HAL
open science

Fibromes utérins et prématurité : une étude de cohorte rétrospective

Aude Girault

To cite this version:

Aude Girault. Fibromes utérins et prématurité : une étude de cohorte rétrospective . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01505343

HAL Id: dumas-01505343

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01505343v1

Submitted on 11 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES | USPC Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016 N°43

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Fibromes utérins et prématurité : une étude de cohorte rétrospective

Présentée et soutenue publiquement

le 19 avril 2016

Par

Aude GIRAULT

Née le 14 octobre 1985 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Louis Marcellin

Jury :

M. Le Professeur François Goffinet, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Jacques Lepercq, PU-PH ..... Membre

M. Le Docteur Camille Le Ray, MCU-PH ..... Membre

M. Le Docteur Pietro Santulli, MCU-PH ..... Membre

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements

A mon jury de thèse :

François, merci d'avoir accepté la présidence de cette thèse et merci de votre disponibilité permanente malgré votre emploi du temps chargé. Votre patience, votre calme et votre capacité à prendre du recul dans toutes les situations sont un modèle pour moi. Je vous demande de m'excuser pour mon vouvoiement constant et vous promet de vous tutoyer dès novembre 2016 !

Jacques, il était important pour moi de t'avoir dans mon jury car j'ai beaucoup appris à tes côtés depuis mon externat. Tes avis et conseils médicaux mais aussi sur la vie en générale me sont précieux. Tu incarnes pour moi le rôle de professeur, de père bienveillant et d'ami et je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec toi !

Camille, c'est un vrai bonheur de connaître quelqu'un comme toi : motivée, motivante, disponible, travailleuse et qui a su allier vie professionnelle et vie personnelle. Merci de m'avoir donné le goût de la recherche et de me pousser dans mes retranchements. J'ai hâte de commencer à travailler avec toi aussi bien en clinique qu'en recherche !

Pietro, merci d'avoir accepté de représenter la chirurgie dans mon jury. Ton empathie, ta disponibilité auprès des patientes et ton efficacité sont des qualités que j'admire. J'espère qu'on fera des gardes ensemble pour que tu puisses continuer à faire le « moooteeeuurrr » !

Louis, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, et d'avoir réussi à me caser entre ta thèse de science, ton poste, ton concours et tes jumeaux ! Merci pour ton encadrement, tes conseils et tes compliments motivants.

A mes anciens chefs (de service et de clinique) :

Jacky, merci pour ta bonne humeur et ta motivation (que ce soit pour le travail, les activités sportives ou les apéros). Merci de m'avoir forcé à écrire ce premier article qui m'a donné envie d'en écrire d'autres.

Marine, merci d'être là depuis mon deuxième semestre. Merci pour tes conseils amicaux tout au long de mon internat et merci d'être venue me sauver en Nouvelle Calédonie !

JLB, merci pour tous ces dictons qui me trottent dans la tête régulièrement.

JMJ, merci pour tes précieux conseils de carrière, merci d'avoir amplifié la patientèle de mon père et surtout merci d'arrêter avec ce surnom ridicule !

Amélie, merci de partager ton expérience mais aussi tes craintes c'est très enrichissant, en fait, merci simplement d'être toi!

Emeline, merci pour la bonne humeur que tu mets dans tout ce que tu entreprends, c'est top de bosser avec toi !

Jerem, merci pour ta grande générosité, pour tous ces déjeuners Berbeche, pour ces sorties Karaoké/Madam et j'en passe !

Jo, merci pour ta franchise, ton enseignement pointilleux de l'échographie et ton humour décalé.

Dr Vacher, merci d'avoir été si présent pendant mon semestre, et pour tous vos cours d'anatomie et de nœuds que je n'ai (presque) pas oublié.

Nathalie et Julien, merci de m'avoir laissé autant opérer et pour tous vos petits « trucs » pour mieux opérer (ou moins bien avec le monotrocart de Julien) et ceux pour mieux supporter le patron…

Vincent, heureusement que tu étais là. Tu m'as sauvé bien des blocs et malheureusement seulement quelques gardes. Merci pour tous ces déjeuners Burgers chez l'auvergnat, mes fesses s'en rappelleront à jamais.

Stéphanie et Fatiha, merci pour vos enseignements, votre gentillesse et réassurance dans les situations délicates. Merci d'être aussi bien avec les patientes et de prendre le temps, ça fait plaisir de voir un binôme aussi complémentaire.

A mes anciennes co-internes et sages-femmes :

Débo, Hilde, Juliette, Lucie, Violaine, Anaïs, Laure, Sarah, Soizic, Ion-Ion, Sanni, Lætitia, Bertrand, Anne, Estelle, Isa, Pascal, Anne-Marie, Carole, Sabrina, Clémentine : merci et encore merci pour ce(s) semestre(s) incroyable(s) dont je garde beaucoup de très bons souvenirs, la preuve, j'ai récidivé. Restez comme vous êtes !
A Anne : merci d'avoir relu ma thèse, même si tu me soutiens que ça t'intéressais c'était vraiment super sympa de le faire !

Anne-Charlotte, Diane, Laure, Paulo, Machatte, Hilde, Alexandre, Arthur, Elodie, Guillaume, Julien, Sébastien, Rachou, Mouna, Cécile, Anne-So, Audrey, Diane, Blin-Blin, Elodie, Margaux, Marie, Béa, Clémence, de la Calle, les Nath, Peggy, Hélène et toutes les autres : meilleure équipe pluridisciplinaire au travail mais aussi en dehors ! Je compte sur vous pour un vrai revival piscine/barbeuc l'année prochaine !

A l'INSERM :

Catherine, merci pour ta grande patience, tes réponses à mes questions incessantes et tes encouragements.

A mes coM2 : Clémentine, Laurence et Zelda, cette année restera un super bon souvenir et c'est en très grande partie grâce à vous !

A toute l'équipe : Babak, Béatrice, Nathalie, Martin, Anne-Sylvia, Caroline, Aurélie, Marion, Bénédicte, Sophie, Edith, et tous les autres, merci à tous d'avoir été présents, d'avoir partagé ces innombrables déjeuners et cafés !

A ma famille :

A mes parents, merci pour TOUT, ce serait trop long de détailler tout ce pour quoi je dois vous remercier mais en bref merci : pour Bilingue, de m'avoir forcé à faire S, de m'avoir empêché de faire « trop » de conneries, de m'avoir motivé à continuer le sport à haut niveau (je vais m'y remettre), de m'avoir empêché de faire médecine militaire, de m'avoir soutenu de toutes les manières possibles pendant ces longues années d'étude de médecine, de m'avoir donné le goût du voyage et de la nourriture étrangère, et surtout, merci d'être tout simplement présent, ensemble, à chaque étape de ma vie, merci pour vos valeurs morales et votre générosité constante.

A mon frère, tu es loin géographiquement mais toujours proche de moi, tes attentions me font croire que tu es juste là. Merci de m'écouter si patiemment quand j'en ai besoin.

A ma sœur, ce n'est pas toujours simple mais tu es toujours là quand il le faut et je te remercie pour ça.

A Paulette, merci pour toutes les histoires que tu m'as raconté, tu es la mémoire de toute une partie de ma famille et la preuve que l'on peut vieillir dans de bonnes conditions.

Et les autres :

Aux meufs du hockey : **Les dindons du Péjib, Guines, July, Lolotte, Ptit jet, Yenny,** merci d'avoir supporté mes hurlements sur (et en dehors) du terrain, d'avoir accepté mes coups de mou sur les matchs post garde (ou post soirée), mes petits problèmes musculaires, chevillaires et dentaires…même ici ON EST CHEZ NOUS (et c'est madredi)!!!

A l'équipe du 15ème : **Arnaud, Ludo, Manue, Nico et Nico, Régine, Rishad,** merci pour toutes ces soirées depuis mes 12 ans (oui ça commence à remonter), de m'avoir accepté dans votre « bande du lycée » et d'être toujours aussi présent !

Aux rescapés de Bilingue : **Pauline, Richard, Sarah,** même si c'est tous les 6 mois ou tous les ans, c'est comme si rien n'avait changé et il n'y a rien de plus important pour moi.

Aux calédoniens :
Stéphanie, maintenant je t'avoue quand je parle de toi je dis que tu es pédiatre !
Amélie et Damien, bravo pour tout(es) et continuez à être aussi heureux ça donne envie !
Sarah, Magalie, les bonites du pacifiques on y retourne quand ?
Claire, je te déteste amicalement, profites en bien !
Tiphaine et David, sortie en boîte à M1 ça m'a presque donné envie de faire des enfants !
Jeff et Anaïs, et alors ?

Lea, merci pour le Vanuatu, le Vietnam et le Laos, la D4, la deuxième D4 et tout ce qui a précédé et suivi. Tu es toujours là pour les bons et les mauvais moments et je crois que c'est à ça que l'on reconnaît les amis !

Romain, je crois que tu sais déjà tout…merci !

Table des matières

Remerciements **2**

Abréviations **7**

Introduction **8**

Physiopathologie **9**

Facteurs génétiques 9

Facteurs hormonaux 9

Facteurs de croissance et facteurs angiogéniques 10

Autres mécanismes 10

Facteurs de risque **11**

Prise en charge des fibromes **11**

Traitement médical 11

Embolisation 12

Traitement chirurgical 12

Effets de la grossesse sur les fibromes **13**

Effet des fibromes sur la grossesse **14**

Objectifs **17**

Objectif principal **17**

Objectifs secondaires **17**

Matériel et méthodes **18**

Population **18**

Critère de jugement principal **18**

Critères de jugement secondaires **18**

Variables étudiées **20**

Stratégie d'analyse **22**

Résultats **24**

Caractéristiques des femmes **24**

Analyse univariée **30**

Analyse multivariée **32**

Critère de jugement principal 32

Critères de jugement secondaires 34

Discussion **37**

Forces et limites **37**

Discussion des résultats et comparaison à la littérature **39**

Conclusion **45**

Bibliographie **46**

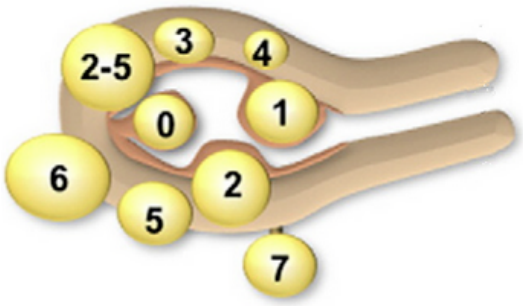
Annexes **54**

Abréviations

- AG : Age Gestationnel
- CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- DDG : Date de Début de Grossesse
- FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
- HPP : Hémorragie du Post-Partum
- HRP : Hématome Rétro-Placentaire
- HTA : Hypertension Artérielle
- IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
- IMC : Indice de Masse Corporelle exprimé en kg/m^2 (poids/taille^2)
- IMG : Interruption Médicale de Grossesse
- MAP : Menace d'Accouchement Prématuré
- MFIU : Mort Fœtale In Utero
- OR : Odd Ratio, ORb étant l'OR brut et ORa, l'OR ajusté
- PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel
- PMA : Procréation Médicale Assistée
- RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
- RPM : Rupture Prématurée des Membranes
- SA : Semaines d'Aménorrhée

Introduction

Les fibromes utérins sont des tumeurs utérines bénignes qui affectent les femmes en âge de procréer et qui correspondent aux tumeurs pelviennes les plus fréquentes (1–4). Il existe plusieurs types de fibromes qui selon la classification de FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) de 2011 (5) peuvent être sous-muqueux (type 0,1 et 2), interstitiels (type 3 et 4) et sous-séreux (type 5, 6 et 7) (Figure 1).



Classification FIGO 2011des fibromes utérins		
Sous-muqueux (SM)	0	Pédiculé intra-cavitaire
	1	< 50% intra-mural
	2	≥ 50% intra-mural
Autres (O)	3	100% intra-mural au contact de l'endomètre
	4	100% intra-mural
	5	Sous-séreux, ≥ 50% intra-mural
	6	Sous-séreux, < 50% intra-mural
	7	Sous-séreux pédiculé
	8	Cervical, ligament rond, ligament large
Hybrides	Ex : 2-5	Deux chiffres séparés d'un trait d'union (le premier précisant le rapport avec l'endomètre, le second avec la séreuse)

Figure 1. Classification des fibromes (5)

L'incidence cumulée des fibromes à 50 ans atteint environ 70% (6). Ils sont le plus souvent asymptomatiques, mais peuvent aussi être responsables d'une symptomatologie fonctionnelle telle que des méno-métrorragies, des douleurs pelviennes et des dyspareunies. Ils peuvent également impacter les organes de voisinage par contiguïté et être responsables de pollakiurie ou de constipation douloureuse. Enfin ils sont une source fréquente d'infertilité notamment pour les plus volumineux et ceux qui impactent la cavité utérine (3,7–9).

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer l'apparition et le développement des fibromes ont été largement étudiés (10–15) mais ne sont pas élucidés dans leur totalité. Les hypothèses expliquant l'apparition des fibromes sont principalement liées à des prédispositions génétiques, aux hormones sexuelles et aux hormones de croissance.

Facteurs génétiques

Des anomalies d'ordre génétique sont retrouvées dans 40 % à 50 % des fibromes (16). Il s'agit de translocations, de délétions ou de réarrangements chromosomiques. Ces anomalies concernent notamment les chromosomes 6, 7, 10, 12 et 14 qui portent les gènes du collagène de type 1 alpha 2, le gène de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), les gènes HMG-1 et -Y (High Mobility Group Gene) (17,18). Néanmoins la plupart des anomalies génétiques restent inconnues et les anomalies cytogénétiques ne permettent pas d'expliquer tous les cas d'apparition de fibromes car dans certains cas aucune anomalie génique n'est retrouvée.

Facteurs hormonaux

Les fibromes sont des tumeurs hormono-dépendantes (19). Ils sont rarement observés avant la puberté, leur prévalence est maximale lors de la période reproductive et ils régressent spontanément après la ménopause (20). Les facteurs influençant l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes tels que l'obésité et la puberté précoce sont associés à une augmentation de l'incidence des fibromes. Les facteurs en rapport avec une diminution de l'exposition aux œstrogènes, tels l'activité sportive, le tabagisme et la parité élevée (2,21,22) en revanche, sont associés à une réduction de leur incidence. Ils sont sensibles aux hormones stéroïdiennes en raison d'une forte expression des récepteurs aux œstrogènes et à la

progestérone (23). L'expression locale d'aromatase participe à cette boucle d'activation œstrogénique auto-entretenue.

Facteurs de croissance et facteurs angiogéniques

L'insulin-like growth factor-I (IGF-I), l'IGF-II, l'Epidermal Growth Factor (EGF) et le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) sont retrouvés à des concentrations élevées dans le tissu des fibromes (24–27). Ces facteurs sont connus pour avoir un rôle dans l'augmentation de la vascularisation tissulaire qui participe vraisemblablement au développement et à la croissance des fibromes.

Autres mécanismes

Certaines études ont évalué le rôle de la matrice extracellulaire et des phénomènes d'apoptose dans la physiopathologie des fibromes (16). Ceux-ci sont composés d'une grande quantité de matrice extracellulaire par rapport au reste du myomètre, laissant supposer une perturbation de l'équilibre entre son renouvellement et sa dégradation. On note par exemple, une augmentation de l'expression de la protéine Bcl-2, connue pour inhiber l'apoptose, au sein du tissu fibromateux (28). Des processus inflammatoires sont aussi suspectés dans le développement des fibromes. La comparaison de tissu de fibromes à celui de myomètre sain a montré des concentrations plus élevées de cytokines pro-inflammatoires (comme l'interleukine et le tumor necrosis factor) dans le tissus myomateux (13,14).

Les mécanismes physiopathologiques menant au développement des fibromes restent néanmoins énigmatiques et il semble que tous les facteurs précédemment décrits interagissent entre eux en activant des voies de signalisation cellulaire qui entraînent une prolifération des cellules myométriales et une augmentation de la fibrose. (13,29).

Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque de survenue de fibrome, l'âge, les antécédents familiaux et l'origine ethnique en sont les principaux (3,20,22). Il existe en effet une nette prédominance des fibromes chez les femmes d'origine africaine avec une incidence plus élevée mais aussi des fibromes plus nombreux, plus volumineux et plus symptomatiques (1–4,6,11,21,30,31) que chez les femmes caucasiennes. Kjerulff *et al.* dans une série de 1245 hystérectomies pour causes bénignes retrouvaient 89% de fibromes chez les femmes originaires d'Afrique Subsaharienne contre 49% chez les femmes caucasiennes. Dans une série de 1364 femmes, Baird *et al*. montraient aussi que les femmes d'origine africaine ont 2,7 fois plus de risque que les femmes caucasiennes de développer des fibromes, notamment à un âge plus jeune (6). Toutes les études sur la prévalence des fibromes retrouvent ces mêmes disparités ethniques (1–4,6,11,21,22,30,31).

Prise en charge des fibromes

Traitement médical

A ce jour, aucun traitement médical curatif n'est disponible. Cependant des molécules ont été développées afin de lutter contre l'hypertrophie endométriale associée qui est responsable de ménorragies (progestatif oral ou stérilet Mirena® et agonistes de la LH-RH en préopératoire (32)).

Dernièrement, l'utilisation de l'ulipristal acétate (Esmya®), modulateur synthétique sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM), a montré (33,34) une réduction des saignements chez plus de 90 % des femmes traitées, ainsi qu'une diminution de la taille des fibromes d'environ 36%. L'Esmya® a aujourd'hui l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le

traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer (pour une durée de 3 mois).

Embolisation

L'embolisation des artères utérines par cathétérisme percutané fémoral est une alternative qui a prouvé son efficacité. Cette technique n'est actuellement pas recommandée pour les femmes ayant un projet de grossesse car des études ont montré que la fertilité après embolisation était moins bonne qu'après myomectomie (35,36).

Traitement chirurgical

L'alternative au traitement médical est le traitement chirurgical. En fonction de la symptomatologie et du contexte, deux types de chirurgie sont possibles : la myomectomie dont l'indication sera guidée par le désir de la femme de préserver sa fertilité ultérieure ou l'hystérectomie dans le cas contraire.

La prise en charge chirurgicale des fibromes a été réactualisée dans le cadre de recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en décembre 2011 (32) qui concluait qu'il n'y a pas de données dans la littérature concernant la prise en charge des fibromes asymptomatiques ni de seuil de limite de taille pour une telle prise en charge. L'indication d'une myomectomie s'adresse essentiellement aux femmes en âge de procréer dont les fibromes sont symptomatiques.

Les fibromes sous muqueux symptomatiques peuvent être traités en première intention par résection hystéroscopique en respectant des critères précis : fibromes <6cm, mur postérieur ≥5mm. Pour les formes sous muqueuses asymptomatiques, la résection endoscopique reste recommandée en cas de désir de grossesse dans le but d'améliorer la fertilité.

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de fibromes interstitiels et sous-séreux symptomatiques. Il peut être pratiqué par cœlioscopie ou par laparotomie. La voie

cœlioscopique peut être proposée pour les fibromes uniques de diamètre inférieur à 8 cm. Dans les autres cas, fibromes multiples (>3) ou mesurant plus de 9 cm, la myomectomie par laparotomie reste l'intervention privilégiée. Les traitements adjuvants, comme le recours aux barrières anti-adhérentielles, sont recommandés pour éviter les adhérences post-opératoires (37). La cœlioscopie a montré un avantage en terme de diminution de la douleur post-opératoire, de la durée d'hospitalisation, du risque adhérentiel, et des saignements per opératoires (38,39). Néanmoins, il persiste des doutes sur la solidité de la cicatrice utérine après myomectomie par voie cœlioscopique qui empêchent certaines équipes d'accepter une épreuve du travail lors d'un accouchement après ce type d'intervention (38–40). On estime que le risque de rupture utérine après myomectomie (par voie cœlioscopique ou laparotomique) varie entre 0 et 2% (41,42).

Effets de la grossesse sur les fibromes

La prévalence des fibromes chez les femmes enceintes varie entre 0,4 et 10,7% (4,21,43,44). L'étude de Laughlin *et al.* sur une série de 458 femmes avec fibromes montre que 72% des fibromes ne sont pas connus avant la grossesse (4). L'association fibrome et grossesse est plus fréquente chez la femme primipare, de plus de 35 ans et la femme originaire d'Afrique Subsaharienne (21,45). L'impact de la grossesse sur les fibromes est variable : une augmentation de la taille des fibromes peut être observée dans 30 à 70% des cas, et ce majoritairement au premier trimestre de la grossesse (20,46–48). Cette augmentation de taille serait liée aux variations hormonales de la grossesse et en particulier à l'hyper-oestrogénie induite par la grossesse. Par ailleurs, il a été observé une augmentation de l'expression des récepteurs œstrogéniques au sein même du fibrome (11,12,49,50). A l'inverse, au troisième trimestre de la grossesse, leur taille aurait tendance à diminuer sous l'influence de la progestérone qui augmente au cours de la grossesse (46,51). Un autre

élément à prendre en compte viendrait des modifications de la distribution vasculaire utéro-placentaire. Avec l'avancement du terme de la grossesse, celle-ci serait en faveur du fœtus et donc au détriment des fibromes.

Effet des fibromes sur la grossesse

La physiopathologie de l'impact des fibromes sur le déroulement de la grossesse est mal connue. Le risque et la nature des complications pourraient être liés à la taille, au nombre et à la localisation des fibromes. Il est admis que la présence de fibromes au cours de la grossesse ne serait que rarement liée à une issue défavorable (20). Malgré des études montrant un taux de prématurité et de césarienne plus important en cas de présence de fibromes utérins, on observe peu d'augmentation des taux de menace d'accouchement prématuré (MAP), de rupture prématurée des membranes (RPM) (43,44,52), de retard de croissance intra-utérin, ou de prééclampsie (43). Par ailleurs, il n'existe que peu ou pas de conséquences néonatales (45).
La littérature concernant les effets des fibromes sur la grossesse est vaste mais hétérogène et présente plusieurs problèmes méthodologiques. Outre le caractère rétrospectif de la majorité des études, le principal biais de ces études est le biais de sélection. Les méthodes de détection des fibromes ainsi que la taille minimum des fibromes étant variables. Certaines études ont été publiées avant l'utilisation en routine de l'échographie de dépistage d'où un diagnostic de fibrome dépendant de l'examen clinique seul ou de l'examen per-césarienne (53,54). De plus, le nombre de femmes étudiées est souvent limité et le groupe contrôle peu adapté expliquant ainsi les résultats contradictoires.
Il existe trois études portant sur de larges cohortes rétrospectives ayant eu un diagnostic échographique de fibrome lors du deuxième trimestre de la grossesse avec un suivi et/ou un accouchement dans un hôpital de type 3 (43,52,55). Dans une première étude Vergani *et al.* en 2007 avaient étudié 12600 femmes enceintes dont 167 étaient porteuses de fibromes

utérins (55). Aucun impact significatif de la présence de fibromes sur la prématurité, la RPM, la croissance fœtale, le placenta prævia, l'hématome retro-placentaire (HRP), ou la rétention placentaire n'avait été retrouvé, malgré une prise en charge médicale standardisée. Seul le taux de césarienne était plus important chez les femmes porteuses de fibromes (23% vs 12% ; p<0,001).

Une autre étude de Qidwai *et al.* en 2006, portant sur 15104 grossesses, comparait 401 femmes avec fibromes à celles sans fibrome (52). La présence de fibromes n'augmentait pas le risque de RPM, d'accouchement instrumental, d'HRP, de chorioamniotite ou d'endométrite. Cependant, elle était associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré (19,2% vs 12,7%, p=0,001), de placenta prævia (3,5% vs 1,8%, p=0,02), de présentation du siège (12,6% vs 8,9%, p=0,003) et d'hémorragie du postpartum sévère (8,3% vs 2,9%, p<0,001). Dans cette étude aussi, le taux de césarienne était plus fréquent en cas d'utérus myomateux (49,1% vs 21,4%).

La troisième étude réalisée par Stout *et al.* en 2010 portait sur 64047 grossesses et comparait 2058 grossesses avec fibromes à celles sans fibrome (43). La présence de fibromes était associée à des issues de grossesse globalement défavorables, avec un taux de prématurité (<37 SA) plus élevé (15,1% vs 10,5% ; p<0,01), une augmentation du nombre de présentation du siège (5,3% vs 3,1% ; p<0,01), de placenta prævia (1,4% vs 0,5% ; p<0,01), de césarienne (33,1% vs 24,2% ; p<0,01), d'HRP (1,4% vs 0,7% ; p<0,01) et de RPM (3,3% vs 2,4% ; p<0,01). Aucun sur-risque de prééclampsie ni de retard de croissance intra-utérin (RCIU) n'était retrouvé. Le risque de mort fœtale in utero (MFIU) augmentait avec la taille, le nombre, et le volume global des fibromes mais pas avec leur localisation.

Afin d'obtenir des cohortes de taille suffisante, la durée de ces 3 études rétrospectives était au minimum de 10 ans. Elles ne prenaient pas en compte les changements éventuels de pratiques. En outre, aucune étude ne s'est intéressée aux antécédents de fibromes opérés ou à la notion

de prématurité induite ou spontanée.

Devant ces études contradictoires sur l'association entre la présence de fibromes et l'augmentation de la prématurité et devant l'absence de donnée sur l'impact des antécédents de myomectomie sur la prématurité, nous avons décidé de réaliser une étude de cohorte afin de pouvoir étudier ces issues.

Nous faisons l'hypothèse qu'il existe une association entre la présence de fibromes et les issues défavorables de la grossesse et que cette association est identique après myomectomie.

Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal est d'étudier l'association entre la présence d'un utérus myomateux lors de la grossesse ou l'existence d'un antécédent de myomectomie (quelle que soit la voie d'abord chirurgicale), et le risque d'accouchement prématuré avant 37 SA.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'étudier l'association entre la présence d'un utérus myomateux lors de la grossesse ou l'existence d'un antécédent de myomectomie et des issues obstétricales, maternelles et fœtales défavorables. Plus spécifiquement, nous rechercherons un lien avec la prématurité modérée à sévère (<34 SA), la prématurité induite ou spontanée (<37 et <34 SA), la survenue d'une rupture prématurée des membranes ou d'une menace d'accouchement prématuré (<37 et <34 SA), la survenue d'une pathologie hypertensive pendant la grossesse, une hypotrophie à la naissance, la présence d'un placenta prævia, la survenue d'une hémorragie de la délivrance, et la fréquence de l'accouchement par césarienne.

Enfin, nous évaluerons l'association entre la prématurité <37 SA et les caractéristiques des fibromes (taille, nombre, localisation) ainsi qu'avec le type de chirurgie si elle a eu lieu (hystéroscopie, cœlioscopie, laparotomie).

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective unicentrique, de type exposé/non exposé.

Population

La cohorte était composée des femmes ayant accouché à la maternité de l'hôpital Cochin-Port Royal entre janvier 2011 et septembre 2015. Les critères d'exclusion étaient la grossesse multiple et l'accouchement avant 22 SA.

Les femmes exposées étaient définies comme les femmes présentant :

- un ou plusieurs fibromes découverts pendant la grossesse (échographie pendant la grossesse)
- un ou plusieurs fibromes connus et confirmés par au moins une échographie lors de la grossesse
- un antécédent d'intervention chirurgicale par hystéroscopie, cœlioscopie ou laparotomie pour myomectomie.

Les issues des femmes exposées étaient comparées à celles des autres femmes de la cohorte.

Critère de jugement principal

La prématurité, définie par un terme d'accouchement supérieur ou égal à 22 SA et strictement inférieur à 37 SA, la variable était codée en 2 classes.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient définis par les objectifs secondaires de l'étude. Ils étaient définis de la manière suivante:

- Prématurité modérée à sévère définie par une naissance entre 22 SA et 33 SA+6 jours (en 2 classes).
- Prématurité spontanée entre 22 SA et 36 SA+6 jours définie par une entrée spontanée en travail (en 2 classes).
- Prématurité induite entre 22 SA et 36 SA+6 jours définie par un accouchement après déclenchement ou césarienne avant travail pour cause maternelle ou fœtale (en 2 classes).
- Prématurité spontanée entre 22 SA et 33 SA+6 jours définie par une entrée spontanée en travail (en 2 classes).
- Prématurité induite entre 22 SA et 33 SA+6 jours définie par un accouchement après déclenchement ou césarienne avant travail pour cause maternelle ou fœtale (en 2 classes).
- Survenue d'une menace d'accouchement prématuré - définie par des contractions utérines régulières associées à des modifications cervicales - ou d'une rupture prématurée des membranes - définie par une rupture des membranes ≥12h avant le début du travail- entre 22 SA et 36 SA+6 jours, (en 2 classes).
- Survenue d'une menace d'accouchement prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes entre 22 SA et 33 SA+6 jours, définies de la même manière (en 2 classes).
- Survenue d'une pathologie hypertensive pendant la grossesse : soit une hypertension artérielle (HTA) gravidique (pression artérielle ≥140/90 mmHg à au moins deux reprises) soit une prééclampsie définie par une HTA gravidique associée à une protéinurie supérieure à 0,3g/24heures (en 2 classes).
- Existence d'une hypotrophie à la naissance définie par un poids inférieur au 10e percentile pour le terme (en 2 classes).

- Présence d'un placenta prævia défini par la présence sur la dernière échographie de la grossesse d'un placenta bas inséré (<40 mm de l'orifice interne cervical).
- Survenue d'une hémorragie du postpartum immédiat, définie par des pertes sanguines estimées à plus de 500 ml dans les 24 premières heures de l'accouchement (en 2 classes).
- Accouchement par césarienne (programmée ou en urgence).

Variables étudiées

Les variables étaient relevées grâce au dossier informatisé DIAMM® (Micro6, Villers les Nancy, France) pour toutes les femmes composant la cohorte. Pour les femmes exposées, les dossiers médicaux papiers ont été revus un à un afin de recueillir spécifiquement les informations détaillées sur les interventions chirurgicales et les caractéristiques des fibromes.

Les variables recueillies étaient :

- Les caractéristiques préexistantes à la grossesse : âge (étudié en continu puis en classes : <18ans, 18-35ans, 35-40ans, > 40ans), origine géographique (initialement en 8 classes : France, Europe, Afrique du Nord, Afrique Sub-Saharienne, Asie, DOM TOM, Amérique, autres origines géographiques ; puis regroupée en 2 classes Afrique Subsaharienne et autres origines géographiques), IMC (indice de masse corporel en kg/m^2, étudié en continu puis regroupé en 5 classes : <18, 18-25, 25-30, 30-35 et >35), antécédents médicaux (2 variables: diabète et HTA chacune en 2 classes),gestité (primi- ou multi-geste), parité (en 3 classes : primipare, multipare sans antécédent de césarienne, multipare avec antécédent de césarienne), recours à la procréation médicale assistée (PMA) pour obtenir la grossesse en cours (en 2 classes).

- Les caractéristiques de la grossesse : date de début de grossesse, saignement au premier trimestre (en 2 classes), pathologies médicales pendant la grossesse (à l'aide de 3 variables : HTA gravidique, diabète gestationnel, autres pathologies médicales non précisées dans les dossiers informatisés), pathologies obstétricales pendant la grossesse (à l'aide de 6 variables : MAP seule, RPM ± MAP, prééclampsie, hématome rétro-placentaire (HRP), hypotrophie à la naissance sans prééclampsie, placenta prævia), âge gestationnel (AG) à la rupture des membranes (en SA), hospitalisation pendant la grossesse (au moins une).
- Les caractéristiques de l'accouchement : date et terme d'accouchement, mode d'entrée en travail (en 3 classes : spontané, déclenchement, césarienne avant travail), type d'anesthésie (en 4 classes : aucune, anesthésie péridurale, rachianesthésie, anesthésie générale), présentation fœtale (en 4 classes : céphalique, siège, transverse, front ou face), type d'accouchement (en 5 classes : spontané, instrumental, césarienne pendant travail, césarienne avant travail programmée, césarienne avant travail en urgence), issue fœtale (en 3 classes : favorable, mort fœtale in utero (MFIU), interruption médicale de grossesse (IMG)), poids fœtal (en grammes, en continu puis en 2 classes $<10^{ème}$ percentile ou $\geq 10^{ème}$ percentile), et pH au cordon.
- Les caractéristiques de la délivrance et du postpartum immédiat : révision utérine (en 2 classes), hémorragie du postpartum (en 2 classes), transfusion lors du peripartum (en 2 classes).
- Les caractéristiques des fibromes : présence de fibromes (en 3 classes : absence, opérés et non opérés). Si présence de fibromes : nombre de fibromes (en 4 classes : 1,2,3 et >3), taille du plus gros (en 4 classes : <30 , de 30 à 50 mm, de 50 à 100mm et >100mm), localisation dans la hauteur de l'utérus (au moins un fundique,

corporéal ou cervico-isthmique), localisation dans l'épaisseur de l'utérus (au moins un sous muqueux, interstitiel, sous séreux), localisation autour de l'utérus (au moins un antérieur, postérieur, latéral). Si antécédent de myomectomie : type d'intervention (hystéroscopie, cœlioscopie, laparotomie).

Les fibromes à composante sous séreuse et interstitielle étaient classés en fibromes interstitiels et les fibromes à composante sous muqueuse et interstitielle étaient classés en fibromes sous muqueux.

Stratégie d'analyse

L'analyse a débuté par une comparaison des caractéristiques de la population par groupe (exposé et non-exposé). Ensuite, afin d'évaluer l'association entre la prématurité et les différentes caractéristiques d'intérêt, une analyse univariée a été réalisée. Cette analyse a permis d'obtenir des odds ratios bruts (ORb) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Une analyse multivariée a été conduite afin d'ajuster sur les facteurs de risques connus et retrouvés grâce à l'analyse univariée ; cette analyse a permis d'obtenir les odds ratios ajustés (ORa) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Ces mêmes analyses ont été conduites avec les critères de jugement secondaires.

Enfin, une analyse univariée a recherché le lien entre le type d'intervention chirurgicale et la prématurité pour les femmes ayant eu une myomectomie et une analyse ajustée sur le critère « antécédent de myomectomie » a permis d'évaluer l'association entre la prématurité et les caractéristiques des fibromes (taille, nombre, localisation).

Au vu du nombre de femmes exposées et non exposées fixé par notre cohorte rétrospective, avec un risque α de 0,05 nous avions une puissance calculée *a posteriori* de 80% pour

détecter un OR de 1,6 lié à la présence actuelle ou antérieure de fibromes, sur le critère de jugement principal.

Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel STATA 13.0.

Résultats

Caractéristiques des femmes

Parmi les 20436 femmes ayant accouché de singletons après 22 SA à la maternité de l'hôpital Cochin-Port Royal entre janvier 2011 et septembre 2015, 317 présentaient ou avaient présenté un ou plusieurs fibromes (156 femmes avec fibromes opérés, 161 femmes avec fibromes non opérés) et 20119 femmes n'en avaient pas présenté. Les caractéristiques des femmes de la cohorte sont présentées par groupe exposé, non exposé ainsi qu'en globalité dans les Tableaux 1 et 1bis.

Les femmes exposées étaient plus âgées (âge moyen 36,1 ans ± 5,0 chez les femmes exposées contre 32,0 ans ± 5,4 chez les femmes non exposées), plus souvent originaires d'Afrique Subsaharienne (44,5% contre 16,3%), et avaient un IMC plus élevé (25,4 kg/m^2 ± 5,4 chez les femmes exposées contre 22,9 kg/m^2 ± 4,6 chez les femmes non exposées). Les antécédents médicaux étaient comparables dans les deux groupes. Le recours à la PMA et les saignements au premier trimestre étaient plus fréquents dans le groupe exposé (respectivement 21,1% contre 6,2% et 13,2% contre 0,6%). Les pathologies médicales pendant la grossesse et les pathologies obstétricales étaient plus importantes dans le groupe des femmes exposées. Les femmes exposées étaient plus souvent hospitalisées pendant la grossesse et les issues néonatales étaient globalement plus défavorables. On note un nombre de présentation du siège plus important (12,6% contre 5,2%) et un pH au cordon à la naissance inférieur dans le groupe exposé (7,1 ± 0,8 contre 7,3 ± 0,1).

Les caractéristiques des femmes exposées sont présentées dans le Tableau 2 par groupe opéré et non opéré et dans les Tableaux 2bis et 2ter qui rapportent les caractéristiques des interventions chirurgicales et des fibromes.

Tableau 1. Caractéristiques générales et de la grossesse par groupe exposé et non exposé.

Caractéristiques générales et de la grossesse	Exposées n=317		Non exposées n=20119		Total n=20436	
	n	%	n	%	n	%
Age (années, moy. ± SD)	36,1	± 5,0	32,0	± 5,4	32,1	± 5,5
Origine géographique						
France	80	25,2	9532	48,3	9612	47,0
Europe	22	6,9	1403	7,1	1425	7,0
Afrique du Nord	32	10,1	2652	13,4	2684	13,1
Afrique Subsaharienne	141	44,5	3224	16,3	3365	16,5
Asie	14	4,4	911	4,6	925	4,5
DOM TOM	16	5,0	694	3,5	710	3,5
Amérique	3	1,0	279	1,4	282	1,4
Autres origines géographiques	8	2,5	1029	5,2	1037	5,1
IMC[1] (kg/m^2, moy. ± SD)	25,4	± 5,4	22,9	± 4,6	22,9	± 4,7
Antécédent médicaux						
Diabète	5	1,6	334	1,7	339	1,7
HTA[2]	8	2,5	270	1,3	278	1,4
Primigestité	211	66,7	23	0,1	234	1,1
Parité						
Primipare	107	33,8	7674	38,1	7781	38,1
Multipare sans antécédent de césarienne	170	53,6	10618	52,8	10788	52,8
Multipare avec antécédent de césarienne	40	12,6	1827	9,1	1867	9,1
Recours à la PMA[3]	67	21,1	1255	6,2	1322	6,5
Saignement au premier trimestre	42	13,2	117	0,6	159	0,8
Pathologie médicale pendant la grossesse						
HTA[2] gravidique	22	6,9	304	1,5	326	1,6
Diabète gestationnel	54	17,0	1520	7,6	1574	7,7
Autres pathologies*	3	0,9	5195	25,8	5198	25,4
Pathologies obstétricales pendant la grossesse						
MAP[4] seule	26	8,2	728	3,6	754	3,7
RPM[5] ± MAP[4]	19	6,0	982	4,9	1001	4,9
Prééclampsie	21	6,6	733	3,6	754	3,7
Hématome retro-placentaire	1	0,3	16	0,1	17	0,1
Placenta prævia	18	5,7	192	0,9	210	1,0
Age gestationnel à la rupture (SA[6], moy. ± SD)	36,3	± 3,6	36,8	± 9,2	36,7	± 9,1
≥1 hospitalisation pendant la grossesse	132	41,6	6266	31,1	6398	31,3

moy. ± SD : moyenne ± déviation standard
* Pathologies non précisées dans les dossiers informatisés

[1]*IMC : Indice de Masse Corporelle en kg/m^2*
[2]*HTA : Hypertension Artérielle*
[3]*PMA : Procréation Médicale Assistée*
[4]*MAP : Menace d'Accouchement Prématuré*
[5]*RPM : Rupture Prématurée des Membranes*

Tableau 1bis. Caractéristiques de l'accouchement et issues fœtales par groupe exposé et non exposé, n=20436

Caractéristiques de l'accouchement et issues fœtales	Exposées n=317		Non exposées n=20119		Total n=20436	
	n	%	n	%	n	%
Mode d'entrée en travail						
Spontané	144	45,4	13441	66,8	13585	66,5
Déclenchement	48	15,1	4189	20,8	4237	20,7
Césarienne avant travail	125	39,4	2401	11,9	2526	12,4
Type d'anesthésie						
Sans	20	6,3	1291	6,4	1311	6,4
Anesthésie péridurale	170	53,6	15887	79,0	16057	78,6
Rachianesthésie	120	37,8	2475	12,3	2598	12,7
Anesthésie générale	7	2,2	399	2,0	406	2,0
Présentation						
Céphalique	264	83,3	18776	93,3	19040	93,2
Siège	40	12,6	1056	5,2	1096	5,4
Transverse	13	4,1	110	0,6	123	0,6
Front/face	0	0,0	37	0,2	37	0,3
Prématurité<37 SA[6]	50	15,8	2103	10,4	2153	10,5
Prématurité<34 SA[6]	37	11,7	1188	5,9	1225	6,0
Type d'accouchement						
Spontané	125	39,4	13190	65,6	13315	65,1
Instrumental	19	6,0	1980	9,8	1999	9,8
Césarienne pendant travail	47	14,8	2535	12,6	2582	12,6
Césarienne programmée	74	23,3	1338	6,6	1412	6,9
Césarienne avant travail en urgence	52	16,4	1068	5,3	1120	5,5
Issue fœtale						
Vivant	310	97,8	19831	98,6	20141	98,6
MFIU[7]	4	1,2	94	0,5	98	0,5
IMG[8]>22SA	3	1,0	186	0,9	189	0,9
Poids fœtal (g, moy. ± SD)	3038,8	± 842,7	3183,2	± 709,7	3180,9	± 712,2
pH au cordon (moy. ± SD)	7,1	± 0,8	7,3	± 0,1	7,3	± 0,2
Révision utérine	65	20,5	3325	16,5	3390	16,6
HPP[9]	53	16,7	1115	5,5	1168	5,7
Transfusion peripartum	25	7,9	104	0,5	129	0,6

moy. ± SD : moyenne ± déviation standard

[6]*SA : Semaine d'Aménorrhée*
[7]*MFIU : Mort Fœtal In Utero*
[8]*IMG : Interruption Médicale de Grossesse*
[9]*HPP : Hémorragie du Post-Partum*

Tableau 2. Caractéristiques générales et de la grossesse par groupe opéré et non opéré chez les femmes exposées, n=317

Caractéristiques générales et de la grossesse	Fibromes opérés n=156		Fibromes non opérés n=161		Total n=317	
			n	%	n	%
Age (années, moy. ± SD)	36,8	± 4,9	35,4	± 5,1	36,1	± 5,0
Origine géographique						
France	35	22,4	45	28,0	80	25,2
Europe	12	7,7	10	6,2	22	6,9
Afrique du Nord	14	9,0	18	11,2	32	10,1
Afrique Subsaharienne	78	50,0	63	39,1	141	44,5
Asie	7	4,5	7	4,3	14	4,4
DOM TOM	5	3,2	11	6,8	16	5,0
Amérique	2	1,3	1	0,6	3	0,9
Autres origines géographiques	2	1,3	6	3,7	8	2,5
IMC[1] (kg/m^2, moy. ± SD)	25,5	± 5,4	25,4	± 5,4	25,4	± 5,4
Antécédent médicaux						
Diabète	5	3,2	0	0	5	1,6
HTA[2]	6	3,9	2	1,3	8	2,5
Primigestité	110	70,5	100	62,1	210	66,2
Primiparité	65	41,7	41	25,5	106	33,4
Antécédent de césarienne	31	19,9	16	9,9	47	14,8
Recours à la PMA[3]	47	30,1	20	12,4	67	21,1
Saignement au premier trimestre	21	13,5	21	13,0	42	13,2
Pathologie médicale pendant la grossesse						
HTA[2] gravidique	12	7,7	10	6,2	22	6,9
Diabète gestationnel	28	17,9	26	16,1	54	17,0
Autres pathologies*	2	1,3	1	0,6	3	0,9
Pathologie obstétricale pendant la grossesse						
MAP[4] seule	13	8,3	13	8,1	26	8,2
RPM[5] ± MAP[4]	9	5,8	10	6,2	19	6,0
Prééclampsie	11	7,1	10	6,2	21	6,6
Placenta prævia	12	7,7	6	3,7	18	5,7
Age gestationnel à la rupture (SA[6], moy. ± SD)	36,0	± 3,4	36,8	± 5,1	36,4	± 4,3
≥1 hospitalisation pendant la grossesse	69	44,2	63	39,1	132	41,6

moy. ± SD : moyenne ± déviation standard
* Pathologies non précisées dans les dossiers informatisés

[1]*IMC : Indice de Masse Corporelle en kg/m^2*
[2]*HTA : Hypertension Artérielle*
[3]*PMA : Procréation Médicale Assistée*
[4]*MAP : Menace d'Accouchement Prématuré*
[5]*RPM : Rupture Prématurée des Membranes*

Suite Tableau 2. Caractéristiques des femmes présentant des fibromes

Caractéristiques de l'accouchement et issues fœtales	Fibromes opérés n=156		Fibromes non opérés n=161		Total n=317	
	n	%	n	%	n	%
Mode d'entrée en travail						
Spontané	58	37,2	86	53,4	144	45,4
Déclenchement	12	7,7	36	22,4	48	15,1
Césarienne avant travail	86	55,1	39	24,2	125	39,4
Prématurité<37SA[6]	26	16,7	24	14,9	50	15,8
Prématurité<34SA[6]	20	12,8	17	10,6	37	11,7
Type d'accouchement						
Spontané	52	33,3	73	45,3	125	39,4
Instrumental	5	3,2	14	8,7	19	6,0
Césarienne pendant travail	12	7,7	35	21,7	47	14,8
Césarienne programmée	57	36,5	17	10,6	74	23,3
Césarienne avant travail en urgence	30	19,2	22	13,7	52	16,4
Issue fœtale						
MFIU[7]	1	0,6	3	1,9	4	1,3
IMG[8]>22SA	0	0	3	1,9	3	0,9
Poids fœtal (moy. ± SD)	3076,5	± 808,1	3002,2	± 875,8	3038,8	± 842,7
Révision utérine	35	22,4	30	18,6	65	20,6
HPP[9]	29	18,6	17	10,6	53	16,7
Transfusion	13	8,3	12	7,5	25	7,9

moy. ± SD : moyenne ± déviation standard

[6]*SA : Semaine d'Aménorrhée*
[7]*MFIU : Mort Fœtal In Utero*
[8]*IMG : Interruption Médicale de Grossesse*
[9]*HPP : Hémorragie du Post-Partum*

Tableau 2bis. Caractéristiques des myomectomies, n=156

Caractéristiques des myomectomies	n	%
Type d'intervention		
Hystéroscopie	20	12,8
Cœlioscopie	22	14,1
Laparotomie	111	71,1
Voie basse	3	1,9
Nombre d'incision		
1	15	9,6
2	11	7,0
3	78	50,0
>3	52	33,3
Délais chirurgie-début de grossesse (année, moy. ± SD)	3,8	± 3,0
Effraction de la cavité utérine	45	29,0
Présence de fibromes résiduels	39	25,0

moy. ± SD : moyenne ± déviation standard

Tableau 2ter. Caractéristiques des fibromes opérés et non opérés, n=317

Caractéristiques des fibromes	Fibromes opérés n=156		Fibromes non opérés n=161		Total n=317	
	n	%	n	%	n	%
Nombre de fibromes (opérés ou présents lors de la grossesse)						
1	60	38,5	87	54,0	147	46,4
2	12	7,7	26	16,1	38	12,0
3	11	7,0	20	20	31	9,8
≥3	54	34,6	25	15,5	79	24,9
Localisation dans la hauteur de l'utérus (au moins un)						
Fundique	81	51,9	58	36,0	139	43,9
Corporéal	68	43,6	80	49,7	148	46,7
Cervico-isthmique	33	21,1	60	37,3	93	29,3
Localisation dans l'épaisseur de l'utérus (au moins un)						
Sous séreux	53	34,0	51	31,7	104	32,8
Interstitiel	95	60,9	117	72,7	212	66,9
Sous muqueux	29	18,6	13	8,1	42	13,2
Localisation autour de l'utérus (au moins un)						
Antérieur	91	58,3	33	20,5	124	39,1
Postérieur	64	41,0	33	20,5	97	30,6
Latéral	16	10,3	32	19,9	48	15,1
Taille du plus gros fibrome						
<30 mm	12	7,7	15	9,3	27	8,5
[30-50[	12	7,7	37	23,0	49	15,5
[50-100[	58	37,2	85	52,8	143	45,1
≥ 100 mm	36	23,1	15	9,3	51	16,1
Association à l'endométriose	10	6,4	5	3,1	15	4,7

Analyse univariée

Le Tableau 3. rapporte les résultats de l'analyse univariée comparant les caractéristiques des femmes ayant eu un accouchement prématuré à celles des femmes ayant eu un accouchement après 37 SA. On observe que les facteurs suivants étaient significativement associés au risque d'accouchement prématuré: l'âge <18 ans et >35 ans (p<0,001, par rapport à un âge entre 18 et 35 ans), l'origine géographique africaine (p<0,001), l'IMC >25 kg/m^2 (p<0,001, par rapport à un IMC entre 18 et 25 kg/m^2), le diabète préexistant (p<0,001), l'hypertension artérielle préexistante (p<0,001), la présence d'un ou plusieurs fibromes opérés ou non opérés (respectivement par rapport à l'absence de fibrome, ORb=1,5 IC95%[1,0-2,3], et ORb=1,7 IC95%[1,1-2,6]), la primiparité et la multiparité avec antécédent de césarienne (p=0,003, par rapport à la multiparité sans antécédent de césarienne), le recours à la PMA (p<0,001), le saignement au premier trimestre (p<0,001), l'HTA gravidique (p<0,001), et les autres pathologies médicales pendant la grossesse (p<0,001).

Tableau 3. Association entre la prématurité (<37 SA) et les caractéristiques des femmes - Analyse univariée, n=20436

Caractéristiques des femmes	ORb	IC95%	p
Age en années			<0,001
<18	1,5	[1,3-1,8]	
[18-35[	Réf.		
[35-40[	1,1	[1,0-1,2]	
>40	1,6	[1,1-2,6]	
Origine géographique africaine	1,6	[1,4-1,8]	<0,001
IMC[1] en kg/m^2			<0,001
<18	1,1	[0,9-1,4]	
]18-25]	Réf.		
]25-30]	1,5	[1,4-1,7]	
]30-35]	1,8	[1,5-2,2]	
>35	2,4	[2,0-2,8]	
Pathologie médicale préexistante			
Diabète préexistant	2,0	[1,5-2,6]	<0,001
HTA[2]	4,8	[3,7-6,1]	<0,001
Présence de fibromes			0,009
Aucun	Réf.		
Opérés	1,5	[1,0-2,3]	
Non opérés	1,7	[1,1-2,6]	
Parité			0,003
Primipare	1,1	[1,0-1,2]	
Multipare sans antécédent de césarienne	Réf.		
Multipare avec antécédent de césarienne	1,3	[1,1-1,5]	
Recours à la PMA[3]	1,7	[1,4-1,9]	<0,001
Saignement au premier trimestre	4,4	[3,2-6,2]	<0,001
Pathologies médicales pendant la grossesse			
HTA[2] gravidique	2,5	[1,9-3,3]	<0,001
Diabète gestationnel	0,9	[0,7-1,1]	0,18
Autres pathologies *	10,3	[12,8-11,3]	<0,001

***** Pathologies non précisées dans les dossiers informatisés

[1]*IMC : Indice de Masse Corporelle en kg/m^2*
[2]*HTA : Hypertension Artérielle*
[3]*PMA : Procréation Médicale Assistée*

Analyse multivariée

Critère de jugement principal

L'analyse multivariée a finalement porté sur 20435 femmes, 1 femme ayant des données manquantes sur les variables d'intérêt (317 femmes avec fibromes et 20118 non exposées).

Les résultats du modèle multivarié sont présentés dans le Tableau 4. Après ajustement, certaines caractéristiques présentaient une association persistante avec la prématurité : l'âge <18ans (ORa=1,3 IC95%[1,1-1,6], par rapport à la catégorie de référence : âge entre 18 et 35ans), l'origine géographique africaine (ORa=1,2 IC95%[1,1-1,4]), l'IMC > 25 kg/m^2 (respectivement pour un IMC entre 25 et 30, entre 30 et 35, et >35 kg/m2, par rapport à un IMC entre 18 et 25 kg/m^2, ORa=1,3 IC95%[1,2-1,5], ORa=1,4 IC95%[1,2-1,7], et ORa=1,9 IC95%[1,6-2,3]), la présence de diabète préexistant (ORa=2,2 IC95%[1,6-3,0]), la présence d'HTA préexistante (ORa=2,5 IC95%[1,9-3,3]), la présence de fibromes qu'ils aient été opérés ou non (respectivement par rapport à l'absence de fibrome, ORa=2,9 IC95%[1,8-4,6] et ORa=3,2 IC95%[2,0-5,1]), le recours à la PMA (ORa=1,5 IC95%[1,2-1,8]), le saignement au premier trimestre (ORa=1,8 IC95%[1,2-2,5]), l'HTA gravidique (ORa= 6,1 IC95%[4,5-8,2]), le diabète gestationnel (ORa=2,7 IC95% [2,1-3,3]) et la présence d'autres pathologies médicales pendant la grossesse (ORa=14,3 IC95% [12,7-16,1]).

Tableau 4. Association entre la prématurité (<37 SA) et les caractéristiques des femmes - Analyse multivariée, n=20435**

Caractéristiques des femmes	ORa	IC95%	p
Age en années			
<18	1,3	[1,1-1,6]	0,001
[18-35[	Réf		
[35-40[	1,0	[0,9-1,2]	
>40	1,1	[0,7-1,9]	
Origine géographique africaine	1,2	[1,1-1,4]	0,002
IMC[1] en kg/m^2			<0,001
<18	1,1	[0,9-1,4]	
]18-25]	Réf		
]25-30]	1,3	[1,2-1,5]	
]30-35]	1,4	[1,2-1,7]	
>35	1,9	[1,6-2,3]	
Pathologie médicale préexistante			
Diabète préexistant	2,2	[1,6-3,0]	<0,001
HTA[2]	2,5	[1,9-3,3]	<0,001
Présence de fibromes			<0,001
Aucun	Réf		
Opérés	2,9	[1,8-4,6]	
Non opérés	3,2	[2,0-5,1]	
Parité			0,4
Primipare	1,0	[0,9-1,1]	
Multipare sans antécédent de césarienne	Réf		
Multipare avec antécédent de césarienne	0.9	[0,8-1,1]	
Recours à la PMA[3]	1,5	[1,2-1,8]	<0,001
Saignement au premier trimestre	1,8	[1,2-2,5]	0,002
Pathologies médicales pendant la grossesse			
HTA[2] gravidique	6,1	[4,5-8,2]	<0,001
Diabète gestationnel	2,7	[2,1-3,3]	<0,001
Autres pathologies *	14,3	[12,7-16,1]	<0,001

* Pathologies non précisées dans les dossiers informatisés
** Modèle ajusté sur toutes les variables du tableau

[1]*IMC : Indice de Masse Corporelle en kg/m^2*
[2]*HTA : Hypertension Artérielle*
[3]*PMA : Procréation Médicale Assistée*

Critères de jugement secondaires

Les associations entre la présence de fibromes et les critères de jugement secondaires retrouvées par analyse multivariée sont présentées dans le Tableau 5. L'association était significative pour la prématurité modérée à sévère (accouchement avant 34SA) ORa=5,2 IC95%[3,0-9,0] pour les fibromes opérés et ORa=5,2 IC95% [3,0-9,2] pour les fibromes non opérés, ainsi que pour la prématurité induite <37 SA, ORa=3,4 IC95%[1,9-6,1] pour les fibromes opérés et ORa=4,4 IC95%[2,5-7,8] pour les fibromes non opérés. Seul les fibromes opérés étaient associés à la prématurité spontanée <37 SA, ORa=2,1 IC95%[1,0-4,2].

La survenue d'une MAP ou d'une RPM ainsi que la survenue d'une pathologie hypertensive (HTA gravidique ou prééclampsie) étaient fortement associées à la présence de fibrome (p<0,001). L'hypotrophie à la naissance était associée à la présence actuelle de fibromes mais pas à l'antécédent de myomectomie.

Une forte association entre la présence actuelle ou antérieure de fibromes, et l'accouchement par césarienne ainsi que la survenue d'une hémorragie du postpartum était aussi retrouvée (p<0,001 pour les deux associations).

Le Tableau 6. rapporte l'association entre la prématurité et les caractéristiques des fibromes ainsi qu'avec le type de chirurgie chez les femmes concernées. Aucune association n'était retrouvée entre les caractéristiques des fibromes et la prématurité après ajustement sur la variable antécédent de myomectomie. L'antécédent de myomectomie par laparotomie était significativement moins associé au risque de prématurité (ORb=0,2 IC95%[0,1-0,7]) que celui par hystéroscopie, alors que seule une tendance à la réduction était observée pour l'antécédent de myomectomie par cœlioscopie (ORb=0,2 IC95%[0,5-1,1]).

Tableau 5. Association entre les critères de jugement secondaires et la présence de fibromes - Analyse multivariée*, n=20435

	Fibromes opérés n=156		Fibromes non opérés n=161		
	ORa	IC95%	ORa	IC95%	p
Prématurité modérée à sévère[1]	5,2	[3,0-9,0]	5,2	[3,0-9,2]	<0,001
Prématurité spontanée <37 SA	2,1	[1,1-4,2]	1,8	[0,8-3,9]	0,05
Prématurité induite <37 SA	3,4	[1,9-6,1]	4,4	[2,5-7,8]	<0,001
Prématurité spontanée <34 SA	3,6	[1,6-8,1]	4,1	[1,8-9,1]	<0,001
Prématurité induite <34 SA	4,8	[2,5-9,5]	5,9	[3,1-11,4]	<0,001
Survenue d'une MAP[2] ou d'une RPM[3] <37 SA	19,0	[10,7-33,9]	21,5	[12,1-38,3]	<0,001
Survenue d'une MAP[2] ou d'une RPM[3] <34 SA	9,7	[4,4-21,4]	10,3	[4,5-23,3]	<0,001
Survenue d'une pathologie hypertensive[4]**	3,3	[2,0-5,6]	3,1	[1,8-5,4]	<0,001
Hypotrophie à la naissance	1,0	[0,6-1,8]	2,0	[1,3-3,1]	0,01
Présence d'un placenta prævia	32,2	[14,8-70,1]	16,9	[6,5-43,6]	<0,001
Survenue d'une hémorragie du postpartum	3,7	[2,4-5,6]	2,4	[1,5-3,8]	<0,001
Accouchement par césarienne	3,9	[2,7-5,6]	2,1	[1,5-3,0]	<0,001

SA : semaines d'aménorrhée

* *Référence= femmes sans fibrome*
Modèle ajusté sur l'âge, l'origine géographique, l'IMC, les pathologies médicales préexistante (diabète, HTA), la parité, le recours à la PMA, le saignement au premier trimestre, les pathologies médicales pendant la grossesse (HTA gravidique, diabète gestationnel, autres pathologies).

*** Le modèle pour ce critère de jugement était ajusté sur tous les paramètres sus-cités sauf l'hypertension artérielle avant et pendant la grossesse*

[1] *Accouchement entre 22 SA et 33 SA+6 jours*
[2] *Menace d'Accouchement Prématuré*
[3] *Rupture Prématurée des Membranes*
[4] *Hypertension artérielle gravidique ou prééclampsie*

Tableau 6. Association entre la prématurité (<37 SA) et les caractéristiques des fibromes et de la chirurgie.

Caractéristiques des fibromes et type d'intervention	ORa*	IC95%	p
Taille du plus grand (cm), n=190			0,5
<30	Réf.		
[30-50[	0,7	[0,2-3,3]	
[50-100]	0,7	[0,2-2,9]	
>100	1,8	[0,3-9,0]	
Nombre de fibromes, n=302			0,9
1	Réf.		
2	1,1	[0,4-3,0]	
3	1,4	[0,5-3,9]	
>3	0,9	[0,4-2,1]	
Localisation, n=314			0,8
Sous séreux	Réf.		
Interstitiel	0,8	[0,3-2,4]	
Sous muqueux	1,1	[0,3-3,2]	
Type de chirurgie, n=156			0,02
Hystéroscopie	Réf.		
Cœlioscopie	0,2**	[0,5-1,1]	
Laparotomie	0,2**	[0,1-0,7]	

* Ajusté sur la variable antécédent de myomectomie
** OR brut (analyse univariée)

Discussion

Notre analyse montre que dans notre cohorte la présence de fibromes est un facteur de risque indépendant d'accouchement prématuré avant 37 SA, que les fibromes aient été opérés ou non. La présence de fibromes est aussi associée dans cette étude, à un risque augmenté de prématurité modérée à sévère, de prématurité spontanée et induite, de MAP et/ou de RPM, de la survenue d'une pathologie hypertensive pendant la grossesse (HTA gravidique et/ou prééclampsie), de placenta prævia, d'hémorragie du postpartum et de césarienne.

Forces et limites

Notre analyse a été réalisée sur une large cohorte issue d'une maternité de niveau III sur une période restreinte et récente, pendant laquelle les pratiques obstétricales ont peu changées. Plus de 30% des femmes opérées l'avaient été dans le même hôpital, et un compte rendu détaillé chirurgical et échographique était obtenu pour plus de 80% des femmes. Les informations concernant les femmes exposées étaient recueillies sur dossier papier permettant d'obtenir des données exhaustives sur les fibromes et les interventions chirurgicales. Les informations concernant les femmes non exposées étaient issues de dossiers informatisés, permettant l'obtention d'une information complète puisqu'une femme seulement avait des données manquantes sur une des variables d'intérêt.

Seulement trois cohortes d'effectif comparable au nôtre, et s'intéressant à l'association entre la présence de fibromes et les issues de grossesses sont retrouvées dans la littérature (43,52,55). Aucune d'elles n'a évalué l'association entre l'antécédent de myomectomie et les issues défavorables de grossesse. La prise en compte des fibromes présents lors de la grossesse actuelle, et de ceux antérieurs à la grossesse (retirés par une intervention chirurgicale) fait l'originalité de notre étude. Nous avons en effet, émis l'hypothèse que les

répercussions obstétricales liées aux fibromes ne seraient pas seulement dues à des contraintes mécaniques résultant de la présence actuelle de fibromes. D'autres mécanismes, tel un déséquilibre hormonal ou un processus inflammatoire, persistant après la myomectomie pourraient aussi expliquer ces répercussions. Afin de s'assurer de la possibilité d'une comparaison de nos résultats à ceux de la littérature, nous avons créé une variable « présence de fibromes» en 3 classes. Cette méthode nous a aussi permis indirectement d'évaluer notre hypothèse principale en montrant que les OR des 2 classes (fibromes opérés et non opérés) allaient dans le même sens.

Une autre force de notre étude est liée à notre stratégie d'analyse qui comprenait une analyse multivariée avec ajustement sur les facteurs de risque connus de prématurité (56) et ceux retrouvés par l'analyse univariée. Ceci nous a permis de montrer l'indépendance des facteurs de risque mis en évidence. De plus, les analyses secondaires ont permis de montrer que la présence actuelle ou antérieure de fibromes est associée à plusieurs issues obstétricales indésirables, mais aussi que la prématurité n'est pas liée aux caractéristiques des fibromes (taille, nombre, localisation).

Une des limites de notre étude est liée à son caractère rétrospectif qui ne permet pas de s'assurer du bon classement de toutes les femmes présentant des fibromes dans le groupe exposé. Les dossiers de femmes avec cette pathologie ont été identifiés grâce à l'information « fibromes », « myomectomie » ou « antécédent gynécologique chirurgicaux » relevée sur le dossier obstétrical informatisé et il est en effet possible que cette information soit omise dans une partie des dossiers, entraînant un biais de classement. Le fichier de femmes enceintes a néanmoins été croisé avec le fichier des femmes suivies en gynécologie pour fibromes ou ayant eu une myomectomie ce qui a permis de réduire cette part. De plus, si ce biais de

classement existe, il entraîne une sous-estimation de l'association avec la prématurité ne nous empêchant pas de conclure sur l'association mise en évidence.

Certaines informations détaillées, notamment les pathologies d'ordre médical pendant la grossesse, n'ont en revanche pas pu être recueillies du fait de l'utilisation de dossiers informatisés. Sachant que les pathologies ayant un effet sur le déroulement et la prise en charge de la grossesse sont le plus souvent bien détaillées sur le dossier informatisé, nous aurions pu considérer que les femmes concernées n'avaient pas de pathologie notable. Au vu du nombre de femmes concernées soit par l'absence de l'information « aucune pathologie » soit par la présence de l'information « autre pathologie » dans le dossier informatisé, nous avons préféré créer une catégorie supplémentaire pour cette variable que nous ne pouvons exploiter. Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant ces femmes (n=5198), les résultats de cette dernière sont similaires à l'analyse principale en ce qui concerne la présence de fibrome et l'antécédent de myomectomie (Annexe 1.).

Discussion des résultats et comparaison à la littérature

L'association entre la présence actuelle ou antérieure de fibromes et la prématurité était forte et indépendante qu'il s'agisse de prématurité <37 SA ou <34 SA (respectivement ORa=2,9 et ORa=5,2 pour les fibromes opérés, p<0,001 et ORa=3,2 et 5,2 pour les fibromes non opérés, p<0,001). Cette association est retrouvée de manière constante dans la littérature lorsque les fibromes sont présents pendant la grossesse (7,13,30,43,45,46,52,57,58). Il n'existe en revanche pas d'étude s'étant intéressée spécifiquement au risque de prématurité après myomectomie quelle que soit la voie d'abord chirurgical. Les seules études existantes traitent de l'augmentation de la fréquence des ruptures utérines (59) ou comparent les issues obstétricales après différentes techniques de myomectomie (60).

Les mécanismes proposés pour expliquer l'association entre la présence de fibromes et la prématurité sont le plus souvent d'ordre mécanique. La perte de la capacité de distension utérine liée à la présence de fibromes entraîne des contractions utérines et par ce biais des modifications cervicales. Une autre explication possible est l'existence de processus inflammatoires tel la nécrobiose de fibrome (13,20) dont les conséquences finales sont similaires. Il est probable que l'effet mécanique et/ou inflammatoire soit en partie responsable de la prématurité. Néanmoins, en utilisant la variable « présence de fibromes » en 3 classes, on observe que les femmes sont à risque d'accouchement prématuré avec un risque comparable que les fibromes aient été opérés ou non (respectivement ORa=2,9 et ORa=3,2 ; p<0,001) ; Ceci porte à croire qu'il existe d'autres mécanismes conduisant à une prématurité.

Contrairement à la prématurité induite, la prématurité spontanée <37 SA n'était associée significativement qu'à l'antécédent de myomectomie (ORa=2,1 ; p=0,05), alors que la prématurité spontanée <34 SA était associée aussi bien à la présence de fibromes qu'à l'antécédent de myomectomie (respectivement ORa=4,1 et ORa=3,6 ; p<0,001). On observe néanmoins une tendance à l'augmentation de la prématurité spontanée <37 SA lorsque les myomes sont présents (ORa= 1,8 IC95%[0,8-3,0]). Il est possible que notre étude manque de puissance pour retrouver cette association, les calculs de puissance ayant été fait a posteriori et seulement pour la prématurité globale.

Les autres analyses sur les critères de jugement secondaires permettent aussi d'observer une association forte entre la MAP et/ou la RPM (<37 SA et <34 SA) et la présence de fibromes, qui était jusque-là une association controversée dans la littérature. Certaines études rétrospectives (21,30,44) retrouvent une association entre la présence de fibromes et la RPM ou la MAP alors que d'autres ne retrouvent aucune association ni avec l'une ni avec l'autre (7,43,52). Dans notre étude nous avons décidé de créer une variable unique MAP et/ou RPM

car les conséquences de ces deux pathologies sont les mêmes, à savoir un risque majoré d'accouchement prématuré.

Les perturbations de la placentation font aussi l'objet d'un intérêt particulier lorsque l'on étudie les utérus myomateux. En plus des perturbations biochimiques locales, une masse bombant dans la cavité sur l'endomètre et le sous endomètre pourrait avoir un impact négatif sur la migration trophoblastique dans les premières étapes de la placentation et *in fine* perturber le développement normal du placenta et favoriser la survenue de pathologies d'origine placentaire telles que l'HTA gravidique, la préeclampsie, ou encore le placenta prævia. On observe dans notre étude que la présence actuelle ou antérieure de fibromes est un facteur de risque indépendant de pathologie hypertensive lors de la grossesse, et de placenta prævia ($p<0,001$). On retrouve largement ces résultats dans la littérature (7,43,52) lorsqu'est étudié l'impact sur la grossesse de la présence de fibromes. Pour expliquer ces résultats, une origine mécanique ou inflammatoire est évoquée par les auteurs. Ces mécanismes ne permettent pas d'expliquer une association entre la prématurité et l'antécédent de myomectomie ce qui suggère des troubles intrinsèques du myomètre.

Une autre conséquence des perturbations de la placentation liée aux fibromes est le RCIU ou l'hypotrophie à la naissance. Une étude a retrouvé une réduction significative du poids fœtal en cas d'utérus fibromateux après ajustement sur l'hypertension artérielle gravidique (58). On peut s'interroger sur la significativité clinique de cette diminution du poids fœtal qui correspondait à une différence entre les deux groupes de 14,7g ($p= 0,02$). D'autres études retrouvent aussi une augmentation du nombre de nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou de RCIU chez les femmes porteuses de fibromes, mais les facteurs de confusion tels l'HTA gravidique ou l'âge gestationnel à la naissance n'étaient pas pris en compte dans les analyses (7,21,44,46) ; ce qui ne permet pas d'évaluer le rôle indépendant de

la présence de fibromes. Les études prenant en compte ces facteurs de risques montraient que la présence de fibromes n'augmentait pas le risque de RCIU ou d'hypotrophie non liés aux pathologies hypertensives (7,43). Notre étude retrouve pourtant une association entre la présence de fibromes pendant la grossesse et l'hypotrophie à la naissance après ajustement sur les facteurs de confusion, avec un ORa=2,0 IC95%[1,3-3,1] alors qu'elle n'en retrouve pas avec l'antécédent de myomectomie. L'hypothèse mécanique peut permettre d'expliquer l'association entre l'hypotrophie à la naissance et la présence de fibromes. On peut, en effet, faire le parallèle avec l'association connue entre les malformations utérines et les RCIU (61). Un autre élément à prendre en compte est l'architecture vasculaire des fibromes qui réduirait potentiellement le débit utéro-placentaire en réalisant un vol vasculaire. Ceci expliquerait que l'on retrouve seulement l'association entre l'hypotrophie et la présence actuelle de fibromes.

Il est nécessaire de formuler des hypothèses permettant d'expliquer l'association entre l'antécédent de myomectomie et le risque de prématurité.

Une première hypothèse serait qu'en dépit d'une exérèse des fibromes les plus visibles ou les plus gênants, la persistance dans le myomètre de fibromes plus petits participerait à l'entretien de processus inflammatoires et mécaniques (par troubles de la distension utérine), pouvant expliquer l'augmentation des issues défavorables. Dans notre étude, on retrouve chez 25% des femmes aux antécédents de myomectomie, la présence de fibromes visualisés lors des échographies de grossesse. Les femmes opérées par laparotomie étaient moins à risque de prématurité que les femmes opérées par hystéroscopie (ORa=0,2, p=0,02), ce qui renforce cette hypothèse. Même si les femmes opérées par laparotomie correspondent aux cas les plus sévères, il est en effet probable que le traitement ait été plus complet par cette voie, l'hystéroscopie ne permettant de traiter que les myomes sous muqueux.

Une seconde hypothèse serait que la présence de fibromes et l'antécédent de myomectomie soient deux entités distinctes menant aux mêmes conséquences par des mécanismes communs. On pourrait supposer que les utérus cicatriciels d'origine gynécologique (après myomectomie) perdent leur capacité de distension du fait d'une cicatrice utérine fibreuse. Si tel était le cas on pourrait retrouver une augmentation de la prématurité chez les femmes ayant un antécédent de césarienne, même si celle-ci ne touche pas la même zone utérine. Cette association n'est pas mise en évidence dans notre étude (ORa=0,9 IC95%[0,8-1,1]), ni dans la littérature. Une autre explication serait que la sur-distension utérine n'est pas un processus réversible. La capacité d'élongation des fibres musculaires myométriales serait perdue après un épisode de sur-distension utérine ayant lieu avant la myomectomie. Des études supplémentaires sur les capacités de distension du myomètre seraient nécessaires afin d'approfondir cette hypothèse (62).

La dernière hypothèse est d'ordre biochimique. Parmi les facteurs favorisant le développement des fibromes, on retrouve l'influence hormonale de l'œstrogène et de la progestérone, ainsi que des facteurs de croissance (EGF, IGF, PDGF) et d'inflammation (10–15). Le rôle de l'inflammation médiée par les cytokines pro-inflammatoires serait central dans le travail prématuré (63–66) ; Or ces cytokines qui sont présentes à hautes concentrations dans les fibromes (13–15) sont activées par des hormones stéroïdiennes comme l'œstrogène et la progestérone (13,29). Si les femmes aux antécédents de myomectomie présentent toujours des taux hormonaux et une concentration utérine de cytokines pro-inflammatoires élevés, ce mécanisme pourrait expliquer la prématurité dans ce groupe.

Tous les mécanismes proposés sont plausibles mais ne permettent pas d'expliquer toutes les causes de prématurité lorsqu'ils sont pris séparément. Au vu des associations retrouvées entre la présence de fibromes et les différents critères de jugement secondaires, il est probable que différents mécanismes participent conjointement à l'augmentation du risque de prématurité

globale. Notre étude ne permet pas néanmoins, d'établir de manière robuste un lien de causalité entre la présence de fibromes et la prématurité, ni de formuler une explication certaine quant aux mécanismes amenant aux issues obstétricales défavorables.

Conclusion

Notre travail a permis de montrer que la présence de fibromes est associée au risque d'accouchement prématuré mais aussi à d'autres issues obstétricales défavorables, que les fibromes aient été opérés ou non. La présence de fibromes pendant la grossesse et l'antécédent de myomectomie sont aussi associés aux risques de prématurité spontanée et induite, de rupture prématurée des membranes et/ou de menace d'accouchement prématuré, de pathologie hypertensive gravidique, de placenta prævia, d'hémorragie du postpartum et de césarienne. Ces informations apportent des pistes de réflexion intéressantes sur les mécanismes physiopathologiques entraînant ces effets délétères qui n'ont pas pu être étudiés dans ce travail et restent encore à éclaircir.

Bibliographie

1. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. J Reprod Med. 1996 Jul;41(7):483–90.

2. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet Gynecol. 1997 Dec;90(6):967–73.

3. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kuppermann M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun;202(6):514–21.

4. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. Obstet Gynecol. 2009 Mar;113(3):630–5.

5. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3–13.

6. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100–7.

7. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. Am J Obstet Gynecol. 2008 Apr;198(4):357–66.

8. Rosenfeld DL. Abdominal myomectomy for otherwise unexplained infertility. Fertil

Steril. 1986 Aug;46(2):328–30.

9. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. Hum Reprod Oxf Engl. 2001 Nov;16(11):2411–7.

10. Hodges LC, Hunter DS, Bergerson JS, Fuchs-Young R, Walker CL. An in vivo/in vitro model to assess endocrine disrupting activity of xenoestrogens in uterine leiomyoma. Ann N Y Acad Sci. 2001 Dec;948:100–11.

11. Othman E-ER, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Aug;22(4):589–601.

12. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1752–6.

13. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:173184.

14. Plewka A, Madej P, Plewka D, Kowalczyk A, Miskiewicz A, Wittek P, et al. Immunohistochemical localization of selected pro-inflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages. Folia Histochem Cytobiol Pol Acad Sci Pol Histochem Cytochem Soc. 2013;51(1):73–83.

15. Cookson VJ, Chapman NR. NF-kappaB function in the human myometrium during pregnancy and parturition. Histol Histopathol. 2010 Jul;25(7):945–56.

16. Christin-Maitre S, Wirthner D. [Uterine fibromas: classification and physiopathology]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1999 Nov;28(7):707–14.

17. Friedmann M, Holth LT, Zoghbi HY, Reeves R. Organization, inducible-expression and chromosome localization of the human HMG-I(Y) nonhistone protein gene. Nucleic

Acids Res. 1993 Sep 11;21(18):4259–67.

18. 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 Mar;150(3):911–8.

19. Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. Semin Reprod Med. 2004 May;22(2):105–11.

20. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril. 2007 Apr;87(4):725–36.

21. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. Obstet Gynecol. 2000 May;95(5):764–9.

22. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, Henderson KD, Largent J, Neuhausen S, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. Fertil Steril. 2009 Oct;92(4):1436–46.

23. Al-Hendy A, Lee EJ, Wang HQ, Copland JA. Gene therapy of uterine leiomyomas: adenovirus-mediated expression of dominant negative estrogen receptor inhibits tumor growth in nude mice. Am J Obstet Gynecol. 2004 Nov;191(5):1621–31.

24. Harrison-Woolrych ML, Charnock-Jones DS, Smith SK. Quantification of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor in human myometrium and leiomyomata using reverse transcriptase polymerase chain reaction. J Clin Endocrinol Metab. 1994 May;78(5):1179–84.

25. Howe SR, Pass HI, Ethier SP, Matthews WJ, Walker C. Presence of an insulin-like growth factor I autocrine loop predicts uterine fibroid responsiveness to tamoxifen. Cancer Res. 1996 Sep 1;56(17):4049–55.

26. Vollenhoven BJ, Herington AC, Healy DL. Messenger ribonucleic acid expression of

the insulin-like growth factors and their binding proteins in uterine fibroids and myometrium. J Clin Endocrinol Metab. 1993 May;76(5):1106–10.

27. Fayed YM, Tsibris JC, Langenberg PW, Robertson AL. Human uterine leiomyoma cells: binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin. Lab Investig J Tech Methods Pathol. 1989 Jan;60(1):30–7.

28. Xu Q, Takekida S, Ohara N, Chen W, Sitruk-Ware R, Johansson EDB, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Feb;90(2):953–61.

29. Grings AO, Lora V, Ferreira GD, Brum IS, Corleta H von E, Capp E. Protein expression of estrogen receptors α and β and aromatase in myometrium and uterine leiomyoma. Gynecol Obstet Invest. 2012;73(2):113–7.

30. Lam S-J, Best S, Kumar S. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct;211(4):395.e1–5.

31. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon J-P, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 16;105(50):19887–92.

32. CNGOF. [Update of myoma management: guidelines for clinical practice - text of the guidelines]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2011 Dec;40(8):953–61.

33. Barlow DH, Lumsden MA, Fauser BCJM, Terrill P, Bestel E. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. Hum Reprod Oxf Engl. 2014 Mar;29(3):480–9.

34. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al.

Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):421–32.

35. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD005073.

36. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008 Feb;31(1):73–85.

37. Canis MJ, Triopon G, Daraï E, Madelenat P, LeVêque J, Panel P, et al. Adhesion prevention after myomectomy by laparotomy: a prospective multicenter comparative randomized single-blind study with second-look laparoscopy to assess the effectiveness of PREVADH™. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jul;178:42–7.

38. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. Am J Obstet Gynecol. 1996 Feb;174(2):654–8.

39. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2014;10:CD004638.

40. Jin C, Hu Y, Chen X, Zheng F, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Jul;145(1):14–21.

41. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson J-B. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2010 Oct;17(5):551–4.

42. Landon MB, Lynch CD. Optimal timing and mode of delivery after cesarean with previous classical incision or myomectomy: a review of the data. Semin Perinatol. 2011 Oct;35(5):257–61.

43. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010 Nov;116(5):1056–63.

44. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol. 1993 Jul;82(1):97–101.

45. Sheiner E, Bashiri A, Levy A, Hershkovitz R, Katz M, Mazor M. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. J Reprod Med. 2004 Mar;49(3):182–6.

46. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. 1992 Oct;11(10):511–5.

47. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Savasta LM, De Dominici R, Dugo N, et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Mar;37(3):361–5.

48. Vitale SG, Padula F, Gulino FA. Management of uterine fibroids in pregnancy: recent trends. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015 Oct 19;

49. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. Hum Reprod Update. 2004 Jun;10(3):207–20.

50. Tamaya T, Fujimoto J, Okada H. Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium. Acta Obstet Gynecol Scand. 1985;64(4):307–9.

51. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. Am J Obstet Gynecol. 1995 Jan;172(1 Pt 1):14–8.

52. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2006 Feb;107(2 Pt 1):376–82.

53. Davis JL, Ray-Mazumder S, Hobel CJ, Baley K, Sassoon D. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. Obstet Gynecol. 1990 Jan;75(1):41–4.

54. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1989 May;160(5 Pt 1):1212–6.

55. Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Roncaglia N, Locatelli A, Lapinski RH, et al. Do uterine leiomyomas influence pregnancy outcome? Am J Perinatol. 1994 Sep;11(5):356–8.

56. Ancel PY. [Preterm labor: pathophysiology, risk factors and outcomes]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2002 Nov;31(7 Suppl):5S10–21.

57. Shavell VI, Thakur M, Sawant A, Kruger ML, Jones TB, Singh M, et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. Fertil Steril. 2012 Jan;97(1):107–10.

58. Chen Y-H, Lin H-C, Chen S-F, Lin H-C. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study. Hum Reprod Oxf Engl. 2009 Dec;24(12):3049–56.

59. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. Hum Reprod Oxf Engl. 2000 Apr;15(4):869–73.

60. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Daraï E, Seinera P, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):18–21.

61. Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2011 Dec;205(6):558.e1–5.

62. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant

women and nonhuman primates. Am J Obstet Gynecol. 2015 Dec;213(6):830.e1–830.e19.

63. Ravanos K, Dagklis T, Petousis S, Margioula-Siarkou C, Prapas Y, Prapas N. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2015;31(9):679–83.

64. Velez DR, Fortunato SJ, Morgan N, Edwards TL, Lombardi SJ, Williams SM, et al. Patterns of cytokine profiles differ with pregnancy outcome and ethnicity. Hum Reprod Oxf Engl. 2008 Aug;23(8):1902–9.

65. Brou L, Almli LM, Pearce BD, Bhat G, Drobek CO, Fortunato S, et al. Dysregulated biomarkers induce distinct pathways in preterm birth. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2012 Mar;119(4):458–73.

66. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Panaitescu B, Furcron AE, Miller D, et al. Intra-Amniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. Am J Reprod Immunol N Y N 1989. 2016 Jan;75(1):3–7.

Annexes

Annexe 1. Analyse de sensibilité en excluant les femmes ayant une « autre pathologie », association entre la prématurité (<37 SA) et les caractéristiques des femmes - Analyse multivariée*, n=15238

Caractéristiques des femmes	ORa	IC95%	p
Age en années			
<18	1,5	[1,1-2,0]	0,03
[18-35[	Réf		
[35-40[	1,0	[0,8-1,2]	
>40	1,0	[0,4-2,2]	
Origine géographique africaine	1,4	[1,2-1,8]	0,001
IMC[1] en kg/m²			0,02
<18	1,1	[0,7-1,7]	
]18-25]	Réf		
]25-30]	1,2	[0,9-1,5]	
]30-35]	1,3	[0,9-1,8]	
>35	1,7	[1,2-2,3]	
Pathologie médicale préexistante			
Diabète préexistant	2,9	[2,0-4,2]	<0,001
HTA[2]	2,5	[1,6-3,8]	<0,001
Présence de fibromes			<0,001
Aucun	Réf		
Opérés	2,9	[1,8-4,7]	
Non opérés	3,2	[2,0-5,2]	
Parité			0,2
Primipare	1,1	[1,0-1,4]	
Multipare sans antécédent de césarienne	Réf		
Multipare avec antécédent de césarienne	0.9	[0,7-1,2]	
Recours à la PMA[3]	1,3	[0,9-1,7]	0,1
Saignement au premier trimestre	1,8	[0,8-3,9]	0,1
Pathologies médicales pendant la grossesse			
HTA[2] gravidique	6,1	[4,4-8,3]	<0,001
Diabète gestationnel	2,6	[2,1-3,2]	<0,001

** Modèle ajusté sur toutes les variables du tableau

[1]*IMC : Indice de Masse Corporelle en kg/m²*
[2]*HTA : Hypertension Artérielle*
[3]*PMA : Procréation Médicale Assistée*

Titre : Fibromes utérins et prématurité : une étude de cohorte rétrospective

Objectif : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'association entre l'accouchement prématuré avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) et la présence d'un utérus myomateux ou d'un antécédent de myomectomie. L'objectif secondaire de l'étude était d'évaluer l'association entre ces mêmes caractéristiques et des issues obstétricales, maternelles et fœtales défavorables.
Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective unicentrique, incluant toutes les femmes ayant accouché de singletons après 22 SA à la maternité de l'hôpital Cochin-Port Royal entre janvier 2011 et septembre 2015. Les femmes exposées - définies comme les femmes présentant des fibromes pendant la grossesse ou ayant un antécédent de myomectomie - étaient comparées aux femmes non exposées. Les odds ratios bruts et ajustés traduisant l'association entre la prématurité ou les critères de jugement secondaires et l'exposition étaient obtenus par régression logistique univariée puis multivariée.
Résultats : Parmi les 20436 femmes de la cohorte, 317 présentaient un utérus myomateux (156 femmes avec fibromes opérés, 161 femmes avec fibromes non opérés), et 20119 femmes n'en présentaient pas. L'exposition était significativement associée au risque de prématurité (respectivement pour les fibromes opérés et non opérés ORa=2,9 IC95%[1,8-4,6] et ORa=3,2 IC95%[2,0-5,1]) et aux critères de jugement secondaires.
Conclusion : Les femmes porteuses d'un utérus myomateux ou ayant un antécédent de myomectomie sont plus à risque d'accouchement prématuré avant 37 SA, et d'autres issues obstétricales défavorables. Les mécanismes physiopathologiques entraînant ces effets délétères restent encore à éclaircir.

Mots clefs : utérus myomateux, fibromes utérins, accouchement prématuré, issues obstétricales.

Title: Uterine fibroids and prematurity: a retrospective cohort study

Objective: The primary objective of this study was to evaluate the association between preterm birth before 37 weeks of gestation (WG) and the presence of uterine fibroids or a history of myomectomy. The secondary objective was to evaluate the association between the presence of uterine fibroids or a history of myomectomy and other adverse obstetrical, maternal and fetal outcomes.
Methods: This exposed/unexposed retrospective unicentric cohort study, included all women with single pregnancies delivering after 22 WG in the maternity unit of the Cochin-Port Royal hospital, Paris between January 2011 and September 2015. Exposed women - defined as women with uterine fibroids during pregnancy or women with a history of myomectomy - were compared to unexposed women. Crude and adjusted odds ratios reflecting the association between the primary criteria, the secondary criteria and the fibroid pathology were assessed through univariate and multivariate logistic regression.
Results: Among the 20,436 women in the cohort, 317 had at least one fibroid (156 women with a history of myomectomy, 161 women with un-operated fibroids) and 20,119 women had none. The exposition was significantly associated with the risk of prematurity (respectively for operated and un-operated fibroids ORa=2.9 95%CI[1.8–4.6] and ORa=3.2 95%CI[2.0 –5.1]) and with the secondary endpoints.
Conclusion: Uterine fibroids increase the risk of premature birth but also of other adverse obstetrical outcomes, even after myomectomy. The unclear physiopathological mechanisms leading to these deleterious outcomes have yet to be studied.

Keywords : uterine fibroid, leiomyoma, preterm labour, pregnancy outcomes.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06