variées : augmentation de la surface de saignement par agrandissement de la cavité, et hypertrophie de la muqueuse souvent associée. Les progestatifs agissent en provoquant une atrophie endométriale.

Les norpregnanes sont un bon compromis entre efficacité/effets secondaires et la prise unique améliore l'observance.

La prise du 5e au 25e jour, outre son action antigonadotrope, améliore l'efficacité. Il n'apparaît pas clairement documenté que les progestatifs soient capables de réduire le volume des fibromes ; au mieux, ils peuvent le stabiliser en particulier par l'effet antigonadotrope.

Au contraire, il apparaît que la progestérone et les progestatifs sont capables de stimuler la croissance des fibromes. En effet, l'activité mitotique des myomes est accrue pendant la phase lutéale, à l'inverse de ce qui se passe au niveau de l'endomètre.

Les récepteurs à la progestérone existent dans le myomètre, présents pendant tout le cycle à la différence de l'endomètre. Ces récepteurs sont de deux types : RP A et RP B, le premier étant prépondérant (103).

Ces récepteurs sont plus nombreux dans les fibromes que dans le myomètre normal. Si la progestérone ne semble pas favoriser la croissance des cellules musculaires normales, elle favoriserait la croissance des léiomyomes par une augmentation de l'activité mitotique et une diminution de l'apoptose par surexpression de la protéine Bcl2 en présence de progestérone.

Il est probable que la progestérone agisse comme un facteur de croissance. Les myomes des femmes ménopausées, recevant un THS par œstrogènes seuls montrent une activité prolifératrice plus basse que celles recevant un traitement oestroprogestatif.

En add-back-thérapie l'acétate de médroxyprogestérone freine la régression échographique du myome alors que l'analogue seul entraîne une diminution substantielle.

IV.2.5-Anti-progestérones :

La gestrinone qui est une antiprogestérone a démontré une réelle action de freination dans 76 % des cas pour Coutinho (104), persistante 12 à 18 mois après l'arrêt du traitement. RU 486 (Myfègine®) a montré une prometteuse action de réduction suggérant une action directe par réduction du récepteur à la progestérone.

Murphy (105) a obtenu une régression de 50 % à douze semaines avec 25 ou 50 mg par jour accompagnée d'une aménorrhée alors qu'il persistait une certaine sécrétion d'E1 et E2 minimisant le risque ostéoporotique. Les essais sont en cours.

IV.2.6-Analogues du LH-RH :

Ils sont une alternative thérapeutique. Ils provoquent une hypo-ostéogénie profonde qui entraîne une réduction de la stimulation des fibroblastes et une vasoconstriction. Il existe différents types de produits :

- Triptoreline : Décapeptyl LP® en injection mensuelle 3 mg ou trimestrielle à 11,25 mg ;
- Leuprorelina : Enantone® en injection mensuelle 3,75 ou trimestrielle 11,25 mg ;
- Goserilina : Zoladex® 3,6 mg en injection mensuelle ;
- Nafareline : Synarel® 2 pulvérisations nasales par jour. Les effets favorables :

- Sur les symptômes : l'amélioration est rapide sur la diminution de la pesanteur abdominale, la pollakiurie par compression et les saignements qui cessent en trois à quatre semaines ;
- Sur le volume des fibromes : la diminution est très variable selon le type de myome et chez une même patiente, mais en moyenne la régression est de 30 à 60 %. Le maximum de régression est obtenu en trois mois et s'avère plus lente voire nulle ensuite.

Cette diminution commence avec une inertie de quatre à huit semaines qui peut s'avérer une gêne.

Il est difficile de savoir quels fibromes vont involuer et il faut tenir compte de facteurs individuels et du niveau d'hypo-œstrogène obtenue.

Globalement ce sont les myomes les plus gros qui régressent le mieux et ceux qui regrossissent le moins. Les effets secondaires sont bien connus : bouffées de chaleur, diminution de la libido, sécheresse vaginale, mais le risque principal reste la diminution de la masse osseuse qui atteint 2 à 6 % à l'issue de six mois de traitement, sans qu'il existe de certitude sur la récupération de la masse osseuse perdue.

C'est tout l'intérêt de l'add-back-thérapie qui permet de prolonger le traitement par analogue en mettant les patientes en hypo-ostéogénie modérée, ce qui protège des bouffées de chaleur et de l'ostéoporose sans entraîner de croissance des fibromes.

On peut commencer en même temps analogues et add-back mais il paraît préférable d'initier le traitement par analogues seuls pour obtenir une meilleure involution puis d'ajouter dès le troisième mois un oestroprogestatif ou un œstrogène seul, mais pas un progestatif seul quand on sait le rôle possible de la progestérone sur la croissance des fibromes.

Bien que seuls capables de faire diminuer significativement le volume des myomes, les analogues, du fait de leur coût et de leurs effets secondaires, en cure courte de trois mois maximum dans l'indication préparatoire à la chirurgie afin de faciliter le geste ou d'autoriser une voie d'abord moins agressive.

IV.2.7-Antagonistes :

Ils agissent au niveau hypophysaire avec une suppression de sécrétion de gonadotrophines par compétition au niveau du récepteur membranaire de la cellule gonadotrope du fait d'une affinité 5 à 25 fois supérieure à celle de l'hormone naturelle.

Le freinage de LH est immédiat, celui de FSH un peu plus tardif ; il s'en suit un hypogonadisme rapide et marqué, sans effet *flare up*.

Il faut y ajouter un effet propre sur les facteurs de croissance EGF incriminés dans la croissance des fibromes. Le plus connu est le Cétrorelix®, utilisé surtout pour la prévention du pic de LH lors des stimulations pour fécondation *in vitro* (FIV) avec la dose de 3 mg. C'est la dose retard de 60 mg IM qui a été utilisée par Felberbaum (106) dans les fibromes au 2e jour du cycle, renouvelable à la dose variable 30 ou 60 mg, au 21e ou 28e jour selon le taux d'E2.

Dans le groupe des répondeuses, 30 % de réduction sont déjà obtenus à J 14 et 44 % à huit semaines. Il n'est pas observé de modifications du Doppler des artères utérines ce qui suggère l'absence d'action sur la vascularisation des myomes.

D'autres produits comme Abarelix-dépot ou ganirelix (Orgalutran®) sont en développement dans cette indication.

En résumé, les antagonistes paraissent prometteurs du fait de leur action rapide sans effet *flare up*, intéressante en préparation de la chirurgie.

IV.2.8-SERM :

Jurecek (107) dans une étude récente rapporte que le raloxifène à forte dose (180mg/jour) inhibe la croissance des fibromes chez les femmes en période pré ménopausique.

Cette étude fait écho à celle de Palomba (108) qui avait montré dans une étude randomisée prospective contre placebo chez la femme ménopausée que le raloxifène était capable à la dose de 60 mg/jour (c'est-à-dire à une dose utilisée en pratique journalière dans la prévention de l'ostéoporose) de réduire significativement dès le troisième mois le volume du fibrome sur une population de 70 femmes ménopausées.

IV.2.9-Quand parler d'échec du traitement médical ?

L'échec n'est pas forcément un échec : mais parfois plutôt une mauvaise indication du traitement médical... ce qui explique l'échec.

En France on a trop le réflexe progestatif, sans discernement. Le progestatif ne peut pas tout faire.

L'échec du traitement est parfois lié à un traitement non, peu ou mal pris ; toutes les patientes n'ont pas le souhait d'être traitées, soit parce qu'elles redoutent les effets

secondaires des médications, soit encore parce qu'elles ne veulent pas dépendre toute leur vie d'un traitement qui n'est pas bien toléré.

L'acharnement dans un traitement médical inefficace ou peu efficace n'est pas raisonnable et s'avère onéreux. Il faut savoir passer la main et ne pas regretter le temps du traitement médical :

Ce n'est jamais du temps perdu, car il permet à la femme de se motiver et de se préparer à accepter une éventuelle chirurgie, quel qu'en soit le mode.

IV.3-Embolisation :

Les premières séries d'embolisation de fibrome ont été rapportées dès 1994 par Ravina (109 ; 110).

Il faut d'emblée différencier l'embolisation préopératoire et l'embolisation définitive. Les deux techniques procèdent initialement en la réalisation d'une angiographie première après ponction unilatérale de l'artère fémorale droite.

Celle-ci donne une cartographie précise de la vascularisation utérine et myomateuses.

IV.3.1-Embolisation préopératoire :

Inspirée du traitement des hémorragies de la délivrance par atonie utérine, elle utilise un matériel résorbable (en moins de 72 heures), de gros calibre (2 à 4 mm) et dont le but est d'oblitérer en flux libre les artères utérines et ses branches proximales.

L'intérêt de l'embolisation préopératoire avant myomectomie ou hystérectomie, est de faciliter le geste chirurgical en le rendant exsangue et dont l'indication se trouve posée lorsque l'échographie associée à l'examen Doppler, retrouve des fibromes richement vascularisés interstitiels, volumineux ou multiples, chez des femmes en âge de procréer.

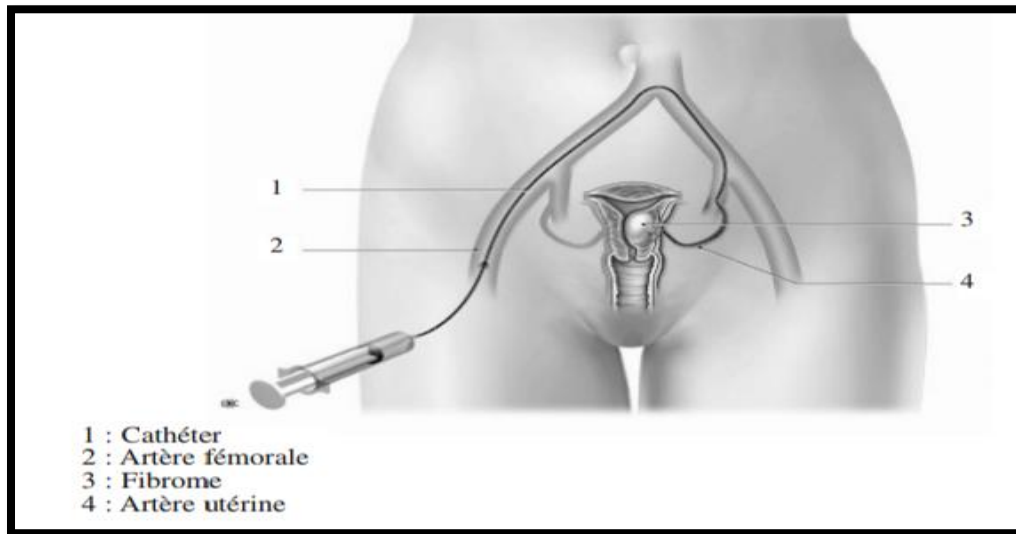


Figure (IV.1) : Angiographie après ponction unilatérale de l'artère fémorale droite. (110)

IV.3.2-Embolisation définitive :

C'est un traitement à part entière des fibromes utérins. Elle utilise des particules de 600 à 1 200 microns qui vont cheminer, en flux libre, jusque dans la vascularisation périmyomateuse, largement au-delà de la crosse de l'artère utérine.

Le but de ce traitement est de faire évoluer le fibrome vers la nécrobiose et donc la régression de volume. Les deux techniques nécessitent une bilatéralité.

L'embolisation définitive ne doit concerner que les fibromes interstitiels. Les localisations sous-séreuses ou sous-muqueuses n'étant pas recouvertes de myomètre sain et donc protecteur de la cavité péritonéale ou de la cavité utérine du phénomène de nécrobiose du fibrome, ne sont pas des indications.

En effet, pour les fibromes sous-séreux, la protection de ce myomètre sain évite les complications infectieuses à type de pelvipéritonite, ou adhérentielles secondaires.

L'étude récente de Walker et Pelage (111) portant sur 400 embolisation montre une amélioration des algies pelviennes (79 %) et une amélioration des ménorragies (84 %), avec une diminution du volume utérin de 608 à 255 ccs. Cependant l'embolisation définitive présente deux complications graves : la ménopause précoce et l'hystérectomie. Plus de 25 cas d'aménorrhée après embolisation ont été rapportés.

La cause de ces ménopauses est la probable migration des particules dans la circulation ovarienne (112, 113,114). Walker et Pelage retrouvent 7 % d'aménorrhée (111). Les

hystérectomies sont essentiellement indiquées pour des complications septiques faisant suite à l'embolisation définitive.

Il semble donc que l'embolisation définitive puisse être une alternative à l'hystérectomie et non pas une alternative à la myomectomie, surtout si l'indication est l'infertilité, en raison de ses accidents et ses incidents.

L'efficacité sur les ménorragies, les syndromes de masse et les syndromes douloureux, est de 85 à 90 %. En dehors d'essai thérapeutique, l'embolisation définitive ne peut pas être proposée aux femmes désireuses de grossesses, et, à ce titre, la Caisse nationale d'assurances maladie, considère que l'embolisation ne doit pas être pratiquée en dehors d'une évaluation répondant aux critères de la loi Huriet par des équipes entraînées et après discussion conjointe entre radiologues, gynécologues et chirurgiens.

Dans tous les cas, l'embolisation définitive a un intérêt majeur pour les patientes présentant des contre-indications à l'anesthésie ou à la chirurgie, comme alternative à l'hystérectomie.

IV.4-Traitement Chirurgical des myomes sous-muqueux :

La symptomatologie des myomes sous-muqueux est précoce et associe des méno- et/ou métrorragies. Leur accessibilité aisée au diagnostic par l'échographie et l'hystérocopie, fait que la découverte des myomes sous-muqueux est souvent associée à un volume modéré de ceux-ci.

IV.4.1-Modalités du traitement chirurgical :

IV.4.1.1-Résection utérine :

Le matériel de résection utérine utilise un résecteur de diamètre de 7 à 9 mm, une optique de 12°, une poignée active ou passive et une électrode de courant monopolaire.

Le glycocolle, solution de glycine à 1,5 %, est le soluté d'irrigation habituellement utilisé en courant monopolaire. En courant bipolaire, le liquide utilisé est le sérum physiologique qui supprime les complications métaboliques.

Avec ce milieu, il est possible d'opérer avec des hystéroscopes de 9 mm, mais aussi de 5 mm.

Des pompes adaptant le débit du liquide d'irrigation et la pression intra-utérine sont le plus souvent utilisées. Les pompes de dernière génération affichent en permanence la constitution du déficit en liquide.

La procédure chirurgicale associe la dilatation du col aux bougies, pour les diamètres opératoires supérieurs à 5 mm, l'introduction du résecteur et la résection du, ou des myomes.

IV.4.1.2-Myomectomie par voie vaginale Myomectomie par voie vaginale :

Les myomes pédiculés accouchés par le col ou les myomes sous-séreux pédiculés sont directement accessibles par voie vaginale.

La section doit remonter jusqu'au pied du fibrome. À l'extrême, une hystérotomie médiane antérieure ou postérieure peut permettre d'accéder au pied du fibrome.

IV.4.1.3-Myomectomie par voie abdominale :

L'abord de la cavité abdominale se fait par une incision transversale sous-pubienne. En cas de myome sousmuqueux de type II à large composante interstitielle, une énucléation peut éviter l'ouverture de la cavité utérine qui est cependant habituelle et doit être suturée. Dans ces situations, une hystéroscopie de contrôle, deux mois après, est nécessaire dans le but de dépister des synéchies associées.

L'hystérectomie, quelle que soit sa voie, est indiquée pour les myomes sousmuqueux lorsque ceux-ci sont associés à une polymyomatose chez une femme dont les possibilités de reproduction sont inexistantes.

IV.4.1.4-Indication du traitement chirurgical :

L'indication opératoire des myomes sousmuqueux s'adresse aux myomes symptomatiques à partir d'un volume supérieur à 40 mm. Il peut être indiqué d'utiliser en préopératoire les agonistes de la GnRH sur une période de deux mois dans le but de réduire le volume du fibrome.

Ce traitement préopératoire est également indiqué en cas d'anémie. Dans tous les cas, les patientes doivent être informées, de l'éventualité d'une résection en deux temps opératoires liés principalement au volume utérin.

Les complications à type d'endométrite, de syndrome métabolique par résorption de glyocolle sont les plus fréquemment rencontrées.

Le risque d'échecs est lié au nombre de myomes intracavitaires, à l'importance de la composante interstitielle du fibrome et à la taille du fibrome.

IV.5-Traitement Chirurgical conservateur des myomes :**IV.5.1-Indications chirurgicales :**

Le traitement chirurgical conservateur est réservé aux fibromes symptomatiques chez des patientes désireuses de conserver une fertilité ultérieure que l'indication de la myomectomie soit une infertilité ou au contraire une symptomatologie clinique.

IV.5.2-Modalités du traitement :**IV.5.2.1- Chirurgical conservateur Myomectomie percoelioscopique :**

C'est une technique récente dont la faisabilité est aujourd'hui démontrée (115). L'indication concerne les fibromes de moins de 9 cm et dont le nombre est habituellement inférieur à 3.

La technique opératoire nécessite la mise en place de trocars sous-pubiens dans des sites permettant la réalisation aisée des sutures. Une fois le myome libéré, la suture de la loge est nécessaire par l'intermédiaire de nœuds intra- ou extracorporels (116,117). L'extraction de myome se fait soit par colpotomie postérieure soit par morcellation électrique.

IV.5.2.2- Myomectomie par laparotomie :

Elle impose une cicatrice habituellement transversale sous-pubienne, la technique chirurgicale doit respecter les rigueurs de la microchirurgie (118,119).

Il est habituel de laisser après chirurgie coelioscopique ou laparotomique des produits à visée anti-adhérentiels. Dans une étude prospective randomisée, Mais *et al.* (120) ont montré une équivalence des résultats.

L'un des avantages de la chirurgie coelioscopique est la diminution du risque adhérentiels annexiel (121,122).



Figure (IV.2) : aspect macroscopique des fibromes (122).

IV.5.2.3- Myolyse :

Elle a été essentiellement proposée par le forage des fibromes par une fibre laser Nd : YAG. Cette myolyse est réalisée en coelioscopie et entraîne une dévascularisation avec diminution de taille des fibromes.

Il est classique de le proposer comme alternative à la myomectomie chez des femmes de plus de quarante ans sans désir d'enfant (123).

IV.5.2.4- Laparotomie :

C'est la technique la plus classique. C'est la seule possible quand le nombre de fibromes est supérieur à trois. La laparotomie doit rester la technique de référence en raison de la certitude de retirer tous les fibromes avec une bonne qualité de suture du myomètre.

La complication principale de la laparotomie est le développement d'adhérences postopératoires qui peuvent par elles-mêmes être source d'infertilité (124).

IV.6- Traitement radical chirurgical :

Les fibromes restent les premières indications des hystérectomies pratiquées en France. Les indications sont représentées par le volume utérin, les métrorragies, les syndromes De compression, les nécrobioses aseptiques chez les patientes n'ayant plus de désir de grossesse. La technique d'hystérectomie se répartie entre voie abdominale, voie vaginale et coelioscopies.

Une récente étude française pratiquée dans des centres hospitaliers universitaires retrouve 46 % des hystérectomies par voie vaginale, 40 % par voie abdominale et 14 % par voie coelioscopique, sachant que ces dernières sont pratiquées dans peu de centres.

Le choix des voies d'abord est essentiellement lié à la formation initiale technique du chirurgien même si dans la majorité des études, la voie vaginale montre un temps opératoire plus court avec des suites opératoires identiques à la voie coelioscopique.

L'évolution va vers une diminution du nombre de laparotomie pour la réalisation des hystérectomies.

IV.7- Fibromes et grossesse :

L'association fibromes et grossesse est fréquente. Les risques sur la grossesse des fibromes sont faibles (124). Peu d'études scientifiques évaluent le réel retentissement des fibromes sur l'évolution de la grossesse, mais il faudra tenir compte de leur nombre, de leur taille, de leur situation, de leur localisation anatomique, et de l'existence de complications en cours de grossesse liées essentiellement à la nécrobiose aseptique.

En aucun cas l'existence d'un fibrome en cours de grossesse n'impose d'augmenter le nombre d'échographies nécessaires au cours de ces grossesses en dehors de ses complications douloureuses.

Il n'existe pas d'indication opératoire des fibromes durant la grossesse et si une césarienne est pratiquée, il est légitime de laisser le fibrome en place afin de diminuer le risque de complications hémorragiques liées à l'intervention.

Le risque de rupture utérine après myomectomie existe, mais il est faible (< 1 %) et équivalent quelle que soit la voie d'abord opératoire choisie (125 ; 126)

IV.8- Récidive de fibromes après myomectomie :

Peu d'études évaluent ce risque compte tenu que dans la majorité des cas, la récurrence de fibromes est asymptomatique et ne nécessite par définition aucune prise en charge. Cependant, après myomectomie par voie abdominale, le risque de récurrence semble situé aux alentours de 10 % à cinq ans.

Ce risque semble augmenter après myomectomie par voie coelioscopique lié probablement au fait que les exérèses de petits fibromes ne sont pas réalisées.

L'utilisation d'agonistes préopératoires peut augmenter le risque de récurrence car l'effet du traitement a pu faire ignorer l'existence d'un fibrome. (127)

PARTIE 02 :
Etude pratique

CHAPITRE I :
Matériel et méthodes

I.1-Matériel et méthodes :***I.1.1-Cadre d'étude :***

Notre étude a été réalisée au niveau du service de grossesse à haute risque GHR de la maternité de Wilaya de Sidi Bel Abbés.

I.1.2-Type d'étude :

S'agit d'une enquête épidémiologique rétrospective sur 100 patientes atteintes de fibrome utérin s'étalant sur période de 12 mois (Du Janvier jusqu'au Décembre 2020).

I.1.3-Le but d'étude :

- Notre étude avait dans un premier temps pour but de décrire les caractéristiques cliniques et thérapeutique des patientes atteintes d'un fibrome utérin.
- Permettre dans un second temps de comparer les résultats obtenus à ceux de la littérature, afin de les discuter.

I.1.4-Population d'étude :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers des malades au niveau des archives du service GHR de la Maternité de Sidi Bel Abbes, tout en respectant la confidentialité des données et comprenait les paramètres suivants :

- L'âge de patientes
- Statut matrimonial
- Groupage du sang
- Motif d'hospitalisation
- ATCD familiaux
- ATCD Médicaux
- ATCD Chirurgicaux
- La parité
- Symptômes de fibromes
- L'âge de la ménarche
- La taille du fibrome
- Le nombre des fibromes
- La localisation des fibromes
- Le degré d'invasion de myomètre
- Nombre d'avortement
- L'état du Col utérin

- Le type d'intervention chirurgicale
- La prise en charge thérapeutique

I.1.5-Critères d'inclusion :

Faisaient partie de notre étude toutes les femmes admises dans le service, répondant aux critères diagnostiques.

I.1.6-Critères d'exclusion :

Les patientes ne répondant pas aux critères diagnostiques, ont été exclus de notre étude. Les malades pris en charge dans d'autres services ont également été exclus

I.1.7-Traitement des données :

Les données ont été saisie a l'aide du logiciel **EXCEL version 2016** et l'analyse statistique et descriptive a été réalisée en utilisant le logiciel de statistique **SPSS (IBM version 22)**. Les variables quantitatives étaient représentées par la moyenne \pm écart-type ; et les variables qualitatives par des pourcentages (%).

I.1.8-Aspect éthique :

La réalisation de l'étude a nécessité l'obtention de l'autorisation du médecin chef du service de la Maternité afin de pouvoir exploiter les dossiers.

CHAPITRE II :
Résultats et discussions

II.1- Résultats :

Il s'agit d'une enquête épidémiologique rétrospective sur 100 patientes atteintes de fibromes utérins s'étalant sur période de 12 mois (Du Janvier jusqu'au Décembre 2020) au niveau du service de grossesse à haute risque (GHR) de la maternité de Wilaya de Sidi Bel Abbés.

II.2- Répartition des patientes en fonction d'âge :

L'âge de nos patients était compris entre 20 ans et 80 ans avec une moyenne d'âge de 47.11 ± 10.38 ans.

Sur les 100 cas qui constituaient notre série, on a noté une fréquence plus élevée dans la tranche d'âge 41-50ans (38.00%), suivi par la tranche d'âge 31-40ans (28%) et la tranche d'âge 51-60 ans (21%). La plus faible fréquence était observée dans les tranches d'âge 20-30 ans (4%) et 71 - 80 ans (3 %) (**Figure II .1**).

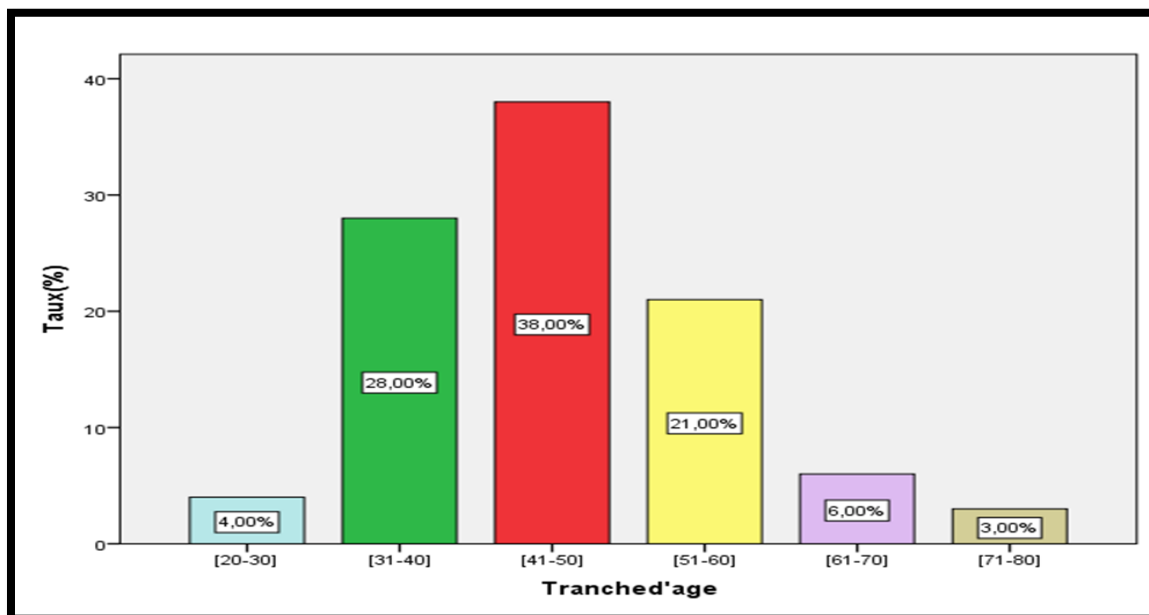


Figure (II.1) : Répartition des patientes en fonction de l'âge.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude faite par **HOUJJAJ.D** en 2020 (131) Notre étude montre bien que l'âge est un facteur de risque de survenue des fibromes.

Ces derniers régressent après la ménopause de fait de la diminution du taux d'œstrogènes.

II.3- Répartition des patientes selon le statut matrimonial :

Il est à noter que les trois quarts des patientes étaient des femmes mariées soit à 76%. Les femmes célibataires ne représentaient que 24% des cas (**Figure II.2**).

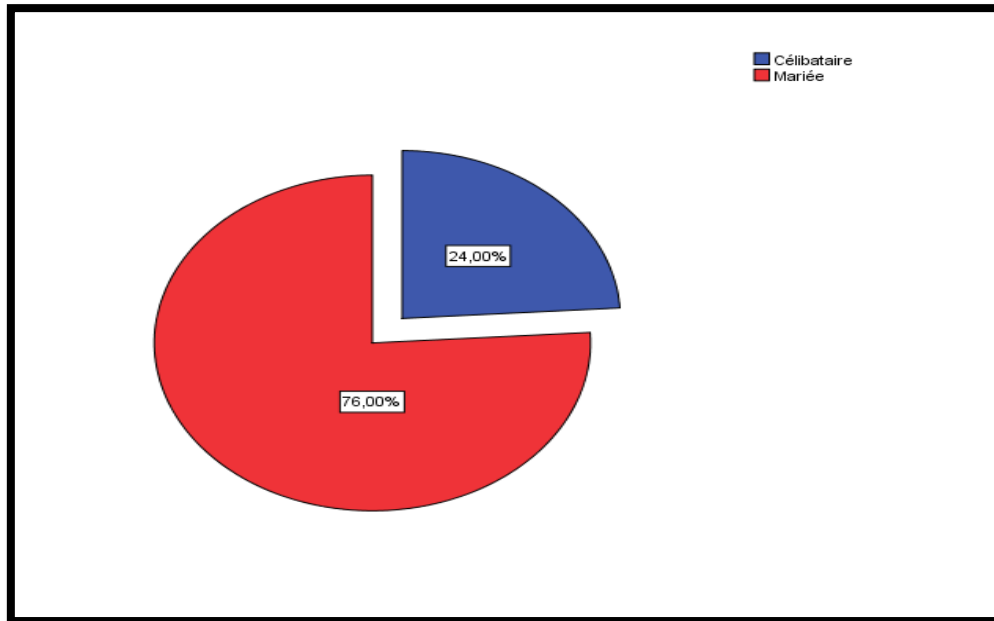


Figure (II.2) : Répartition des patientes selon le statut matrimonial.

En Espagne, un questionnaire a été mené à propos de la qualité de vie de patientes atteintes de FU et a noté que 73.7% de patientes étaient mariées, contre 19.3% célibataires (132).

II.4- Répartition des patientes selon le groupe sanguin :

Nos résultats ont montré que les patientes de Rhésus positif (+) étaient les plus touchées, notamment celles du groupes O+ soit à 41%, suivies par celles des groupes A+ et B+ soit respectivement à 33% et 16% (Figure II.3).

Nos constatations sont semblables à celles de l'étude de Keita (133) qui a noté que les patientes de Rhésus positif (+) étaient les plus touchées, notamment celles du groupes O+.

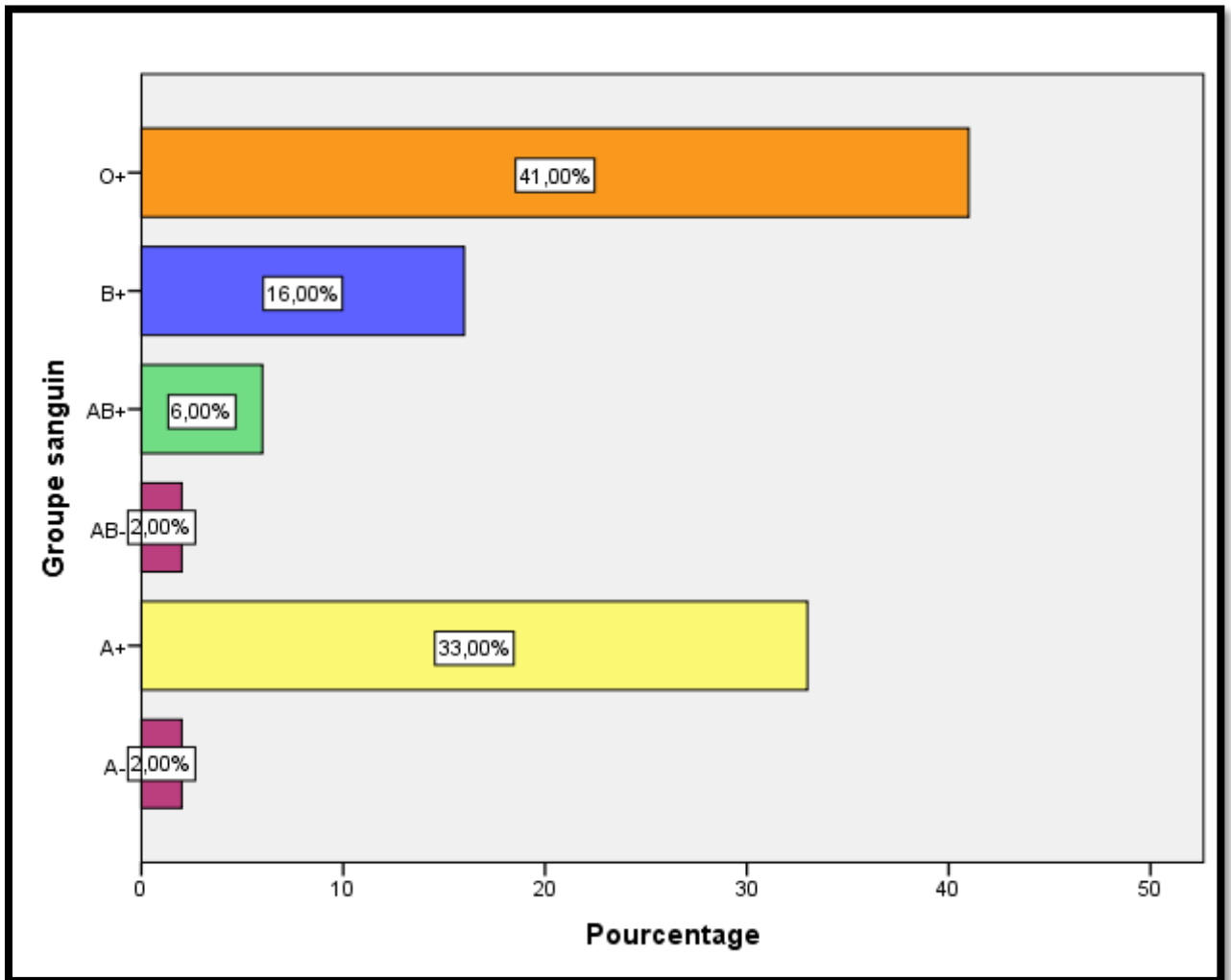


Figure (II.3) : Répartition des patientes selon le groupe sanguin

II.5- Répartition selon le motif d'hospitalisation :

La répartition des patientes selon le motif d'hospitalisation a montré que les fibromes utérins représentaient le motif de consultation le plus fréquent soit à 52%, suivies respectivement par l'hystérectomie à 19% et la métrorragie post ménopausique à 10% (figure II.4).

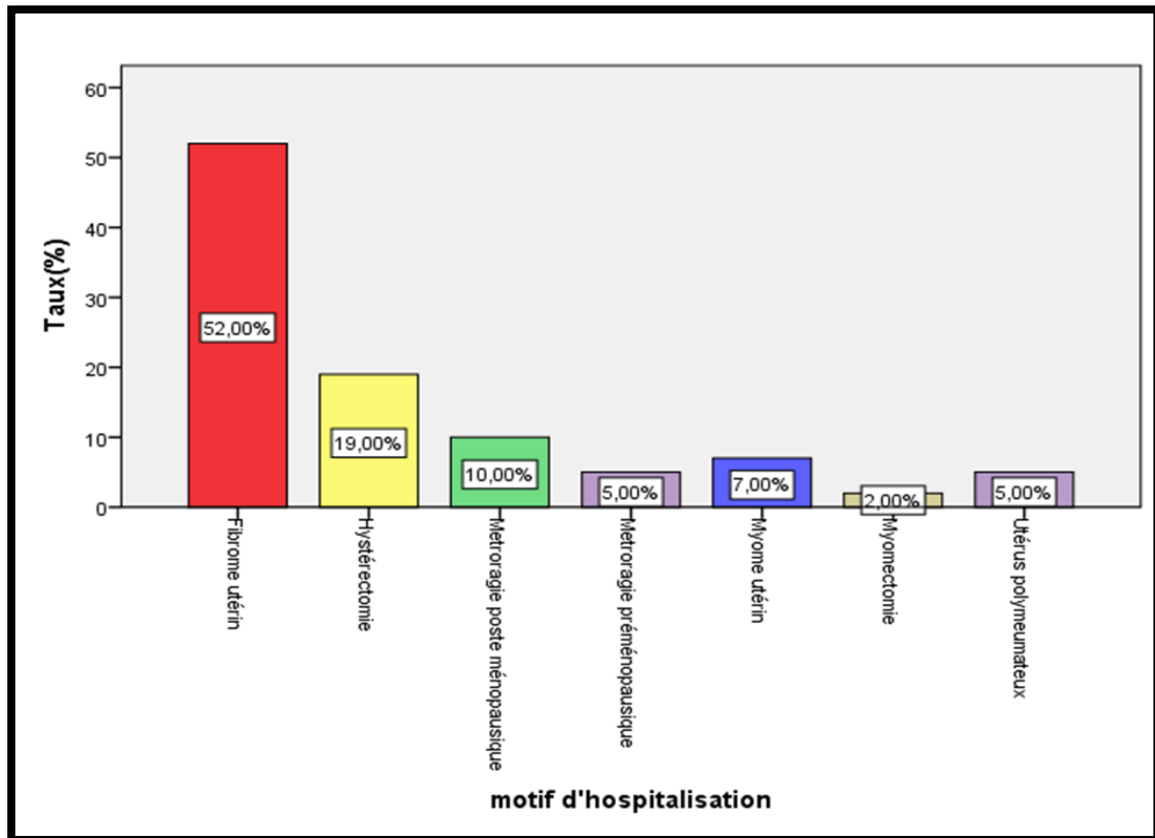


Figure (II.4) : Répartition des patientes selon le motif d'hospitalisation.

II.6- Répartition des patientes selon les antécédents(ATCD) familiaux :

Dans notre série, environ 33% des cas avaient rapportés des antécédents des maladies chroniques chez leurs proches, 10% d'entre eux de l'hypertension artérielle (HTA), 22% du diabète et 1% d'allergie.

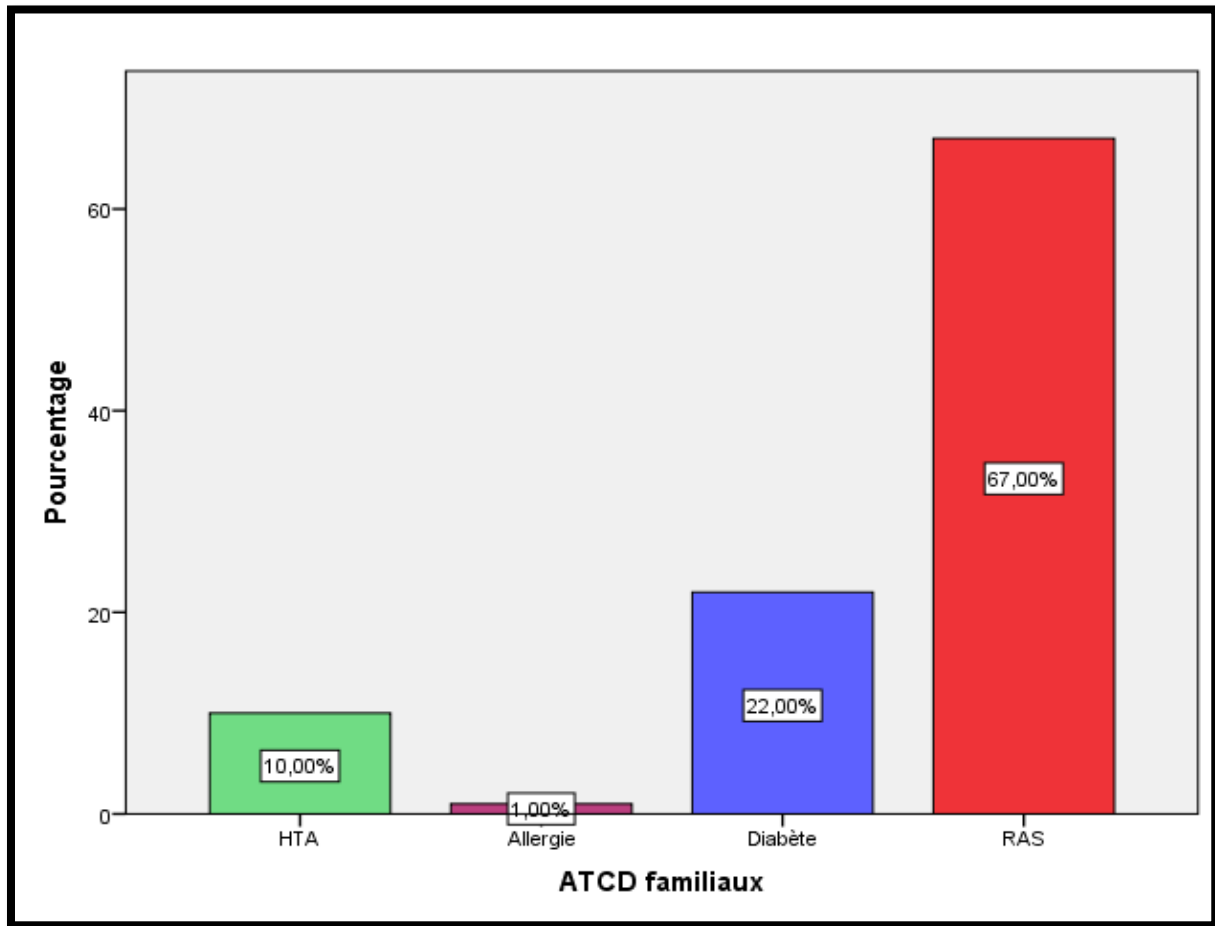


Figure (II.5) : Répartition des patientes selon les antécédents(ATCD) familiaux.

Les antécédents familiaux de fibromes ont montré une augmentation du risque de l'atteinte par les fibromes utérins dans une étude cas-témoins multicentrique menée auprès des femmes hospitalisées en Thaïlande. Les femmes ayant des antécédents familiaux de fibromes utérins étaient trois fois plus susceptibles d'avoir des fibromes utérins que celles qui n'avaient pas de tels antécédents. (134)

II.7- Répartition des patientes selon les antécédents médicaux :

Dans notre série (**Figure II.6**) :

- 77% des patientes n'avaient pas d'ATCD médicaux particuliers ;
- L'HTA représentait 4% ;
- Le diabète a été retrouvé chez 8% ;
- L'anémie concernait 1%.

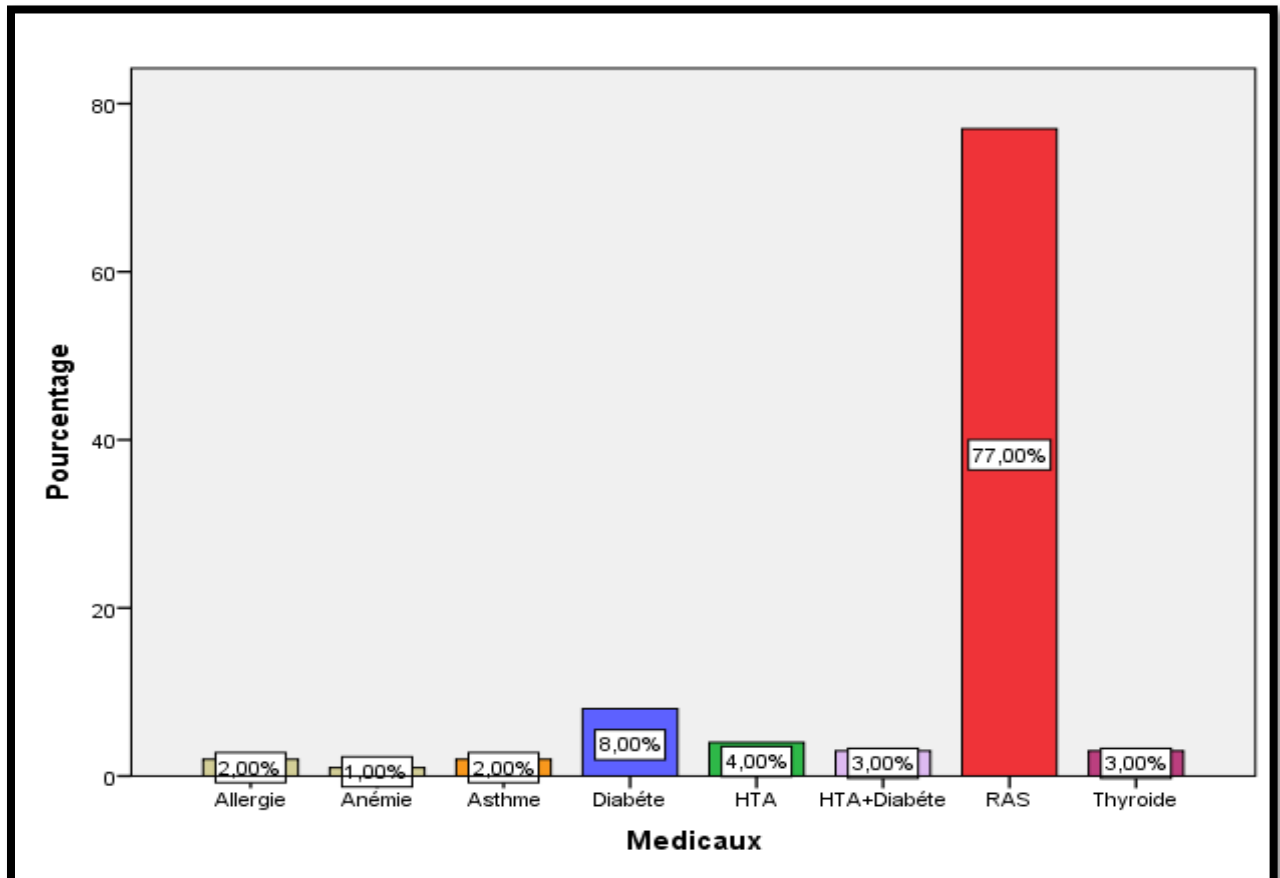


Figure (II.6) : Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.

Faerstein et al. Suggèraient que l'hypertension représentait un état "pro athérogène" qui augmente le risque de développement de fibromes. Une pression artérielle élevée peut provoquer une lésion des cellules des muscles lisses et/ou la libération de cytokines et ainsi augmenter le risque d'apparition ou de croissance de fibromes utérins, dans un processus analogue à l'athérosclérose.

Donna et son équipe affirmaient qu'aucune grande étude épidémiologique antérieure n'a examiné l'association entre les taux d'IGF-I ou d'insuline en circulation et le développement des fibromes, bien que deux études aient analysé leurs associations avec le diabète. Sur la base de très petits nombres, Faerstein et al n'ont trouvé aucune association avec le diabète diagnostiqué, mais une augmentation de 2 % des chances relatives pour les femmes prenant des médicaments contre le diabète.

Conformément à leurs conclusions, Wise et Al ont constaté une réduction du risque de fibromes chez les diabétiques dans l'étude sur la santé des femmes noires.

Ils n'ont trouvé aucune preuve de risque accru de fibromes avec des niveaux élevés d'IGF-I ou d'insuline en circulation.

En fait, ces deux facteurs ont montré des tendances à des associations protectrices. (135)

Par une étude rétrospective, PURI et son équipe ont retrouvé que les fibromes sous-muqueux diagnostiqués par hystérocopie étaient associés à un taux d'hémoglobine significativement plus faible et à un risque plus élevé d'anémie. Ainsi que les femmes présentant des fibromes sous-muqueux diagnostiqués par échographie présentaient un taux d'hémoglobine faible et une anémie. (136).

II.8- Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux :

Dans notre série on a constaté que (Figure II.7) :

- 77% des patientes n'avaient pas d'ATCD chirurgicaux particuliers ;
- Cystectomie représente 7% ;
- L'hystérectomie a été retrouvée chez 2% ;
- Thyroïdectomie concernait 3%.

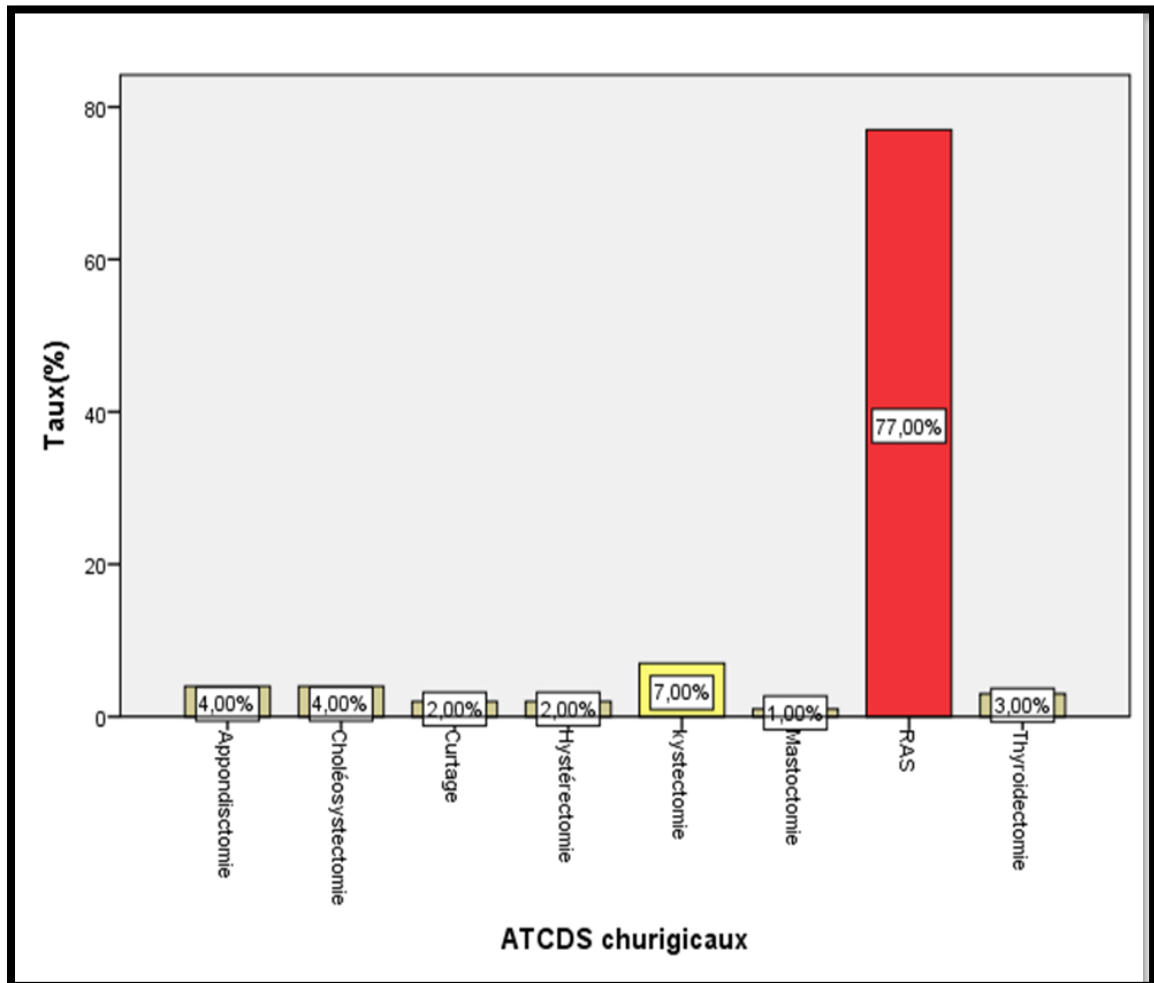


Figure (II.7) : Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux.

Par une enquête rétrospective, KOTANI et Al ont conclu que les myomectomies par cœlioscopie ont donné un taux de récurrence plus élevé que les myomectomies par laparotomie, probablement en raison de l'extraction manuelle des myomes dans les myomectomies par laparotomie, qui est une extraction plus exhaustive des myomes plus petites que celle effectuée dans la myomectomie par cœlioscopie. (137)

II.9- Répartition des patientes selon le nombre d'avortement :

L'analyse de nos résultats n'a pas montré une relation entre le nombre d'avortement et le risque d'atteinte de fibrome (**Tableau 1**).

Tableau (II.1) : Répartition des patientes selon le nombre d'avortement.

		Fréquence	Pourcentage
Variables	Célibataire	18	18,0
	Nullipare	64	64,0
	1	12	12,0
	2	3	3,0
	3	2	2,0
	4	1	1,0
	Total	100	100,0

Dans leur étude, Song et al n'ont observé aucune association entre le nombre d'avortements spontanés et le risque de survenue de fibromes utérins chez les femmes chinoises d'âge moyen et plus âgées.

Lumbiganon et al ont signalé l'association entre l'avortement et le risque de fibromes utérins dans une étude cas-témoin de 910 cas et 2709 contrôles en Thaïlande. Ces enquêteurs ont constaté que l'avortement était positivement associé avec le risque de fibromes utérins. Toutefois, ils n'ont pas indiqué spécifiquement si l'avortement a été provoqué ou spontané (138).

Parazzini et al ont constaté que le risque de fibromes utérins diminue avec le nombre d'avortements provoqués (138).

Deux études cas-témoins et une étude de cohorte ont démontré que l'avortement n'avait aucun rapport avec le risque de fibromes utérins. (138)

II.10- Répartition des patientes selon la parité :

Nos résultats ont souligné une fréquence plus élevée de fibrome chez les femmes nullipares (38%) par rapport aux femmes multipares (33%) et paucipares (6%) d'où le caractère protecteur de la parité contre l'apparition des fibromes. (Figure II.8) :

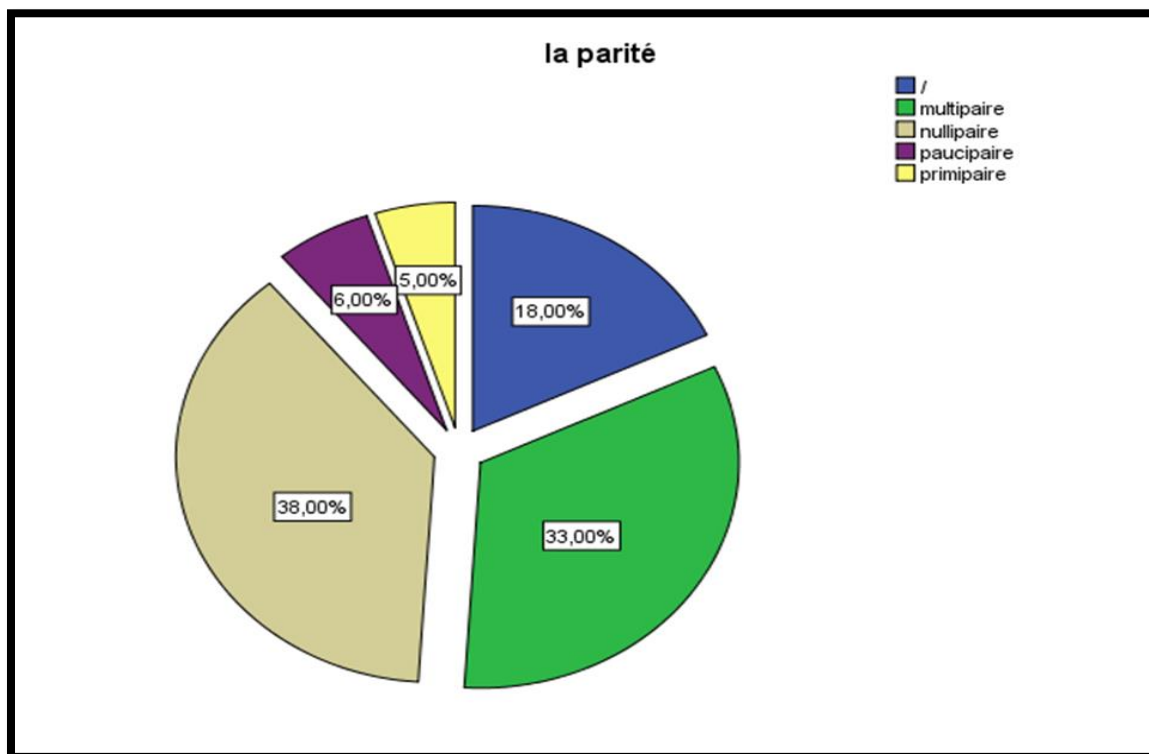


Figure (II.8) : Répartition des patientes selon la parité.

Ces dernières années, l'effet de ces tumeurs sur la fertilité a suscité un intérêt croissant. Il est généralement admis que les fibromes sous-muqueux, qui déforment intrinsèquement la cavité utérine, ont un effet néfaste sur la fertilité

Une étude réalisée par *Pritts et al.* a révélé que les fibromes provoquant une distorsion intracavitaires entraînaient une diminution des taux de grossesse clinique, d'implantation et de grossesse/naissance vivante en cours, ainsi qu'une augmentation du taux de fausses couches spontanées. Cependant, dans la même revue, Pritts et al.

Ont constaté que les patientes présentant des fibromes intramuraux, par rapport aux témoins sans fibromes qui avaient des taux d'implantation et de grossesse/naissance vivante en cours inférieurs, ainsi qu'un taux de fausses couches spontanées supérieur.

Les étiologies proposées pour ces effets des fibromes intramuraux comprennent des altérations du péristaltisme utérin et du flux vasculaire ainsi que la perturbation du transport des spermatozoïdes et des ovules et de l'implantation des embryons (137).

Aucune preuve n'a trouvé que les fibromes sous-séreux diminuaient toute mesure de la fertilité. Néanmoins, les données fournissent des preuves irréfutables qu'il peut y avoir des situations dans lesquelles l'ablation chirurgicale de fibromes non sous muqueux est indiquée chez la patiente infertile. En outre, plusieurs études ont montré un effet néfaste des fibromes sans implication intracavitaires sur les résultats de la FIV, en particulier les myomes de plus de 4 cm. (137)

II.11- Répartition des patientes selon le mode d'accouchement

D'après le tableau nous avons constaté que (Tableau II.3) :

- 26 patientes accouchaient par voie normale (voies basse VB) ;
- 8 patientes accouchaient par césariennes (voies haute VH) ;
- 10 patientes ont accouché par les deux types de voies.

Tableau (II.2) : Répartition des patientes selon le mode d'accouchement.

		Fréquence	Pourcentage
Variables	Célibataire	19	19,0
	Nullipare	37	37,0
	VB	26	26,0
	VH	8	8,0
	VH+VB	10	10,0
	Total	100	100,0

L'accouchement par les voies naturelles reste possible si le fibrome ne constitue pas un obstacle *prævia*. Ainsi, la plupart des accouchements se font par voie basse avec succès dans le cadre d'une surveillance appropriée (138).

En revanche, selon Coronado et *al.* (139), le taux de césarienne était, de façon significative, plus élevée dans la population présentant un myome durant la grossesse que dans la population témoin. En effet, elles représentaient 58,3% contre 17,5%.

Selon Benson et *al.* (140), le taux de césarienne était plus élevé chez les patientes présentant un fibrome : 38% contre 28% pour le groupe témoin.

Selon Qidway et *al.* (141), le taux de césarienne était significativement plus élevé en présence d'utérus myxomateux : 49,1% contre 21,4%.

II.12- Répartition des patientes selon la régularité du cycle :

Notre étude a montré que 22% des femmes souffraient de l'irrégularité menstruelle tandis que 57% des cas présentaient des cycles réguliers.

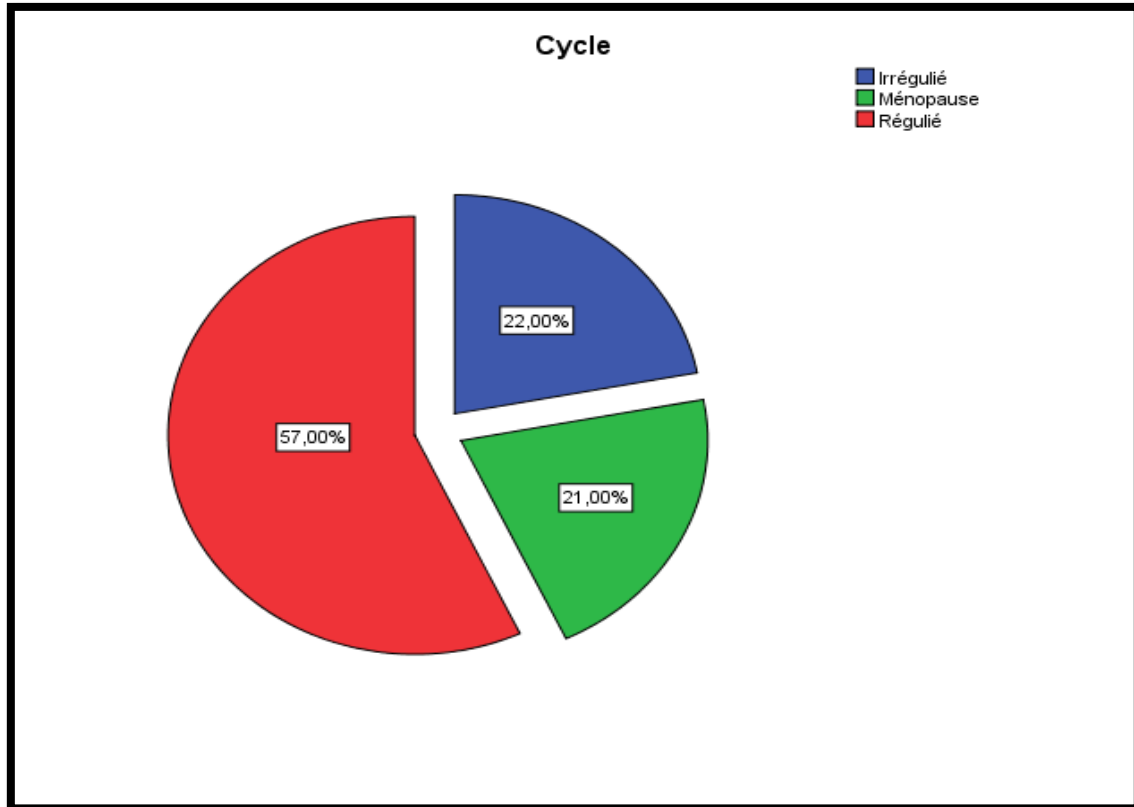


Figure (II.9) : Répartition des patientes selon la régularité du cycle menstruel.

Les myomes utérins sont rares avant la puberté, leur prévalence augmente pendant les années de reproduction et leur taille diminue après la ménopause. (142)

II.13- Répartition des patientes selon l'Age de ménarche :

Dans notre étude, il s'agissait d'une moyenne d'âge de ménarche de 12 ans avec une fourchette de [11-14] (Tableau4). Avec :

- Le nombre de femme à ménarche précoce est : 2 Femmes.
- Le nombre de femme à ménarche tardive est : 8 Femmes.

Tableau (II.3) : Répartition des patientes selon l'Age de ménarche.

	Nombre	Minimum	Maximum	Moyenne d'age (ans)
Age de la 1ere ménarche (ans)	100	11	14	12

Des études ont signalé qu'une ménarche précoce confère aux femmes d'avantage de cycles qui en conséquence résultent en une exposition plus prolongée aux œstrogènes, hormones favorisant la croissance des tumeurs fibromateuse et ceci en causant des mutations génétiques au niveau des gènes contrôlant les divisions cellulaires des cellules myométriales suite à une forte cadence de division induite par ces hormones (142).

II.14- Répartition des patientes selon le signe hémorragique :

Notre étude a montre que

- 24% des patientes présente des ménorragies ;
 - 22% des patientes présente des métrorragies ;
 - 46 % n'aient pas des signes hémorragiques.
- ✓ Ménorragie: menstruation abondante, prolongée et/ou trop fréquente de provenance endo-utérine.
 - ✓ Métrorragie: hémorragie d'origine endo-utérine en dehors des règles et par extension tous saignement d'origine en dehors des menstruations.

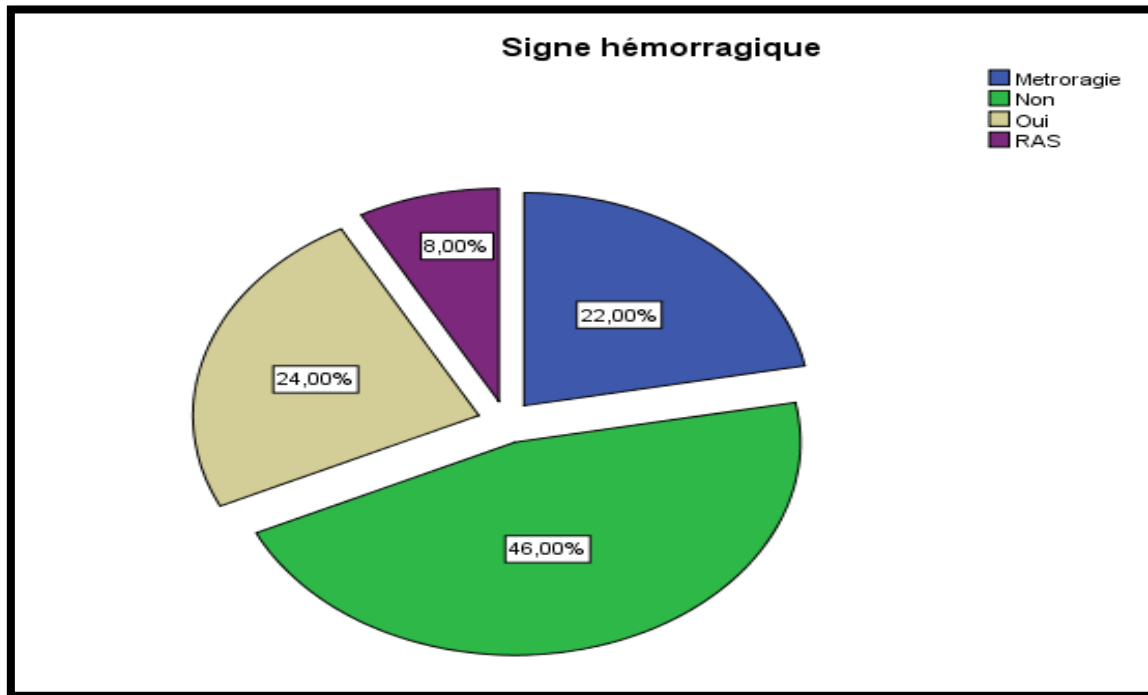


Figure (II.10) : Répartition des patientes selon le signe hémorragique.

Dans une vaste enquête en ligne menée dans huit pays avec au moins 2 500 participants dans chaque pays (4 000 aux États-Unis), 59,8 % des femmes ayant déclaré un diagnostic de fibromes utérins avaient annoncé des hémorragies pelviennes abondantes et prolongées, contre 37,4 % sans hémorragies. L'hémorragie excessive peut entraîner une anémie grave qui peut mettre la vie en danger, mais certaines patientes ne reconnaissent pas la gravité du problème, peuvent considérer la perte sanguine normale et ne cherchent pas à obtenir de l'aide. (143)

II.15- Répartition des patientes selon la sensation des douleurs pelviennes :

Nos résultats ont montré qu'à peu près un tiers (33%) des patients souffraient des douleurs pelviennes.

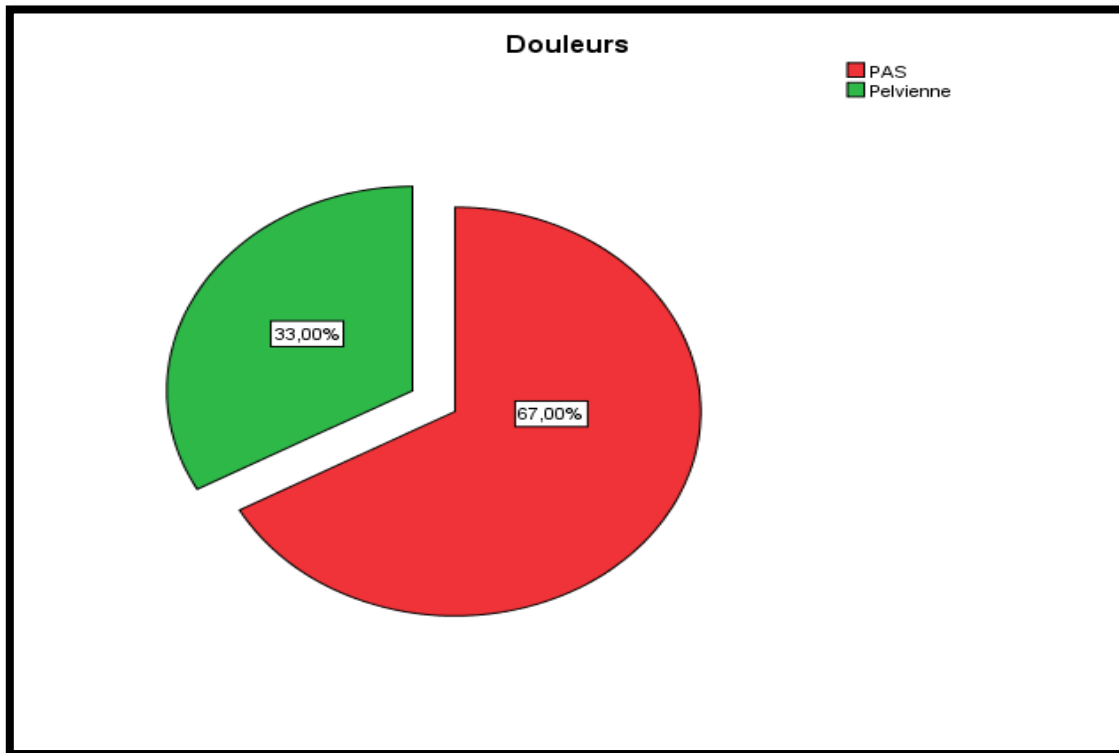


Figure (II.11) : Répartition des patientes selon la sensation des douleurs pelviennes.

La littérature a mis le point sur la relation entre les myomes utérins et les symptômes de douleur gynécologique dans le cadre d'une étude de population très limitée. Une étude italienne a montré que les femmes souffrant de fibromes utérins étaient plus susceptibles de signaler une dyspareunie modérée ou sévère et des douleurs pelviennes non cycliques modérées ou sévères que les femmes sans fibromes utérins, mais pas une dysménorrhée modérée ou sévère (144).

Les études de recherche sur la douleur pendant les rapports sexuels sont incohérentes : Une étude de Ferrero et *al.* a démontré que les femmes ayant des fibromes utérins n'ont pas de dyspareunie, alors que Ertunc et *al.* ont constaté qu'une déficience potentielle, principalement due à la douleur pendant les rapports sexuels, existe chez les femmes souffrant de myomes. (144)

II.16- Répartition des patientes selon la masse pelvienne :

Selon les dossiers consultés, 80% des patientes ne ressentait pas des masses pelviennes, et le reste des cas souffraient de ces dernières (Figure II.12) :

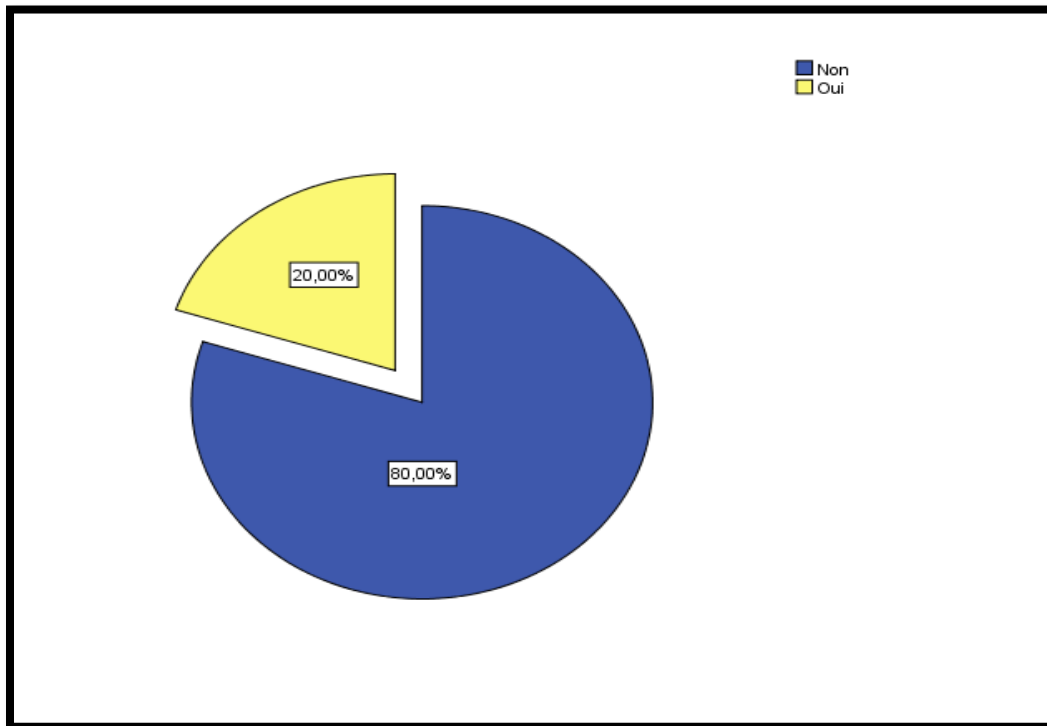


Figure (II.12) : Répartition des patientes selon la masse pelvienne.

L'augmentation du volume abdominale est le 3eme symptôme révélateur de fibromes utérins. Les myomes peuvent atteindre des très grandes tailles et mesurer plus de 11.5 kg. Les grandes tailles sont rares ainsi que leur tableau clinique est bruyant. (145)

L'augmentation importante du volume abdominal avec un effet de masse entraîne une compression vésicale responsable de pollakiurie, hydronéphrose ou dysfonction rénale, des symptômes digestifs (constipation, œdème, thrombose, ulcère, masse pelvienne calcifiée, hématurie, hypertension pulmonaire sévère, défaillance respiratoire qui peut engager alors le pronostic vital et dans des cas extrêmes, une hernie de la ligne blanche causée par une importante distension abdominale (146).

Boughaza et al rapportaient le cas d'une importante augmentation du volume abdominal compliquée par une hernie de la ligne blanche, associée à une pollakiurie, une constipation et un amaigrissement non chiffré. L'échographie abdominale a trouvé une masse abdominale dont l'origine exacte n'a pas pu être déterminée.

L'exploration chirurgicale a montré que la masse était au dépend du fond utérin et mesurait 20 cm. Le diagnostic de fibrome utérin a été proposé et la patiente a bénéficié d'une hystérectomie. Le diagnostic de léiomyome utérin a été confirmé par l'étude anatomopathologique (147)

II.17- Répartition des patientes selon la taille des fibromes :

Notre étude a montré (Figure III.13) :

- la pluparts des fibromes (49%) ont un diamètre moyen ≤ 5 ;
- Les fibromes dans les diamètres moyens variés entre 5 à 10 cm représentent 20% ;
- 26 des fibromes ont un diamètre supérieur à 10%.

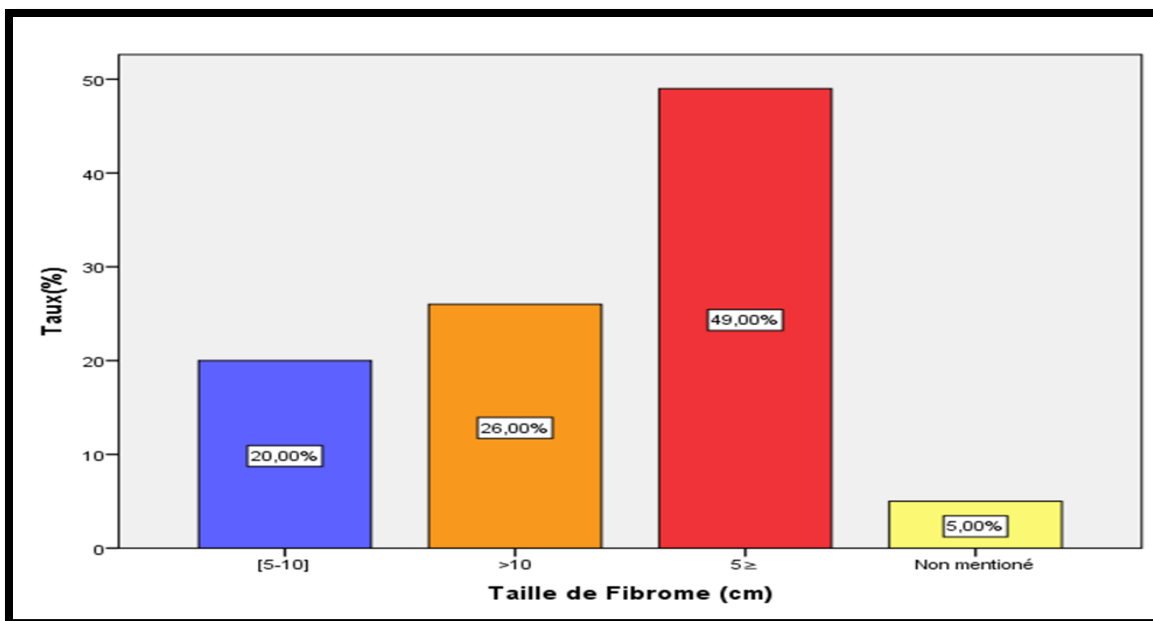


Figure (II.13) : Répartition des patientes selon la taille des fibromes.

Les fibromes utérins pourraient constituer selon leurs tailles et leurs localisations un obstacle à l'acheminement des gamètes mâles et femelles mais également à celui de l'embryon dans la cavité utérine (148). Ils agiraient également sur le péristaltisme utérin et induiraient un processus inflammatoire chronique, tous deux entravant le processus d'implantation (149,150).

Du point de vue génétique, la présence des tumeurs myomateuses conduirait également à une réduction significative de la concentration des gènes dits endométriaux : HOXA10, HOXA11 et BTEB1 modulant la réceptivité endométriale (150).

II.18- Répartition des patients selon la variété des fibromes :

Selon les dossiers consultés, 56% des femmes hospitalisées présentaient un seul fibrome, alors que 44% présentaient plusieurs fibromes (2 et plus) (**Figure II.14**).

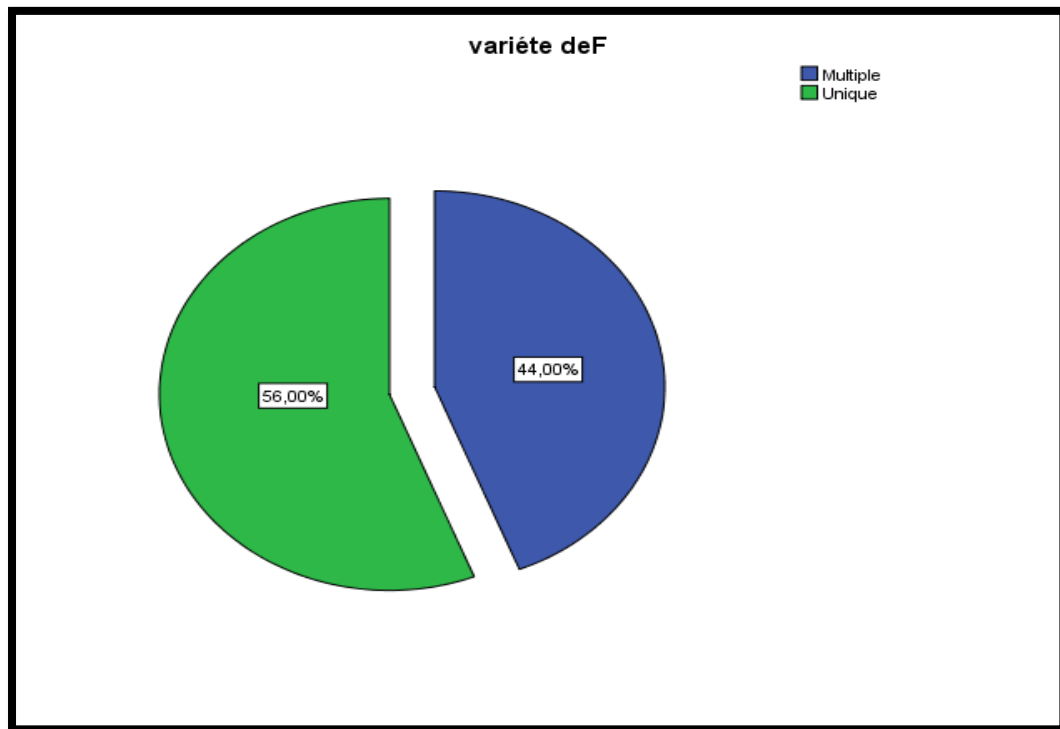


Figure (II.14) : Répartition des patients selon la variété des fibromes.

L'âge avancé augmente l'incidence et le nombre de fibromes de plusieurs fois et reflète l'histoire naturelle des fibromes (**151**).

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion :

Les fibromes utérins (également appelés léiomyomes ou myomes) sont la forme la plus courante de tumeurs utérines bénignes, ce sont des tumeurs monoclonales du muscle lisse utérin.

Au terme de cette étude nous avons constatés les faits suivants :

- La tranche d'âge la plus affectés était [41-50].
- Les trois quarts des patientes étaient des femmes mariées soit à 76%.
- Les patientes de Rhésus positif (+) étaient les plus touchées, notamment celles du groupes O+
- Une fréquence plus élevée de fibrome chez les femmes nullipares (38%) par rapport aux femmes multipares (33%).

Certaines complications peuvent survenir tels que les hémorragies abondantes ne cédant pas au traitement médical, les compressions, la nécrobiose aseptique, la torsion d'un fibrome sous séreux pédiculé ou la dégénérescence.

L'efficacité de traitement médical administré pour la gestion des symptômes liés aux léiomyomes a fait sa preuve.

Résumé

Résumé :

Introduction : Les fibromes utérins sont des tumeurs monoclonales du muscle lisse utérin. Sa fréquence est augmentée chez les femmes âgées. Notre étude vise à évaluer les aspects épidémio-cliniques, les conséquences et les traitements des fibromes utérins.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude rétrospective sur 100 patientes traitées pour fibromes utérins dans le service de Grossesse à Haute risque de la Maternité de Sidi Bel Abbés sur une période d'une année du Janvier 2020 à Décembre 2020.

Résultats : Les âges extrêmes de l'ensemble de nos patientes étaient compris entre 20 et 80 ans, avec un moyen d'âge égal 47. Les patientes mariées étaient les plus représentées avec 76%. Le motif d'admission principal a été dominé par les Fibromes Utérin (54.91%) suivies par les Hystérectomies (19%) et Métrorragie poste ménopausique (10%). Les patientes de rhésus (+) étaient les plus touchées, notamment celles du groupes O+ (41%). 77% des patientes n'avaient pas d'Antécédants médicaux particuliers. Une fréquence plus élevée de fibrome chez les femmes nullipares (38%) par rapport aux femmes multipares (33%) et paucipares (6%) d'où le caractère protecteur de la parité contre l'apparition des fibromes. 26% patientes accouchaient par voie normale (voies basse VH) contre 8% par césariennes (voies haute VH), et que 22% des femmes présentaient l'irrégularité menstruelle tandis que 57% des cas présentaient des cycles réguliers.

Conclusion : Le fibrome utérin est une pathologie très fréquente chez les femmes en âge de procréer. Il existe diverses options thérapeutiques disponibles pour traiter les fibromes utérins qu'elles soient conservatrices ou radicales.

Mots clés : Fibrome, Léiomyome, épidémiologie, SBA

Introduction: Uterine fibroids are monoclonal tumors of the uterine smooth muscle. Its frequency is increased in elderly women. Our study aims to evaluate the epidemio-clinical aspects, consequences and treatments of uterine fibroids.

Material and method: We conducted a retrospective study of 100 patients treated for uterine fibroids in the High Risk Pregnancy Department of the Sidi Bel Abbes Maternity Hospital over a period of one year from January 2020 to December 2020.

Results: The extreme ages of all our patients ranged from 20 to 80 years, with an average age of 47. Married patients were the most represented with 76%. The main reason for admission was dominated by uterine fibroids (54.91%) followed by hysterectomies (19%) and postmenopausal metrorrhagia (10%). Rhesus (+) patients were the most affected, especially those of group O+ (41%). 77% of the patients had no particular medical history. A higher frequency of fibroids in nulliparous women (38%) compared to multiparous women (33%) and pauciparous women (6%), hence the protective character of parity against the appearance of fibroids. 26% of the patients gave birth by the normal route (low route VH) as opposed to 8% by caesarean section (high route VH), and 22% of the women presented menstrual irregularity whereas 57% of the cases presented regular cycles.

Conclusion: Uterine fibroid is a very common pathology in women of reproductive age. There are various therapeutic options available to treat uterine fibroids, both conservative and radical.

Key words: Fibroid, Leiomyoma, epidemiology, SBA

مقدمة: تعتبر الاورام الليفية الرحمية أورام أحادية النسيلة في العضلة الملساء للرحم. ويزداد تواتره بين النساء المسنات. وتهدف دراستنا إلى تقييم الجوانب الوبائية السريرية والعواقب والمعالجات المتعلقة بالألياف الرئوية.

المادة والأسلوب: وأجرينا دراسة بأثر رجعي على 100 مريضا عولجوا من الاورام الليفية الرحمية في قسم الحمل العالي الخطورة بمستشفى سيدي بلعباس للأمم المتحدة على مدى سنة واحدة من يناير 2020 إلى ديسمبر 2020.

النتائج: وتتراوح أعمار جميع مرضانا بين 20 و 80 سنة، بمتوسط عمر يبلغ 47 سنة. وتعتبر المؤيضاات المتزوجات أكثر تمثيلا بنسبة 76 في المئة. ويهيمن على السبب الرئيسي للقبول التليف الرحمي (54.91 في المائة)، يليه استئصال الرحم (19 في المائة) ثم النزيف بعد انقطاع الطمث (10 في المائة). ويعتبر حاملي الزمر الموجبة (+) هم الأكثر تضررا، لا سيما حاملات الزمرة O+ (41 في المائة)، ولم يكن لدى 77 في المائة من المرضى مكتسبات قبلية طبيعية من قبل. إرتفاع معدل الإصابة بالألياف عند النساء العقيمت (38٪) مقارنة بالنساء المتعددت الولادة (33٪) والنساء ثنائيات الولادة (6٪)، مما يؤكد الطبيعة الوقائية للابوة من ظهور الاورام الليفية. 26 في المائة من المراضات انجبن بطريقة عادية (ولادة طبيعية) في مقابل 8 في المائة عن طريق العملية القيصرية، في حين سجلنا 22 في المائة من المريضات بدورة شهرية غير منتظمة و في حين أن 57 في المائة من الحالات قدمت دورات منتظمة.

الخاتمة: ويعتبر الورم الليفي الرحمي من الأمراض الشائعة لدى النساء في سن الإنجاب. وهناك العديد من الخيارات العلاجية المتاحة لعلاج هذه الاورام، سواء علاجية او استئصالية.

الكلمات الرئيسية: ورم ليفي، ورم خبيث، وبائي، سيدي بلعباس.

Références bibliographiques

1. <http://microbiologiemedicale.fr/appareil-génitale-féminin> 2021
2. http://edirasa.com/wp-content/uploads/univ/medcine/anatomie2an_uterus.pdf
3. http://unf3s.cermes.fr/media/paces/chffanjon_philippe_p24.pdf
4. <http://campus.cermes.fr/media/disquememoire/2015-0609/UNF3Smiroir/sahel/basereference/SG/SGF-Campus/cours-utergravide.pdf>
5. bakhti A, (2014). Livre infertilité humaine. P :32-45
6. <http://www.doctissimo.fr/html/dossier/menoposes-vie-hormonale-femme.html>
7. Center for Uterine Fibroids [Internet]. Boston: Brigham and Women's Hospital; 2011. What are fibroids? 2006 Sept 19 [cited 2011 Mar 13]; [about 3 screens]. Available from: <http://www.fibroids.net/aboutfibroids.html>.
8. Nivethithai P, Nikhat SR, Rajesh BV. Uterine Fibroids: A Review. Indian J Pharm Pract. 2010; 3 (1):6-11.
9. Sharara FINiemanLK, (2005). Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium. p:814-819.
10. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. Nat Rev Dis Primer, 2016; 2(1):16043.
11. . Déc 2016 ;2(1) :16043.
12. <http://www.intchopen.com/book/fibroids/physiopathology-and-management-of-uterinFIBROIDS>.
13. 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.
14. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. (2014) uterine fibroids: current perspectives.

International Journal of Women's Health; 6: 95-114.

15. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. (2014) uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health*; 6: 95-114.
16. Racinet C. (2009) Épidémiologie, facteurs de risque et symptomatologie des myomes utérins. *Mt Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie* ; 11(2) : 118-22.
17. Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N. (2001) Risk factors for uterine leiomyoma: A practice –base case-control study. African-American Heritage, Reproductive History, Body Size, and Smoking. *Am J Epidemiol*; 153: 1-10.
18. Racinet C. (2009) Épidémiologie, facteurs de risque et symptomatologie des myomes utérins. *Mt Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie* ; 11(2) : 118-22.
19. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. (2013). Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. Women and Health. San Diego: *Academic Press*; 285-306.
20. Rongières C. (1999). Épidémiologie du fibrome utérin : facteurs de risques et fréquence. Impact en Santé Publique. *J GynecolObstetRepod*; 28: 701-706.
21. Kamioski B.T. (1993) Evaluation of the influence of certain epidemiologic factors on development of uterine myomas. *Wiad Lek*; 46: 592-96.
22. Trabelsi K. Amouri H. (2007). Fibrome Utérin. Faculté de médecine de Sfax. [En ligne] disponible sur : http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2_genobs_005/co/Module_FIBROMES_UTERINS_1.html. [Consulté le 03 Avril 2015].
23. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. (2013). Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. Women and Health. San Diego: *Academic Press*; 285-306.
24. Fellman M., Battagay R., Rauchfleish U., Mall Haefeli M. (2013). Comparative socioeconomic, anamnestic and psychological studies of patients with uterine myoma and uterine prolapse. *Schwei Arch neurol Neurochirpsychiatr*; 132: 105-115.

25. . Lumbiganon P, Rugpo S, Phandhu-fung S *et al.*(2015) Protective effect of depolmedroxyprogesteroneacetate on surgically treated uterine leiomyomas:a multicentre
26. . Parazzini F, Negri E, La Vecchia C *et al.* (2015) Oralcontraceptive use and risk of uterine fibroids. *ObstetGynecol* 79: 430-3
27. . Parazzini F, Negri E, La Vecchia C *et al.* (2014) Uterinemyomas and smoking results from Italian Study.*J Reprod Med* 41: 316-20
28. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* avr 2020; 149(1):3-9.
29. Calaf J, Palacios S, Cristóbal I, Cañete ML, Monleón J, Fernández J, *etal.* Validation of the Spanish version of the Uterine Fibroid Symptomand Quality of Life (UFS-QoL) questionnaire in women with uterinemyomatosis. *Med ClínicaEngl Ed.* mars 2020; 154(6):2013.
30. Mourgues J, Villot A, Thubert T, Fauvet R, Pizzoferrato A-C. Uterinemyomas and lower urinary tract dysfunctions: A literature review. *JGynecolObstet Hum Reprod.* nov 2019;48(9):771-4.
31. Su W-H, Lee W-L, Cheng M-H, Yen M-S, Chao K-C, Wang P-H. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. *J ChinMed Assoc.* oct 2012; 75(10):487-93.
32. Yang Y., Yuan H., Quiang Z., Shuzhang L. (2014) Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Womens Health (Larchmt)*; 23(7): 619-26.
33. Coronado G.D., Marshall L.M., Schwartz S.M. (2013) Complications in pregnancy. Labor and delivery with uterine leiomyomas: A population-based study. *ObstetGynecol*; 95: 764-769.
34. 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.
35. Fernandez H, Gervaise A, De Tayrac R. Fibromes utérins. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), 570-A-10, 2002; 22p.
36. AFSSAPS, Fernandez H, Azoulay C, Rostoker G. Recommandation de bonne pratique. Argumentaire. Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Masson, Paris). 2005; 34: 360-405.
37. Christin-Maitre S, Wirthner D. Recommandations pour la pratique clinique. Fibromes utérins : classification et physiopathologie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Masson, Paris). 1999; 28: 707-714.
38. Sozen I, Arici A. Cellular biology of myomas: Interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. *Obstet Gynecol Clin N Am* (Elsevier). 2006; 33: 41- 58.
41. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(8):1037-54.
42. GLOWM: The Global Library of Women's Medicine [Internet]. London: The Foundation for The Global Library of Women's Medicine; 2010. Genetics of uterine leiomyomas; 2009 May [cited 2011 Mar 13]. Available from: http://www.glowm.com/?p=glowm.cml/section_view&articleid=363
43. Nibert M, Heim S. Uterine leiomyoma cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990; 2(1):3- 13.
44. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; 158(1):1-26.
45. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(8):1037-54.
46. El-Gharib MN, Elsobky ES. Cytogenetic aberrations and the development of uterine leiomyomata. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010; 36(1):101-7.

47. Veronica M, Lakshmi R , Venkateshwari A,et all, The Genetic Bases of Uterine Fibroids; A Review; *JReprod Infertil.* 2011; 12(3):181-191.
48. Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(12):899-910.
49. Kazmierczak B, Pohnke Y, Bullerdiek J. Fusion transcripts between the HMGIC gene and RTVLH- related sequences in mesenchymal tumors without cytogenetic aberrations. *Genomics.* 1996; 38(2):223-6.
50. Ashar HR, Fejzo MS, Tkachenko A, Zhou X, Fletcher JA, Weremowicz S, et al. Disruption of the architectural factor HMGI-C: DNA-binding AT hook motifs fused in lipomas to distinct transcriptional regulatory domains. *Cell.* 1995; 82(1):57-65.
51. Schoenmakers EF, Van de Ven WJ. From chromosome aberrations to the high mobility group protein gene family: evidence for a common genetic denominator in benign solid tumor development. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 95(1):51-8.
52. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G, Kazmierczak B, Faa G, Pauwels P, et al. HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. *Lab Invest.* 2000; 80(3):359-69.
53. Gross KL, Neskey DM, Manchanda N, Weremowicz S, Kleinman MS, Nowak RA, et al. HMGA2 expression in uterine leiomyomata and myometrium: quantitative analysis and tissue culture studies.
54. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003; 38(1): 68-79.
55. Peng Y, Laser J, Shi G, Mittal K, Melamed J, Lee P, et al. Antiproliferative effects by Let-7 repression of high-mobility group A2 in uterine leiomyoma. *Mol Cancer Res.* 2008; 6(4):663-73.

56. Williams AJ, Powell WL, Collins T, Morton CC. HMGI(Y) expression in human uterine leiomyomata. Involvement of another high-mobility group architectural factor in a benign neoplasm. *Am J Pathol.* 1997; 150(3):911-8.
57. Xiao S, Lux ML, Reeves R, Hudson TJ, Fletcher JA. HMGI(Y) activation by chromosome 6p21 rearrangements in multilineage mesenchymal cells from pulmonary hamartoma. *Am J Pathol.* 1997; 150(3):901-10.
58. Schoenmakers EF, Huysmans C, Van de Ven WJ. Allelic knockout of novel splice variants of human recombination repair gene RAD51B in t (12; 14) uterine leiomyomas. *Cancer Res.* 1999; 59(1):19- 23.
59. Takahara K, Kessler E, Biniaminov L, Brusel M, Eddy RL, Jani-Sait S, et al. Type I procollagène COOH-terminal proteinase enhancer protein: identification, primary structure, and chromosomal localization of the cognate human gene (PCOL CE). *J Biol Chem.* 1994; 269(42):26280-5.
60. Xing YP, Powell WL, Morton CC. The Del (7q) subgroup in uterine leiomyomata: genetic and biologic characteristics. Further evidence for the secondary nature of cytogenetic abnormalities in the pathobiology of uterine leiomyomata. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 98(1):69-74.
61. Trevino LS, Wang Q, and Walker CL. Phosphorylation of epigenetic “readers, writers and erasers”: Implications for developmental reprogramming and the epigenetic basis for health and disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2015; 118:8–13.
62. Wong RL, Walker CL. Molecular pathways: environmental estrogens activate nongenomic signaling to developmentally reprogram the epigenome. *Clin Cancer Res* 2013; 19:3732–7.
63. Greathouse KL, Cook JD, Lin K, Davis BJ, Berry TD, Bredfeldt TG, et al. Identification of uterine leiomyoma genes developmentally reprogrammed by neonatal exposure to diethylstilbestrol. *Reprod Sci* 2008; 15:765–78.

64. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JI, Lin K, Berry T, Kannan K, et al. Environmental estrogens differentially engage the histone méthyltransférerase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012;10: 546–57.
65. Navarro A, Yin P, Monsivais D, Lin SM, Du P, Wei JJ, et al. Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. *PloS One* 2012; 7:e33284.
66. Yamagata Y, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Tamura I, Tamura H, et al. Aberrant DNA methylation status in human uterine leiomyoma. *Mol Hum Reprod* 2009; 15:259–67.
67. Li S, Washburn KA, Moore R, Uno T, Teng C, Newbold RR, et al. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res* 1997; 57:4356–9.
68. Andersen J, DyReyes V, Barbieri R *et al.* (1995) Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2: 542-51
69. Englund K, Blanck A, Gustavsson I *et al.* (1998) Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropinreleasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4092-6
70. Carr B, Marshburn PB, Weatherall PT (1993) An evaluation of the effects of gonadotropin-releasing hormone analogues and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1217-23
71. Friedman A, Thomas P (1995) Doe's low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas. *Obstet Gynecol* 85: 631-5

72. Murphy AA KM, Morales AJ, Roberts VJ *et al.* (1993) Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU486. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 513-7
73. Viville B C JD, Sharkey AM *et al.* (1997) Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod* 12: 815-22
74. Hofmann G, Rao C, Barrows G *et al.* (1984) Binding sites for epidermal growth factor in human uterine tissues and leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 880-4
75. Xiao S, Lux ML, Reeves R, Hudson TJ, Fletcher JA. HMGI(Y) activation by chromosome 6p21 rearrangements in multilineage mesenchymal cells from pulmonary hamartoma. *Am J Pathol.* 1997; 150(3):901-10.
76. Vollenhoven B, Herrington A, Healy D (1993) Messenger ribonucleic acid expression of the insulin like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1106-10
77. Chegini N, Zhao Y, Williams R *et al.* (1994) Human uterine tissue throughout the menstrual cycle expresses transforming growth factor-beta 1 (TGF beta1), TGF beta 2, TGF beta 3, and TGF beta type II receptor messenger ribonucleic acid and protein and contain [125] TGF beta1-binding sites. *Endocrinology* 135: 439-49
78. Matsua H, Maruo T, Samoto T (1997) Increased expression of Bcl2 protein in human uterine leiomyomas and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 293-9
79. Ono M, Maruyama T, Masuda H, Kajitani T, Nagashima T, Arase T, *et al.* Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:18700-5.

80. Ono M, Qiang W, Serna VA, Yin P, Coon JS 5th, Navarro A, et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PloS One* 2012;7:e36935.
81. Galvez BG, Martin NS, Salama-Cohen P, Lazcano JJ, Coronado MJ, Lamelas ML, et al. An adult myometrial pluripotential precursor that promotes healing of damaged muscular tissues. *In Vivo* 2010; 24:431–41.
82. Zhou S, Yi T, Shen K, Zhang B, Huang F, Zhao X. Hypoxia: the driving force of uterine myometrial stem cells differentiation into leiomyoma cells. *Med Hypotheses* 2011; 77:985–6.
83. Chang HL, Senaratne TN, Zhang L, Szotek PP, Stewart E, Dombkowski D, et al. Uterine leiomyomas exhibit fewer stem/progenitor cell characteristics when compared with corresponding normal myometrium. *Reprod Sci* 2010; 17:158–67.
84. Mas A, Cervello I, Gil-Sanchis C, Faus A, Ferro J, Pellicer A, et al. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertil Steril* 2012; 98:741–51.e6.
85. Mittal P, Shin YH, Yatsenko SA, Castro CA, Surti U, Rajkovic A. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability. *J Clin Investig* 2015; 125:3280–4.
86. Shynlova O, Dorogin A, Lye SJ. Stretch-induced uterine myocyte differentiation during rat pregnancy: involvement of caspase activation. *Biol Reprod* 2010; 82:1248–55.
87. Mas A, Nair S, Laknaur A, Simon C, Diamond MP, Al-Hendy A. Stro-1/ CD44 as putative human myometrial and fibroid stem cell markers. *Fertil Steril* 2015; 104:225–34.e3.
88. Wallach EE (1992) Myomectomy. In Thompson JD and Rock JA (eds) *Te Linde's Operative Gynecology*, 7th edn. JB Lippincott, London, 647-62

89. Benoit YD, Guezguez B, Boyd AL, Bhatia M. Molecular pathways: epigenetic modulation of Wnt/glycogen synthase kinase-3 signaling to target human cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2014;20:5372–8.
90. Mahnane A., Hamdi Cherif M. (2012) Épidémiologie du cancer du sein en Algérie ; actualité dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 2012, *société Algérienne d'oncologie Médiacle (SAOM)* [enligne]. Disponible sur : http://www.santemaghreb.com/algerie/documentations_pdf/cancer_sein_2012/1.pdf [Consulté 31/08/2014].
91. Mai A.H. Demmouche A. Bendahmane M. (2015). A retrospective study of the relation between uterine fibroids and female infertility in an Algerian population. *JODAGH*; 4(4): 179-185.
92. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. (2013). Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. *Women and Health*. San Diego: *Academic Press*; 285-306.
93. Meye J.F. (2008) Chapitre 2 : Fibrome Utérin. Faculté de Médecine de Libreville. [en ligne] Disponible sur : <http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/sahel/ech/gynec02/c01/> [Consulté le 05/04/15].
94. Crabtree JS, Jelinsky SA, Harris HA, et al. Comparison of human and rat uterine leiomyomata: identification of a dysregulated mammalian target of rapamycin pathway. *Cancer Res*. 2009; 69(15):6171–6178. [PubMed: 19622772]
95. Kovács KA, Lengyel F, Környei JL, et al. Differential expression of Akt/protein kinase B, Bcl-2 and Bax proteins in human leiomyoma and myometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 87(04/05):233–240. [PubMed: 14698203]
96. Karra L, Shushan A, Ben-Meir A, et al. Changes related to phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling in leiomyomas: possible involvement of glycogen synthase kinase 3alpha and cyclin D2 in the pathophysiology. *Fertil Steril*. 2010; 93(8):2646–2651. [PubMed: 19464003]

97. Yin XJ, Wang G, Khan-Dawood FS. Requirements of phosphatidylinositol-3 kinase and mammalian target of rapamycin for estrogen-induced proliferation in uterine leiomyoma- and myometrium-derived cell lines. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(2):176.e1–176.e5. [PubMed: 17306671]
98. Varghese BV, Koohestani F, McWilliams M, et al. Loss of the repressor REST in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(6):2187–2192. [PubMed: 23284171]
99. Lara PN Jr, Longmate J, Mack PC, et al. Phase II study of the AKT inhibitor MK-2206 plus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who previously progressed on erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(19):4321–4326. [PubMed: 26106072]
100. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling pathways in leiomyoma: understanding pathobiology and implications for therapy. *Mol Med.* 2015; 21:242–256. [PubMed: 25879625]
101. Kolch W. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J.* 2000; 351(Pt 2):289–305. [PubMed: 11023813]
102. Gustavsson I, Englund K, Faxén M, Sjöblom P, Lindblom B, Blanck A. Tissue differences but limited sex steroid responsiveness of c-fos and c-jun in human fibroids and myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6(1):55–59. [PubMed: 10611261]
103. Lessl M, Klotzbuecher M, Schoen S, Reles A, Stöckemann K, Fuhrmann U. Comparative messenger ribonucleic acid analysis of immediate early genes and sex steroid receptors in human leiomyoma and healthy myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(8):2596–2600. [PubMed: 9253340]

104. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R (2004) Raloxifène Prevents The Growth Of Uterine Leiomyomas In Premenopausal Women. *Fertil Steril* 81 :132-6
105. Ravina Jh, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N *Et Al.* (1995) Arterial Embolisation to Treat Uterine Myomata. *Lancet* 346 : 671-2
106. Ravina Jh, Bouret Jm, Ciraru-Vigneron N *Et Al.* (1997) Recourse To Particular Arterial Embolization In
107. The Treatment of Some Uterine Leiomyoma. *Bull Acad Natl Med* 181 (2): 233-43 Discussion 144-6
108. Baggish Ms, Ehm Sze, Morgan G (1989) Hysteroscopic Treatment of Symptomatic Submucous Myomata Uterine With the Nd:Yag Laser. *J Gynecol Surgery* 15: 17-20
109. Goodwin Sc, Vedantham S, McLucas B *Et Al.* (1997) Preliminary Experience with Uterine Artery Embolisation for Uterine Fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 8: 4, 517-26
110. Goodwin Sc, Walker Wj (1998) Uterine Artery Embolisation For The Treatment Of Uterine Fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 10 (4): 315-20
111. Reidy Jf, Bradley Ea (1998) Uterine Artery Embolisation for Fibroid Disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 21 (5) : 357-60
112. Ugur M, Turan C, Mungan T *Et Al.* (1996) Laparoscopy for Adhesion Prevention Following Myomectomy. *Int J Gynecol Obstet* 53 (2): 145-9
113. Dubuisson Jb, Fauconnier A, Chapron C *Et Al.* (1998) Second Look After Laparoscopic Myomectomy. *Hum Reprod* 13 : 2102-6

114. Dubuisson Jb, Chapron C, Fauconnier A *Et Al.* (1997) Laparoscopic Myomectomy and Myolysis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9 (4): 233-8.
115. Reich H, Clarke Hc, Sekel L (1992) A Simple Method for Ligation with Straight and Curved Needle in Operative Laparoscopy. *Obstet Gynecol* 79: 143-7
116. Acien P, Quereda F (1996) Abdominal Myomectomy: Results of a Simple Operative Technique. *Fertil Steril* 65 : 41-51
117. Barbot J, Parent B (1994) Echecs Et/Ou Récidives Après Myomectomie Par Voie Hystéroscopique. In : *Les Fibromes Utérins*. Eds Arnette, 67-75
118. Mais V, Ajossa S, Guerriero S *Et Al.* (1996) Laparoscopic Versus Abdominal Myomectomy: A Prospective, Randomized Trial To Evaluate Benefits In Early Outcome. *Am J Obstet Gynecol* 174 (2): 654-8
119. Dubuisson Jb, Fauconnier A, Chapron C *Et Al.* (1998) Second Look After Laparoscopic Myomectomy. *Hum Reprod* 13 : 2102-6
120. Ugur M, Turan C, Mungan T *Et Al.* (1996) Laparoscopy for Adhesion Prevention Following Myomectomy. *Int J Gynecol Obstet* 53 (2): 145-9
121. Donnez J, Squifflet J, Polet R *Et Al.* (2000) Laparoscopic Myolysis. *Hum Reprod Update* 6: 609-13
122. Aharoni A, Reiter A, Golana D (1988) Uterine Myomas and Pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 95:510-13.
123. Dubuisson Jb, Chapron C, Chavet X *Et Al.* (1996) Fertility after Laparoscopic Myomectomy of Large Intramural Myomas: Preliminary Results. *Hum Reprod* 3: 518-22

126. Friedmann W, Maier Rf, Lutkus A *Et Al.* (1996) Uterine Rupture After Laparoscopic Myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75 (7): 684-4
127. Varasteh Nn, Neuwirth Rs, Levin B *Et Al.* (1999) Pregnancy Rates after Hysteroscopic Polypectomy and Myomectomy In Infertile Women. *Obstet Gynecol* 94:168-71
128. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* janv 2018;46:3-11;
129. Keita MM. Fibromes utéro utérin groupe sanguin érythrocytaires au CNTS de BAMKO. thèse de doctorat en médecine. Mali : université de médecine du Mali ; 2005, 75p ;
130. Navaneetha Krishnan Subramaniam, Vanaja Kandluri , Ajay Chadeve , Dijitha Modapu , Aruna jyothi Dumpala , Bhargava Reddy Gudise , Narahari Narayan Palei , B. Jeevan Kumar , Battula Pradeep. Prevalence of Risk Factors for Uterine Fibroids at Tertiary Care Teaching Hospital: A Cross-sectional Study. 2019;
131. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2017; 124 (10):1501-12.
132. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright
133. R. A Prospective Study of Hypertension and Risk of Uterine
134. Leiomyomata. *Am J Epidemiol.* One avr 2005; 161(7):628-38.
135. PURI K, FAMUYIDE AO, ERWIN PJ, STEWART EA, LAUGHLINTOMMASO SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *Am J Obstet Gynecol.* Janv 2014; 210(1):38.e1-38.e7.
136. Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, Shigeta M, Takaya H, Nakai H, et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus

laparoscopic myomectomy: Recurrence after laparotomy vs LM. *J Obstet Gynaecol Res.* févr 2018;44(2):298-302.

137. Song L, Shen L, Mandiwa C, Yang S, Liang Y, Yuan J, et al. Induced and Spontaneous Abortion and Risk of Uterine Fibroids. *J Womens Health.* janv 2017;26(1):76-82.

138. Kristin Van Heertum; Larry Barmat. *Uterine Fibroids Associated With Infertility.* 2014.

139. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F.

140. *Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids.* *Best Pract Res*

141. *Clin Obstet Gynaecol.* janv 2018;46:3-11.

142. Qidway G, Caughey A, Jacoby A. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 376-82.

143. Cruz MSDDL, Buchanan EM. *Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment.* *Am Fam Physician.* 15 janv 2017;95(2):100-7.

144. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. *Epidemiology and management of*

145. *uterine fibroids.* *Int J Gynecol Obstet.* avr 2020;149(1):3-9.

146. Williams ARW. *Uterine fibroids – what’s new?* *F1000Research*[Internet]. 7

déc 2017 [cité 23 juill 2020];6. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721931/>

147. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health.* 26 mars 2012; 12(1):6.

148. Boughaza I, Mhamd O, Berrada T, Zeraiidi N, Baidada A, Kharbach A, et al. *FIBROME UTERIN GEANT : A PROPOS D’UN CAS ET REVUE DE LA*

LITTERATURE LARGE UTERINE LEIOMYOMA. ABOUT A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE. 2017; 21:3.

149. Mülayim B. Unaware of a large leiomyoma: A case report with respect to unusual symptoms of large leiomyomas. *Ann Med Surg.* Déc 2015; 4(4):431-3.

150. Mourgues J, Villot A, Thubert T, Fauvet R, Pizzoferrato A-C. Uterine myomas and lower urinary tract dysfunctions: A literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* nov 2019;48(9):771-4.

151. Olalla S, Monleon J, Cristóbal I, Cañete ML. Diagnostic evaluation of uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Févr 2020; S0301211520300919.