

**ANNEE : 2021**

**N° MS 0332021**

**MEMOIRE :**

**FIBROMES ET FERTILITE**

En vue de l'obtention du diplôme national  
de spécialité en médecine

**Option:**

**GYNÉCOLOGIE OBSTETRIQUE**

**Mots-clés** : fibromes, infertilité, fertilité, myomes, myomectomie, embolisation, hysteroscopie, laparoscopie et fécondation in vitro.

Présenté par :

**Dr. SEBTI Mamoun**

Sous la direction de :

**Professeur BARGACH Samir**

Année 2021

# REMERCIEMENTS

*A tous mes Maitres et Enseignants, je vous remercie pour la disponibilité, l'abnégation et la patience dont vous avez fait preuve à mon égard tout au long de ma période de formation.*

*J'espère que vous trouverez ici, toute la reconnaissance et la gratitude que je vous dois.*

*Je tenais à remercier votre encadrement et votre bienveillance pendant ces cinq années.*

*L'attention, le respect et le professionnalisme de tous les membres de l'équipe ont contribué à ce qu'on acquiert de nouvelles habitudes, de bonnes conduites et du savoir.*

*Je suis très ému d'être l'un de vos élèves. Vous veillez toujours à ce qu'on soit performant et ambitieux.*

*Merci pour votre chaleureux accueil et votre aimable sourire permanent.*

*Je suis fier de mon passage au sein de votre service et J'espère avoir laissé de bonnes impressions.*

*Je réitère mes sincères remerciements et mes gratitudes.*

*Recevez mes chers maitres mes salutations les plus distinguées.*

# DÉDICACES

*JE DEDIE CE TRAVAIL :*

*A ceux qui me sont les plus chers ,*

*A ceux qui ont toujours cru en moi et*

*A ceux qui m'ont toujours encouragé ,*

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes  
meilleures reconnaissances.*

# TABLE DES MATIERES

RESUME.....	8
LISTE DES TABLEAUX :.....	9
INTRODUCTION.....	11
MATERIEL ET METHODES.....	14
A/FIBROME ET FERTILITE SPONTANEE .....	16
B/FIBROME ET PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE .....	17
RESULTATS .....	18
I-EPIDEMIOLOGIE.....	19
A/RACES .....	20
B/AGE.....	20
C/MENARCHE PRECOCE.....	21
D/PARITE .....	21
E/ALCOOL ET CAFEINE .....	22
F/FACTEURS GENETIQUES .....	22
G/AUTRES FACTEURS.....	22
II-CLASSIFICATION DES FIBROMES UTERINS.....	23
III-MECANISMES DE L'INFERTILITE.....	25
A/FACTEURS PHYSIQUES.....	26
B/ALTERATION DE LA CONTRACTION UTERINE.....	26
C/CYTOKINES.....	27
D/ FACTEURS GENETIQUES.....	27
E/ALTERATIONS DE LA ZONE DE JONCTION .....	28
IV-RESULTATS EN PROCREATION NATURELLE.....	28
A) Le myome et fécondité naturelle :.....	28
B)Myomectomie et taux de grossesse :.....	29
V/RESULTATS EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.....	32
A/Tous les myomes confondus.....	32
B/MYOMES SOUS-MUQUEUX.....	36
C/MYOMES SOUS-SEREUX.....	37
D/MYOMES INTERSTITIELS .....	38
DISCUSSION.....	43
A/RELATION DE CAUSE A EFFET :.....	44
A1/En procréation naturelle .....	44

A2/EN PMA .....	45
B / BENEFICE DU TRAITEMENT : .....	46
B1/HYSTEROSCOPIE .....	46
B2/LAPAROSCOPIE OU LAPAROTOMIE ? .....	49
CONCLUSION.....	53
BIBLIOGRAPHIE .....	55

## RESUME

Les fibromes utérins sont les tumeurs les plus fréquentes chez les femmes et leur prévalence est plus importante chez les femmes qui présentent une infertilité.

Ils sont classés en fonction de leur siège anatomique et aucune classification prenant en compte la taille et le nombre n'a été pour le moment établie.

Il est reconnu de manière générale que les fibromes sous-muqueux impactent négativement la fertilité, en comparaison aux femmes sans fibromes.

Les infra-muraux de plus de 4 cm, même sans distorsion de la cavité utérine peuvent également influencer la fertilité.

Cependant, les sous-séreux ne semblent pas avoir de conséquences sur la fertilité.

La physiopathologie de l'infertilité engendrée par ces fibromes est très discutée et de nombreux mécanismes ont été suggérés.

Les études concernant la meilleure stratégie de prise en charge ne sont pas très nombreuses, mal structurées et peu disponibles.

La myomectomie semble être un facteur d'amélioration des paramètres de la fertilité dans certains cas, notamment pour les myomes sous-muqueux, et reste controversée pour les intra-muraux.

Les résultats de l'endoscopie comparativement à la laparotomie convergent vers une approche coelioscopique justifiée par les suites opératoires plus simples.

## **LISTE DES TABLEAUX :**

### **Tableau 1**

***Efficacité de la myomectomie chez des patientes infertiles en procréation spontanée***

### **Tableau 2**

***Taux de grossesse en procréation spontanée en présence de fibromes sous-muqueux***

### **Tableau 3**

***Taux de grossesse en procréation spontanée avec des fibromes de plus de 50 mm***

### **Tableau 4**

***Effet des fibromes sur la fertilité, toutes localisations confondues.  
(Méta-analyse de Pritts et al. [42], 2009)***

### **Tableau 5**

***Résultats de la PMA en présence ou non de myomes utérins (principales études)***

### **Tableau 6**

***Résultats de la PMA après myomectomie (2 études)***

### **Tableau 7**

***Effet des fibromes SM sur la fertilité  
(Meta- analyse de Pritts et al 2009)***

### **Tableau 8**

***Paramètres de fertilité après myomectomie hystéoscopique des myomes SM***

### **Tableau 9**

***Paramètres de fertilité après myomectomie hystéoscopique des myomes SM  
(Méta-analyse de Pritts, 2009).***

### **Tableau 10**

***Paramètres de fertilité du traitement chirurgical des myomes interstitiels et sous-séreux par LPT et LPS (Pritts, 2009)***

## LEXIQUE

<b>FIV</b>	: fécondation in vitro
<b>PMA/AMP</b>	: procréation médicalement assistée
<b>ART</b>	: assisted reproductive technology
<b>RR /OR</b>	: risque relatif
<b>IC</b>	: intervalle de confiance
<b>RP</b>	: rétrospectif
<b>PP</b>	: prospectif
<b>LPS</b>	: laparoscopie
<b>LPT</b>	: laparotomie
<b>SM</b>	: sous-muqueux

# INTRODUCTION

Le léiomyome, plus communément appelé myome ou encore fibrome utérin, est une tumeur bénigne de l'utérus humain, qui se développe aux dépens des cellules musculaires lisses [1-2].

Formées de fibres musculaires lisses aux noyaux allongés, entourées de fibres de collagène et d'une pseudocapsule formée par des cellules musculaires lisses, ces tumeurs sont peu vascularisées [3].

Les myomes se présentent sous formes extrêmement variables, se caractérisant chacun par leur taille, consistance et position par rapport au myomètre, et majoritairement multiples au sein d'un même utérus [4-5].

Les fibromes sont classés échographiquement en différents types par rapport à la position de leur plus grand diamètre transverse (classification de FIGO). Ces derniers constituent les tumeurs utérines les plus communes chez les femmes en âge de procréer et sont présents chez 20 % à 50 % de ces femmes, et leur relation controversée avec l'infertilité reste un débat d'actualité.

La prise en charge d'une femme présentant un fibrome et un désir de grossesse est discutée. Il est rapporté que 5 % à 10 % des cas d'infertilité avant une prise en charge médicale sont associés à la présence de fibromes utérins.

Ceux-ci sont considérés comme l'unique facteur d'infertilité dans 1 % à 3 % des cas seulement.

Afin d'apprécier le lien entre les fibromes et l'infertilité, une revue de la littérature a été réalisée à partir des méta-analyses, essais cliniques et autres articles des différentes bases de données médicales jusqu'au 10 mai 2019, en se basant sur les mots clés « *fibroids* , *infertility*, *fertility*, *myomas*, *myomectomy*, *embolization* , *hysteroscopy* , *laparoscopy* and *ART* ».

Nous nous intéressons d'abord aux aspects épidémiologiques des fibromes puis à la physiopathologie afin de préciser les mécanismes impliqués dans les situations d'infertilité.

Le but de ce travail est dans un premier temps d'analyser à partir des données récentes de la littérature, l'impact des myomes sur la fertilité tout en distinguant procréation spontanée et procréation médicalement assistée (AMP).

Secondairement, nous aborderons les différents moyens thérapeutiques à notre disposition et leurs résultats sur la fertilité afin de pouvoir en déduire une conduite pratique adaptée.

# **MATERIEL ET METHODES**

La preuve de la relation entre fibromes et infertilité est complexe, basée sur une surreprésentation de données d'observations et sur un manque d'essais contrôlés randomisés [6].

De plus, l'hétérogénéité des populations de patientes, la pathologie fibromateuse et les étiologies multiples de l'infertilité font qu'il est difficile d'envisager et d'exécuter des essais contrôlés randomisés à large échelle et multicentrique.

Nous avons pour le moment tenté d'explorer la relation sur un plan physiopathologique en se basant sur des études biologiques.

A présent nous allons nous intéresser au problème dans sa globalité.

Nous avons réalisé une revue de littérature en nous appuyant sur les données de la littérature récente (articles et méta-analyses).

Seules les patientes infertiles ont été prises en considération et le critère de jugement a été le taux de grossesse cliniques obtenus.

Par ailleurs, nous aborderons le sujet dans un contexte de procréation spontanée dans un premier temps puis en procréation médicalement assistée. Les publications rapportant une analyse des facteurs influençant le taux de grossesse après myomectomie ont également été retenues.

Les études où la proportion de femmes infertiles n'a pas été déterminée ont été exclues de notre analyse.

Les études portant sur un traitement non chirurgical, tel que l'embolisation du fibrome utérin ou de l'artère utérine n'ont pas été prises en considération dans notre démarche, car elles sont considérées comme des facteurs d'infertilité surajoutés [7].

## A/FIBROME ET FERTILITE SPONTANEE

Très peu de données ont été retrouvées dans ce domaine puisque dans le cadre de la procréation naturelle, aucune étude comparative randomisée multicentrique entre des patientes infertiles ayant un utérus myomateux et une population contrôle sans myome n'a été retrouvée.

En nous basant sur l'étude de Poncelet et al de 2001(principales études regroupées au niveau du tableau 2), nous avons retenus 44 études rapportant le taux de grossesse spontané après myomectomie.

Les renseignements intrinsèques relatifs aux myomes ainsi que leur voie d'abord chirurgicale ont permis d'affiner l'étude.

<u>AUTEURS</u>	<u>ANNEE</u>	<u>ETUDE</u>	<u>EFFECTIFS</u>	<u>MYOMES</u>	<u>TTT</u>	<u>TAUX DE GROSSESSES SE %</u>
PONCELET ET AL	1988 A 2000	META ANALYSE	40 ETUDES RETENUES	TOUS TYPES	TOUTES LES VOIES CHIR	VARIE DE 9.6 A 76.9
FERNANDEZ ET AL	2001	RP	200	SM	HSC	28
VERCELLINI	1999	META ANALYSE	ND	TOUS TYPES	TOUTES LES CHIR	61
CASINI ET AL	2006	PP	42	SM/IM	LPS/LPT	40,5
DONNEZ ET JADOUL	2002	RP	46	TOUS TYPES	TOUTES LES CHIR	48
CHAKER ET AL	2004	RP	41	TOUS TYPES	TOUTES LES CHIR	46.34
CHIGBU ET AL	2013	PP	40	TOUS TYPES	TOUTES LES CHIR	60

**Tableau 1 ; efficacité de la myomectomie chez des patientes infertiles en procréation spontanée**

## **B/FIBROME ET PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE**

Quatorze publications ont été retrouvées pour notre analyse et ont toutes été retenues.

Toutes les patientes étaient incluses dans un protocole de fécondation in vitro ou de « intracytoplasmic sperm injection ».

# RESULTATS

# I-EPIDEMIOLOGIE

## A/RACES

La race d'origine constitue un facteur de risque pour le développement du fibrome [8].

Une étude américaine a trouvé que l'incidence des fibromes utérins était de 60% à l'âge de 35 ans chez les afro-américaines, celle-ci augmente à plus de 80% à l'âge de 50 ans, alors que chez les femmes caucasiennes cette incidence est respectivement à 40% et 70%.

Les différences d'expression génétique pour les fibromes utérins semblent influencer les taux de croissance.

Néanmoins, il est clair selon Wise et Laughlin en 2016 que les afro-américaines ont plus de chances d'être atteintes, et ce surtout au cours d'un âge précoce.

En ce qui concerne les femmes d'origine africaine et vivant en Europe, la même tendance a été observée avec des symptômes plus sévères et une chirurgie requise à un âge plus précoce.

De plus, les taux de récurrence après chirurgie (myomectomie) est à 59% au bout de 4-5 ans pour ce groupe de femmes [9].

.

## B/AGE

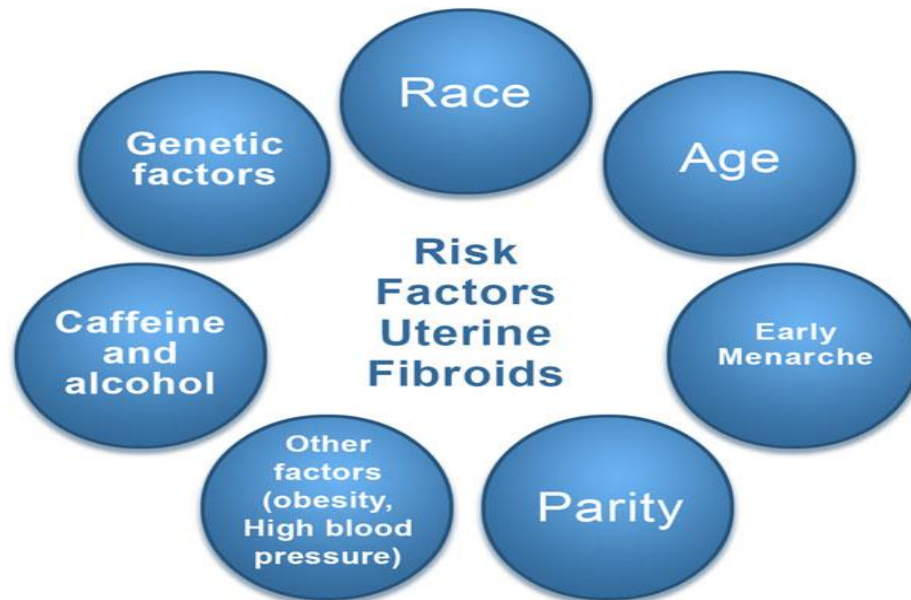
Peddada et al. en 2008, ont suivi la taille de 262 fibromes utérins à partir de 72 femmes sur plus de 12 mois en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le taux de croissance moyen était de 9% à 6 mois, mais ce taux varie en fonction du groupe ethnique lorsque l'âge est pris en compte.

Les femmes caucasiennes de moins de 35 ans avaient des tumeurs de croissance plus rapide que les femmes caucasiennes de plus de 45 ans, qui montraient un taux de croissance très lent.

Au contraire, les femmes d'origine africaine n'ont montré aucun ralentissement du taux de croissance en fonction de l'âge.

De plus, la survenue de la première grossesse au cours de la 3<sup>ème</sup> décennie de vie semble augmenter le risque de survenue de fibrome utérin. [8]



**Figure 1: FACTEURS DE RISQUE DES FIBROMES UTERINS [8].**

Ils incluent la race, l'âge, la grossesse tardive, une ménarche précoce, la parité (effet protecteur), la consommation de caféine et d'alcool, les altérations génétiques et d'autres facteurs tels que l'obésité et un régime riche en viande rouge.

### **C/MENARCHE PRECOCE**

La ménarche à un âge précoce augmente le risqué du développement de fibrome et est également considérée comme un facteur de risque pour les autres maladies à médiation hormonale, telles que le cancer de l'endomètre et le cancer du sein [9].

### **D/PARITE**

La grossesse a un effet protecteur contre le développement des fibromes utérins , mais le mécanisme est toujours inconnu.

Il a été suggéré que pendant le post-partum, le remodelage de l'utérus, de petites lésions pourraient faire l'objet d'une apoptose sélective.

De plus, le tissu fibromateux serait très sensible à l'ischémie survenant pendant le remodelage utérin.

## **E/ALCOOL ET CAFEINE**

En 2016, Wise et Laughlin ont rapporté une association entre l'alcool/ la caféine et l'augmentation du risque de survenue de fibrome utérin à été rapportée.

## **F/FACTEURS GENETIQUES**

Styer et Rueda ont montré en 2015 que certaines alterations génétiques spécifiques sont liées à la croissance des fibromes.

Le séquençage de tout un génome et l'établissement du profil d'expression génétique de 38 fibromes utérins et du myomètre correspondant a permis de montrer cette relation.

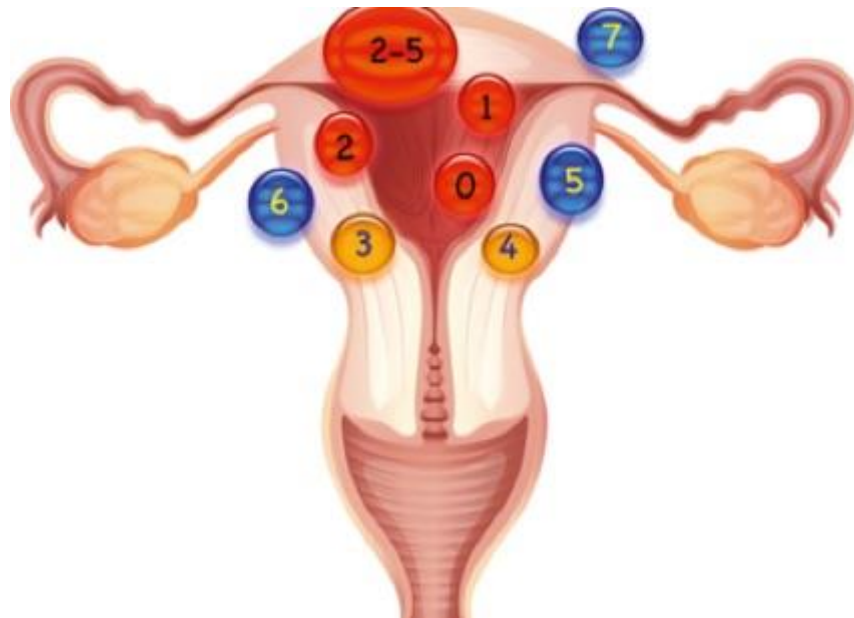
## **G/AUTRES FACTEURS**

La santé générale serait aussi un facteur prédictif de la croissance du leiomyome.

Islam et al. en 2013 impliquent que l'obésité, l'hypertension artérielle, et un régime riche en viande rouge augmenteraient l'apparition de ces fibromes utérins , tandis que la cigarette semblerait diminuait ce risque pour des raisons inconnues.

## **II-CLASSIFICATION DES FIBROMES UTERINS**

Avant de poursuivre, il est nécessaire de rappeler la classification de FIGO des fibromes afin de comprendre les différents mécanismes par lesquels ces derniers peuvent agir et compromettre la fertilité chez la femme :



Système de classification des myomes.		
<b>Sous-muqueux</b>	0	Intracavitaire pédonculé
	1	Intramural < 50 %
	2	Intramural ≥ 50 %
<b>Autres</b>	3	Au contact de l'endomètre ; 100 % intramural
	4	Intramural
	5	Sous-séreux intramural ≥ 50 %
	6	Sous-séreux intramural < 50 %
	7	Sous-séreux pédonculé
<b>Myome hybride (intéresse l'endomètre et la séreuse)</b>	8	Autre (préciser par ex. cervical, parasitaire)
	2-5	Deux numéros sont séparés par des tirets. Le premier se rapporte à la relation avec l'endomètre, le second avec la séreuse. Exemple : Sous-muqueux et sous-séreux, chacun intéressant pour moins de la moitié la cavité endométriale et péritonéale, respectivement.

**Figure 2 : CLASSIFICATION DE FIGO DES FIBROMES UTERINS** [9].

## **III-MECANISMES DE L'INFERTILITE**

Les hypothèses physiopathologiques développées dans la littérature pour illustrer et expliquer l'impact des fibromes utérins sur la fertilité sont l'objet de controverses. On distingue essentiellement trois principaux types de mécanismes [10-11].

## **A/FACTEURS PHYSIQUES**

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

- les altérations du défilé cervico-isthmique avec la modification du col de l'utérus réduisant l'exposition au sperme ;
- l'agrandissement de la surface endométriale ou la déformation de la cavité utérine pouvant modifier la migration des spermatozoïdes ;
- une obstruction totale ou partielle de la portion interstitielle de la trompe de Fallope;
- une altération de l'anatomie tubo-ovarienne ayant pour conséquence des difficultés à la capture de l'ovocyte après l'ovulation ;

Toutefois, la taille microscopique des gamètes, la bilatéralité et la résilience du système reproductif suggère qu'il est peu probable que ce soit le seul mécanisme incriminé dans la relation fibrome et infertilité. [12]

## **B/ALTERATION DE LA CONTRACTION UTERINE**

La contraction utérine augmente en fréquence au cours de la phase folliculaire précoce, en allant du fundus au col alors qu'en péri-ovulatoire sa direction s'inverse du col vers le fundus [13].

Les fibromes sont connus pour influencer la contraction du myomètre et induire une réaction inflammatoire chronique ce qui pourrait empêcher l'implantation [14-15-16].

D'autres études ont reportés une augmentation du péristaltisme myométrial chez les patientes présentant des fibromes intra-muraux et sous-muqueux en

comparaison à des patientes saines pendant le milieu de la phase lutéale et un raccourcissement de la phase péri-ovulatoire a été noté [14-17].

Yoshino et al. ont démontré une accélération du péristaltisme en milieu de phase lutéale par l'utilisation de la Ciné-IRM chez les patientes présentant des fibromes intra-muraux [15].

Plusieurs mécanismes sous-jacents ont été suggérés pour expliquer l'augmentation de la contractilité myométriale comme l'excès de cytokines, de facteurs de croissance et autres médiateurs de l'inflammation.

## **C/CYTOKINES**

Ben-Nagi et al. ont reporté une réduction significative du niveau certaines interleukines, et notamment de l'IL10 et la glycodeline au cours de la « midluteal phase » chez les patientes présentant un fibrome sous-muqueux [18].

La Glycodeline est une glycoprotéine régulée par la progestérone et est sécrétée dans la cavité utérine et a pour propriétés de favoriser l'angiogénèse et de supprimer les cellules « natural killer ».

## **D/ FACTEURS GENETIQUES**

Les gènes d'expression endométriale HOXA10 et HOXA11 ont été identifiés comme des modulateurs de la réceptivité endométriale.

En effet, la réduction ou l'absence de HOXA10 au niveau de l'endomètre utérin est responsable d'une infertilité en rapport avec un défaut d'implantation [19]. Rackow et al. ont démontré une baisse significative de ces gènes pendant la phase folliculaire chez les femmes infertiles avec des fibromes sous muqueux (FIGO 0 à 2).

Il est à noter que la diminution intéresse toute la cavité utérine et pas seulement l'endomètre recouvrant le fibrome.

Aucune baisse significative n'a été enregistrée pour les fibromes intra-duraux , même si une tendance à la baisse a été remarquée [20].

Cependant, Matsusaki et al. ont montré une baisse significative des concentrations de HOXA10 pendant la phase lutéale chez les femmes infertiles avec des fibromes intra muraux, comparativement à des patientes contrôles saines [21].

Alizadeh a reporté une augmentation de ces taux après myomectomie [22].

## **E/ALTERATIONS DE LA ZONE DE JONCTION**

La zone de jonction contribue au processus de décidualisation de l'endomètre pendant la fenêtre d'implantation en apportant des macrophages et des cellules « natural killers ».

Chez les patients avec des fibromes utérins, Kitaya et al. ont trouvé une réduction significative des concentrations en macrophages et en cellules NK au niveau de la zone de jonction, ce qui affecte le phénomène d'implantation [23].

Il est également possible que la présence de fibromes sous muqueux et intramuraux perturbe la zone de jonction et altère ainsi les récepteurs hormonaux engendrant un défaut d'implantation [25].

## **IV-RESULTATS EN PROCREATION NATURELLE**

### **A) Le myome et fécondité naturelle :**

Comme décrit auparavant, aucune étude comparative entre patientes présentant des myomes et une infertilité n'a été publiée avec une population contrôle sans myome.

On peut néanmoins citer *Bulletti et al.* [27] qui comparent, chez des femmes infertiles porteuses et indemnes de myomes pour qui l'infertilité n'est ni d'origine tubaire ni hormonale, le taux de grossesse spontanée.

Le taux pour le groupe infertile avec myome est de 11 % versus 25 % pour le groupe contrôle.

La méthodologie de cette étude est toutefois imprécise et le suivi des patientes a été bref, inférieur à une année.

## B) Myomectomie et taux de grossesse :

Même si l'impact réel des myomes en procréation naturelle sur la fertilité reste peu évalué, des données existent sur les résultats de la myomectomie, quel que soit le type de myome et le type de voie d'abord.

*Fernandez et al.* [28], en 2001, ont évalué les résultats du traitement hystéroscopique des myomes sous-muqueux, rapportent à partir d'une série de 200 patientes, dont 35 présentaient une infertilité isolée ou associée à des ménométrorragies, un taux de grossesse de 28 % ( $n = 10$ ) avec seulement 6% de naissance à terme ( $n = 2$ ).

Le nombre de grossesse en procréation spontanée était de trois sur dix.

Une revue de la littérature de *Poncelet et al.* [29], en 2001, rapporte les résultats suivants : le [Tableau 2](#) récapitule les principales études sur le sujet.

- Pour les patientes présentant exclusivement des myomes sous-muqueux après myomectomie par hystéroscopie, le taux de grossesse spontanée varie de 25 % à 61 %.
- Pour les myomes sous-séreux et intra-muraux, après analyse de six études, le taux de grossesse est compris entre 30,8 % et 61,5 %.

Les voies d'abord étaient soit des laparotomies soit des cœlioscopies.

- Pour les myomes de plus de 5 cm dont le plus grand diamètre n'était pas sous-muqueux, opérés par laparotomie ou par cœlioscopie après analyse des trois publications, le taux de grossesse était compris entre 33,3 % et 64,3 % ([Tableau 3](#)).
- Les études qui ne distinguaient ou ne précisait pas la position des myomes avant une chirurgie conservatrice laparotomique ou coelioscopique présentaient un taux de grossesse entre 9,6 % et 75 %.
- Le taux de grossesse global quel que soit le type, la taille, et le type de prise en charge chirurgicale du myome, était compris entre 9,6 % et 76,9 %.

Ces résultats sont concordants avec les données de *Vercellini et al.* [30] qui, dans une méta-analyse de 1999, retrouvaient un taux global de grossesse après myomectomie de 61 %.

En 2002, *Donnez et Jadoul* [31] ont analysés 46 femmes infertiles porteuse de myome. Après myomectomie le taux de grossesse était de 48 % .

En 2004, *Chaker et al.* [32] ont réalisé une étude rétrospective concernant 41 femmes infertiles et 19 d'entre elles ont obtenu une grossesse clinique soit 46.34 %.

En 2006, *Casini et al.* [33], sur la base d'une étude prospective contrôlée en procréation spontanée, comparent 42 patientes présentant des fibromes sous-muqueux et intramuraux traités chirurgicalement à 40 patientes avec des myomes non opérés ; le taux de grossesse rapporté est respectivement de 40,5 % et 38,5 %.

En 2013, *Chigbu et al.* [34] ont sorti une étude prospective concernant 40 femmes infertiles et porteuses de myome montrant un taux de grossesse de 60% après myomectomie.

La relation entre myome utérins/myomectomie et l'infertilité n'est donc établie que de manière indirecte et la prise en charge chirurgicale de ces patientes doit donc être multifactorielle.

AUTEURS	ANNEES	ETUDE	EFFECTIF	TYPE MYOME	CHIRURGIE	TAUX GROSSE SSE
BERNARD	2000	RP	31	SM	HSC	35,5
VERCELLI NI	1999	RP	40	SM	HSC	41,2
VARASTE H	1999	RP	36	SM	HSC	53
GIATRAS	1999	RP	41	SM	HSC	61
GOLDENBERG	1995	RP	15	SM	HSC	46,6
HALLEZ	1995	RP	32	SM	HSC	56,2
CRAVELLO	1995	RP	16	SM	HSC	25

**Tableau 2 : taux de grossesse en procréation spontanée en présence de fibromes sous muqueux [29].**

AUTEURS	ANNEE	ETUDE	EFFECTIF	TYPE MYOME	CHIR	TAUX DE GROSSESSE
SERACCHIO LI	2000	PP	115	>5CM	LPT/LPS	54.8
RIBEIRO	1999	RP	28	>5CM	LPS	64.3
DUBUISSON	1996	PP	21	>5CM	LPS	33.3

**LPT** : laparotomie **LPS** : laparoscopie

**Tableau 3 : taux de grossesse en procréation spontanée avec des fibromes de plus de 50 mm [29].**

Les principaux déterminants associés à un mauvais pronostic et à l'origine d'une altération du taux de grossesse après myomectomie avec des résultats statistiquement significatifs sont [30, 35] :

- un âge supérieur à 35 ans ;
- une durée d'infertilité supérieure à 2 ans ;
- l'association à d'autres facteurs d'infertilité tant féminins que masculins ;
- un myome responsable de ménorragies.

## **V/RESULTATS EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION**

Nous nous intéressons à présent à l'influence des myomes sur la fertilité dans le cadre de la procréation médicalement assistée, tout en s'intéressant à l'impact de ces derniers en fonction de leur localisation.

### **A/Tous les myomes confondus**

*Seoud et al.* [36], en 1992, à partir d'une série rétrospective de patientes infertiles, ont étudié les effets des myomes et de la myomectomie sur les résultats de la fécondation in vitro (FIV) sans distinguer les voies d'abord chirurgicales.

Les patientes ayant eu une myomectomie avant la FIV ont été comparées aux patientes infertiles avec myome.

Les taux de grossesse n'étaient pas différents.

Les auteurs concluaient à l'absence d'incidence des myomes et de la myomectomie sur la fertilité avant FIV.

Ces résultats ont été infirmés par le travail de *Farhi et al.* [37].

En effet, il rapporte :

- un taux de grossesse de 9 % , pour les 18 patientes dont la cavité utérine était déformée par la présence de myomes après 55 cycles de FIV;

- pour les 28 patientes ayant un myome interstitiel ne déformant pas la cavité utérine (86 cycles de FIV), le taux de grossesse était de 29,1 % ;
- pour les 50 patientes ayant une stérilité d'origine tubaire (127 cycles de FIV), le taux de grossesse est de 25,1 %.

Dans cette étude, l'effet des myomes déformant la cavité en termes de réduction des résultats de la FIV était significatif.

Dans la continuité de ce travail, *Eldar-Geva et al.* [38], ont étudié à l'aide d'une série rétrospective comparative l'effet des myomes sous-muqueux, sous-séreux, intra-muraux sans déformation de la cavité utérine sur les résultats de la FIV.

Ainsi, les taux de grossesse et d'implantation de 88 patientes infertiles (106 cycles) avec au moins un myome ont été comparés à ceux de 249 patientes sans myome (318 cycles) et sans antécédent de myomectomie :

- les myomes sous-muqueux et interstitiels diminuent statistiquement le taux de grossesse qui était respectivement de 10 % et de 16,4 % ;
- pour les localisations sous-séreuses, le taux de grossesse était de 34,1 % ;
- en cas d'infertilité sans myome, le taux de grossesse observé était de 30,1%.

*Ramzy et al.* [39], dans une série rétrospective cas-témoins, ont comparé 39 patientes porteuses d'un myome utérin supérieur à 7 cm mais ne déformant pas la cavité à 367 patientes sans myome.

Toutes les patientes étaient infertiles et incluses dans un protocole de FIV ou d'*intracytoplasmic sperm injection* (ICSI).

Dans cette étude, Ramzy ne retrouve aucune différence sur le taux d'implantation et le taux de grossesse (39 % versus 34 %) infirmant les résultats des études précédentes.

De nombreuses études ont tenté de répondre à ces différentes questions. *Stovall et al.* [40], rapportent une étude prospective cas-témoins au sein d'une population de patientes infertiles bénéficiant d'une FIV.

Ils comparent 91 patientes avec un myome interstitiel ou sous-séreux à 91 patientes témoins sans fibrome.

Les auteurs observent une diminution statistiquement significative de tous les facteurs d'infertilité confondus : taux de grossesse, taux d'implantation et taux de naissance vivante.

Ces résultats sont contredits par *Jun et al.* [41], qui dans une série de cohorte rétrospective comparent 141 patientes avec des myomes à 406 témoins. Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative sur le taux d'implantation entre les femmes porteuses d'un myome de taille inférieure à 7 cm ne déformant pas la cavité et les femmes indemnes de lésions myomateuses, respectivement 30,5 % versus 41,6 %.

*Surrey* [42], d'après une étude rétrospective sur des grossesses obtenues par FIV, présente un taux d'enfants nés vivants non influencé par la présence des myomes interstitiels avec une cavité utérine d'aspect normal à l'hystéroscopie.

*Oliveira et al.* [43], en 2004, sur la base d'une étude rétrospective contrôlée portant sur 408 patientes bénéficiant d'un premier cycle de FIV présentant des myomes sous-séreux et intra-muraux, rapportent des taux de grossesse respectivement de 47,8 % et 44,9 %.

L'analyse des données de la littérature concernant les conséquences de tous les myomes confondus sur la fertilité en programme d'AMP sans distinguer la voie d'abord, retrouve des résultats en faveur d'un effet délétère des myomes.

Ces données sont confirmées par *Somigliana* en 2006 [44], qui réalise une méta-analyse des travaux ayant évalué l'influence de la position des myomes pour des patientes suivies en AMP pour infertilité.

Deux paramètres de fertilité sont retenus : le taux de conception et le taux d'accouchement.

Les résultats de cette méta-analyse montrent que les myomes, toutes localisations confondues, altèrent le taux de grossesse et le taux d'accouchement avec un (OR) = 0,8 (IC à 95 % [0,7 -1,0]) et OR = 0,8 (IC à 95 % [0,6-0,9]).

Ces résultats sont confirmés par une seconde méta-analyse , celle de *Pritts et al.* [45], en 2009, qui montre à partir de nombreuses publications, certes hétérogènes, que les paramètres de fertilité comme le taux de grossesse, le taux d'implantation, le taux de naissance vivante et le taux de perte fœtale sont significativement altérés par la présence de myome.

Le seul paramètre non significativement modifié est le taux d'accouchement prématuré ([Tableau 4](#)).

Il faut néanmoins souligner le fait que toutes les études analysées dans cette méta-analyse ne concernaient pas que des patientes suivies en AMP et que sur les 23 études retenues dans l'analyse statistique, seules quatre étaient en procréation naturelle.

Devant l'ensemble de ces résultats les myomes peuvent être considérés comme un facteur indépendant d'infertilité.

	<u>NB</u> <u>D'ETUDES</u>	<u>RISQUE</u> <u>RELATIF</u>	<u>INTERVALLE</u> <u>DE CONFIANCE</u>	<u>P</u>
<u>TAUX DE</u> <u>GROSSESSE</u>	<u>18</u>	<u>0,849</u>	<u>0.734-0.983</u>	<u>0.029</u>
<u>TAUX</u> <u>D'IMPLANTATION</u>	<u>14</u>	<u>0.821</u>	<u>0.722-0.932</u>	<u>0.002</u>
<u>TAUX DE</u> <u>NAISSANCE</u> <u>VIVANTE</u>	<u>17</u>	<u>0.697</u>	<u>0.589-0.826</u>	<u>&lt;0.001</u>
<u>TAUX DE</u> <u>PERTE FŒTALE</u>	<u>18</u>	<u>1.678</u>	<u>1.37-2.051</u>	<u>&lt;0.001</u>
<u>TAUX</u> <u>D'ACCOUCHEMENT</u> <u>PREMATURE</u>	<u>3</u>	<u>1.357</u>	<u>0.607-3.036</u>	<u>NS</u>

**NS : non significatif**

**Tableau 4 : effet des fibromes sur la fertilité, toutes localisations confondues [45].**

Afin d'approfondir et de déterminer les types de myomes qui seraient les plus impliqués dans le processus d'infertilité, nous allons étudier les conséquences de ces myomes en fonction de leur localisation.

## **B/MYOMES SOUS-MUQUEUX**

*Narayan et al.* [46], en 1994, sur la base d'une série rétrospective, ont évalué le taux de grossesse par transfert après AMP chez 27 patientes infertiles avec un myome sous-muqueux, traitées par analogue de la *luteinizing hormone-releasing hormone* (LH-RH) puis par résection hystéroscopique, et celui obtenu chez 73 patientes infertiles ayant une cavité utérine normale.

Les résultats de la FIV des patientes opérées étaient significativement supérieurs à ceux des patientes ayant une cavité utérine normale, respectivement 48,2 % versus 26 % ( $p = 0,02$ ).

Ces résultats sont d'abord confirmés par une série rétrospective de *Farhi et al.* [37], en 1995, avec un taux de grossesse de 9 % après 55 cycles de FIV, puis par une série de *Eldar-Geva et al.* [38], en 1998, qui même si elle ne contenait pas uniquement des myomes sous muqueux, avait mis en évidence un effet délétère sur les résultats de la FIV des myomes sous-muqueux avec un taux de grossesse qui était de 10 % comparé au 30,1 % des patientes infertiles sans myome.

En 2001, une étude de *Pritts* [47], suivie d'une méta-analyse, avait documenté, chez 24 patientes infertiles présentant des myomes sous-muqueux après 86 cycles de FIV, une diminution de 70 % du taux de grossesse en comparaison aux patientes infertiles sans myomes sous-muqueux.

Les résultats de la méta-analyse avaient démontré un effet délétère des myomes sous-muqueux sur le taux de grossesse avec un RR de 0,3 (IC à 95 % [0,1-0,7]).

En 2009, une seconde méta-analyse de *Pritts et al.* [45] évalue l'altération des paramètres de fertilité en rapport à la présence des myomes sous-muqueux chez des patientes suivies en AMP en comparaison aux patientes infertiles sans myome.

Cette étude retrouve des résultats statistiquement significatifs en faveur de l'effet délétère des myomes sous-muqueux sur le taux de grossesse, le taux d'implantation, le taux de naissance vivante et le taux de perte foetale.

(Tableau 7)

## **C/MYOMES SOUS-SEREUX**

L'ensemble des résultats disponibles s'inscrivent dans le cadre de travaux plus larges où ces myomes sont associés aux fibromes interstitiels et sous-muqueux. La méta-analyse de *Pritts et al.* de 2009 [45], en s'appuyant sur les

données de ces études, ne retrouve aucun effet délétère sur la fertilité des myomes sous-séreux.

## D/MYOMES INTERSTITIELS

Plusieurs méta-analyses se sont intéressées au sujet et rapportent des résultats concordants.

L'étude, en 2005, de *Benecke et al.* [48] montre un impact négatif des myomes intramuraux sur les paramètres de fertilité.

En 2006, *Somigliana et al.* [44] retrouvent que les myomes intramuraux sont significativement associés à une altération du taux de conception, OR de 0,8 (IC à 95 % [0,6-0,9]), et du taux d'accouchement, OR de 0,7 (IC à 95 % [0,5-0,8]).

En 2008, la revue de la littérature de Klatsky [49] rapporte des taux cumulés de grossesse et d'implantation par rapport à une population infertile sans myome respectivement de 36,9 % versus 41,1 %, OR de 0,84 (IC à 95 % [0,74-0,95]) et 18,2 % versus 22,1 %, OR de 0,79 (IC à 95 % [0,71-0,88]).

En 2010, une méta-analyse de *Sunkara et al.* [50] évalue uniquement les effets des myomes intramuraux sans développement intra-cavitaire sur les paramètres de fertilité après AMP.

Après une revue de la littérature exhaustive, 19 études ont été retenues et analysées.

Sur le critère de jugement principal de cette méta-analyse qui est le taux de naissance vivante, les résultats de la comparaison des patientes avec des myomes intra-muraux sans distorsion de la cavité utérine à des patientes sans myome sont les suivants :

- le taux de réduction de naissance vivante est de 21 % avec des résultats statistiquement significatifs RR de 0,79 (IC à 95 % [0,70-0,88]) ( $p = 0,0001$ ) ;

- l'analyse de huit études pour lesquelles l'âge des patientes était inférieur à 37 ans et des quatre études pour lesquelles les patientes bénéficiaient de leur premier cycle de FIV, le taux de naissance vivante était respectivement réduit de 25 %, RR de 0,75 (IC à 95 % [0,62-0,89]) ( $p = 0,001$ ) et 23 %, RR de 0,77 (IC à 95 % [0,69-1,0]) ( $p = 0,05$ ) ;
- l'analyse des deux seules études prospectives montrait une réduction du taux de naissance vivante de 40 %, RR de 0,60 (IC à 95 % [0,41-0,87]) ( $p = 0,007$ ).

Sur les critères de jugement secondaires, ils rapportent les résultats suivants :

### Taux de grossesse

- Après analyse de l'ensemble des études, soit 18/19, la réduction du taux de grossesse des patientes infertiles avec myomes intramuraux sans distorsion de la cavité utérine en comparaison aux patients infertiles sans myome après cycle d'AMP était de 15 %, RR de 0,85 (IC à 95 % [0,77-0,94]) ( $p = 0,002$ ).
- L'analyse des 13 études pour lesquelles l'âge des patientes était inférieur à 37 ans montrait une réduction de 18 %, RR de 0,82 (IC à 95 % [0,73-0,92]) ( $p = 0,0005$ ).
- L'analyse des six études pour lesquelles les patientes bénéficiaient de leur premier cycle de FIV retrouve une réduction du taux de grossesse de 16 %, RR de 0,84 (IC à 95 % [0,73-0,96]) ( $p = 0,009$ ).
- L'analyse des quatre études prospectives montrait une réduction du taux de grossesse de 11 %, RR de 0,89 (IC à 95 % [0,68-1,17]) ( $p = 0,41$ ).

### Taux d'implantation

- Après analyse de l'ensemble des études, la réduction du taux d'implantation est de 13 %, RR de 0,87 (IC à 95 % [0,73- 1,03]) ( $p = 0,11$ ).

- L'analyse des six études pour lesquelles l'âge des patientes était inférieur à 37 ans montrait une réduction de 28 %, RR de 0,72 (IC à 95 % [0,59-0,87]) ( $p = 0,0006$ ).
- L'analyse des deux études pour lesquelles les patientes bénéficiaient de leur premier cycle de FIV retrouvait une réduction du taux de grossesse de 16 %. RR de 0,84 (IC 95 % [0,55-1,29]) ( $p = 0,42$ ).

Ces méta-analyses successives évaluant l'impact des fibromes intra-muraux chez des patientes suivies en AMP montrent des résultats concordants et permettent de conclure à l'effet délétère de ce type de myome (tableau 10). Néanmoins, ces résultats ne nous permettent pas de conclure, avec un niveau de preuve suffisant, que la prise en charge chirurgicale présente un bénéfice en termes de fertilité ; cette affirmation doit être étayée.

AUTEURS	POPULATION	EFFECTIF	TAUX DE GROSSESSE	TAUX D'IMPLANTATION
SEOUD ET AL	MYOME+	11	20.8	
	MYOME 00	1415	19	
FARHI ET AL	CAVITE DEFORMEE	18	9	2.7
	CAVITE N	28	25.1	9.7
	MYOME 00	50	29.1	8.9
ELDAR-GEVA ET AL	SS/	33	34.1	15.1
	IM	46	16.4	6.4
	SM	9	10	4.3
	00	249	30.8	15.7
RAMZY ET AL	+	39	45	12.5
	00	367	42	13.8
STOVALL ET AL	+	91	37.4	13.8
	00	91	52.7	19.7
JUN ET AL	+	141	30.5	
	00	406	41.6	
KLATSKY	+	ND	36.9	18.2
	00		41.1	22.1
PRITTS	SM 00	META ANALYSE	GROUPE (SM) =-70% PAR RAPPORT A GROUPE(00)	ND
OLIVEIRA ET AL	SS	408	47.8	ND
	SM	(SS ET SM)	44.9	
SUNKARA ET AL	IM CAVITE N	META ANALYSE	-15%	-13%

**Tableau 5 : résultats de la PMA en présence ou non de myomes utérins (principales études)**

00 :pas de myome SM : sous muqueux ; SS :sous séreux ;IM : intra mural

ND :non déterminé

<u>AUTEURS</u>	<u>POPULATION ETUDIEE</u>	<u>NB PATIENTES</u>	<u>TAUX DE GROSSESSES</u>
<u>SEOUD ET AL</u>	<u>MYOMECTOMIE TOUTE CHIR 00</u>	<u>47</u> <u>1415</u>	<u>16.9%</u> <u>19%</u>
<u>NARAYAN ET AL</u>	<u>MYOMECTOMIE HSC 00</u>	<u>27</u> <u>73</u>	<u>48.2%</u> <u>26%</u>

***Tableau 6 : résultats de la PMA après myomectomie (2 études).***

**00 : pas de chirurgie ou pas de myome avant la pma.**

	<u>NOMBRE D'ETUDES</u>	<u>RISQUE RELATIF</u>	<u>INTERVALLE DE CONFIANCE A 95%</u>	<u>P</u>
<b>TAUX DE GROSSESSE</b>	<b>4</b>	<b>0.363</b>	<b>0.179-0.737</b>	<b>0.005</b>
<b>TAUX D'IMPLANTATION</b>	<b>2</b>	<b>0.283</b>	<b>0.123-0.649</b>	<b>0.003</b>
<b>TAUX DE NAISSANCES VIVANTES</b>	<b>2</b>	<b>0.318</b>	<b>0.119-0.850</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>TAUX DE PERTE FŒTALE</b>	<b>2</b>	<b>1.678</b>	<b>1.373-2.051</b>	<b>&lt;0.022</b>
<b>TAUX D'ACCOUCHEMENT PREMATURE</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

***Tableau 7 : effet des fibromes SM sur la fertilité [45].***

# **DISCUSSION**

Les fibromes utérins ne seraient reconnus comme seule cause d'infertilité seulement que dans 1 à 2% des cas de patientes infertiles [46, 51-52-53].

Une altération du mouvement d'ascension des spermatozoïdes ou du phénomène de nidation par compression des ostiums tubaires d'une part et par déformation de la cavité utérine d'autres part seraient probablement les deux principaux mécanismes responsables.

Ces derniers modifient également la vascularisation de l'endomètre, sont impliqués dans certaines dystrophies endométriales et dans les modifications quantitatives et qualitatives des contractions utérines physiologiques et dans la diminution de la production de l'Heparin Binding-Epidermal Growth Factor (HB-EGF) empêchant ainsi l'implantation embryonnaire [54, 55-56].

## **A/RELATION DE CAUSE A EFFET :**

### ***La présence de fibrome réduit-elle l'implantation ?***

#### **A1/En procréation naturelle**

Il est aujourd'hui accepté que les fibromes sous-muqueux ont un impact négatif sur la fertilité par leur présence au sein de la cavité utérine.

Pritts et al. ont conclu que ces derniers (FIGO 0-2) qui causent une déformation de la cavité utérine entraînent une diminution du taux clinique de grossesse, d'implantation et de naissance vivante, et une augmentation du taux de fausse couche spontanée [45].

En ce qui concerne les fibromes qui n'engendrent aucune modification de la cavité utérine, de nombreuses controverses ont lieu.

Pritts et al. ont trouvé que les femmes avec des fibromes intra-muraux purs, sans composante sous-muqueuse ( FIGO 3-4) ont également des taux d'implantation et de naissances vivantes diminués, et un taux de fausse couche spontanée augmenté par rapport aux groupes contrôle sans fibromes. Cependant, l'étude de Pritts semble avoir sous-estimé la composante sous-

muqueuse de certains fibromes et de ce fait ces résultats ont pu être influencés par un sous diagnostic [45] .

Ce qui ressort clairement de cette étude néanmoins, c'est qu'il n'y a aucune preuve suggérant que les fibromes sous-séreux (FIGO 5-7) soient impliqués dans la diminution des différents taux de fertilité.

Au final, afin de guider les femmes infertiles et d'expliquer la relation entre myome et infertilité et le bénéfice éventuel d'une myomectomie, il est nécessaire de prendre d'autres facteurs en considération. Les paramètres intrinsèques des myomes (taille..) ne sembleraient avoir aucune influence sur le taux de grossesse après myomectomie [57].

La localisation postérieure des myomes notamment en cas de suture utérine diminuerait le taux de grossesse.

## **A2/En PMA**

Le rôle délétère des myomes sous muqueux et intra-muraux sur le taux de grossesse a été mis en évidence [38/58/59].

L'étude de Ramzy et al. [37] ne montrait aucune différence en terme de d'implantation et de grossesse après FIV/ICSI dans deux groupes de patientes infertiles avec ou sans myomes. Les choix méthodologiques de cette étude l'ont rendu discutable et peu fiable.

Une synthèse des données disponibles a montré une réduction de 21% du taux de naissances vivantes après une fécondation in vitro chez les femmes présentant des fibromes intra-muraux sans déformation de la cavité utérine, par rapport à un groupe contrôle sans fibrome [45].

Le point faible de cette étude résulte de l'hétérogénéité des populations de patientes.

Un co-facteur majeur de l'infertilité est l'accès aux soins. En effet, un traitement reçu précocement permettra un meilleur résultat.

Il y a une multitude de données qui mettent en évidence que les femmes d'origines africaines et des caraïbes chez qui les fibromes sont fréquents et sévères ont un accès délétère aux soins et sont donc sous-représentées dans les bases de données relatives à la fécondation in vitro [60].

Feinberg et al. ont examiné cette disparité en étudiant les résultats du premier cycle de FIV entre des patientes afro-américaines et des patientes caucasiennes dans des conditions d'accès aux soins équitables [61].

Les résultats concernant la fertilité entre les deux groupes se sont révélés être similaires.

Dans les deux groupes de femmes, la présence de fibromes réduit le taux d'implantation en FIV et le taux de naissances vivantes (18% vs 27%).

Le traitement de ces fibromes semble donc judicieux avant toute tentative de PMA.

## **B / BENEFICE DU TRAITEMENT :**

*Le traitement des fibromes utérins améliore-t-il les résultats et les taux de fertilité ?*

### **B1/HYSTEROSCOPIE**

La myomectomie par hystéroscopie semble être la méthode de référence en cas de myome intra-cavitaire (FIGO 0/1) et permet de restaurer les dimensions de la cavité et améliorer de manière conséquente les résultats de fertilité.

Le risque de lésion endométriale et d'adhérences intra-utérine et leurs conséquences sur la conception et la grossesse éventuelle doivent être discutés avec la patiente en pré-opératoire.

Les adhérences intra-utérines au cours des myomectomies hystéroscopiques sont de l'ordre de 7.5% [62].

Valle et al. ont montrés que la sévérité de ces adhérences est directement corrélée à une diminution des taux de fertilité.

Les taux d'accouchement après résection hystéroscopique de myome sous-muqueux varient dans la littérature de 10 % à 69 % [63] ([Tableau 8](#)).

Hormis le travail de *Goldenberg* [63], toutes les autres études n'ont pas tenu compte des autres facteurs d'infertilité rendant de ce fait la mise en cause des myomes sous-muqueux difficilement interprétable. En pratique, l'avantage est qu'ils peuvent être facilement reséqués par hystéroscopie au prix d'une faible morbidité en comparaison aux autres formes de myomectomie.

Les indications consensuelles de la prise en charge chirurgicale hystéroscopique sont les myomes sous-muqueux dont le diamètre est inférieur à 4-5 cm et les myomes intramuraux avec plus de 50 % de leur diamètre dans la cavité utérine.

Comme l'illustre le [Tableau 8](#), l'amélioration du taux de grossesse après résection de myome sous-muqueux a été rapportée par de nombreux auteurs ; cependant, il n'existe aucune étude contrôlée randomisée.

En ce qui concerne les sous-muqueux classés type 2 où moins de 50% est intra-cavitaire, leur abord hystéroscopique est plus compliqué et nécessite le plus souvent une procédure en deux étapes, surtout si la taille est supérieure à 3 cm.

Cammani et al ont démontré que l'approche hystéroscopique est possible pour les fibromes de plus de 5 cm de diamètre [64].

Pour l'infertilité, il est cependant plus prudent de procéder à une résection laparoscopique de ces fibromes, malgré l'augmentation présumée du risque de rupture utérine au cours de future grossesse et du travail obstétrical.

En pratique, la faible morbidité de la myomectomie par hystéroscopie et le bénéfice démontré sur le taux de grossesse sont des éléments forts pour recommander cette procédure chez une patiente infertile présentant un myome sous-muqueux [65].

<u>ETUDE</u>	<u>NB</u> <u>PATIENTES</u>	<u>TAUX DE</u> <u>GROSSESSE</u>	<u>TAUX</u> <u>D'ACCOUCHEMENT</u>
<u>NARAYAN ET</u> <u>AL 1994</u>	<u>27</u>	<u>48.2%</u>	<u>NR</u>
<u>BERNARD ET</u> <u>AL 2000</u>	<u>31</u>	<u>35.5%</u>	<u>69.3%</u>
<u>VARASTEH ET</u> <u>AL 1999</u>	<u>36</u>	<u>53%</u>	<u>36%</u>
<u>VERCELLINI</u> <u>ET AL</u> <u>1999</u>	<u>108</u>	<u>38%</u>	<u>35%</u>
<u>GOLDENBERG</u> <u>1995</u>	<u>15</u>	<u>47%</u>	<u>40%</u>
<u>FERNANDEZ</u> <u>ET AL 2001</u>	<u>59</u>	<u>27%</u>	<u>10%</u>
<u>SHOKEIR ET</u> <u>AL 2005</u>	<u>26</u>	<u>49%</u>	<u>63%</u>
<u>SHOKEIR ET</u> <u>AL 2009</u>	<u>216</u>	<u>63.4%</u>	<u>NR</u>

**Tableau 8 : Paramètres de fertilité après myomectomie HYSTEROSCOPIQUE des SM.**

**NR : non renseigné**

	<u>NB ETUDES</u>	<u>RISQUE RELATIF</u>	<u>INTERVALLE DE CONFIANCE</u>	<u>P</u>
<b><u>CONTROLE :</u></b>	<b><u>Fibrome sans chirurgie</u></b>			
<u>TAUX DE GROSSESSE</u>	<b>2</b>	<b>2.034</b>	<b>1.081-3.826</b>	<b>0.028</b>
<u>TAUX D'IMPLANTATION</u>	<b>0</b>	-	-	-
<u>TAUX DE NAISSANCE VIVANTE</u>	<b>1</b>	<b>2.654</b>	<b>0.920-7.658</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX DE PERTE FŒTALE</u>	<b>1</b>	<b>0.771</b>	<b>0.359-1.658</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX D'ACCOUCHEMENT PREMATURE</u>	<b>0</b>	-	-	-
<b><u>CONTROLE :</u></b>	<b><u>Infertiles sans myomes</u></b>			
<u>TAUX DE GROSSESSE</u>	<b>2</b>	<b>1.545</b>	<b>0.998-2.391</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX D'IMPLANTATION</u>	<b>2</b>	<b>1.116</b>	<b>0.906-1.373</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX DE NAISSANCE VIVANTE</u>	<b>3</b>	<b>1.128</b>	<b>0.959-1.326</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX DE PERTE FŒTALE</u>	<b>2</b>	<b>1.241</b>	<b>0.475-3.242</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX D'ACCOUCHEMENT PREMATURE</u>	<b>0</b>	=	=	=

**Tableau 9 : paramètres de fertilité après myomectomie HYSTEROSCOPIQUE des SM [45].**

## **B2/LAPAROSCOPIE OU LAPAROTOMIE ?**

Tous les fibromes classés type 3 de FIGO et au-delà ainsi que les gros type 2 sont mieux traités par voie laparoscopique ou laparotomique.

Les résultats concernant la fertilité semblent être similaires avec ces deux approches.

Les données combinées de 267 femmes à partir de deux études contrôlées et randomisées comparant la myomectomie par voie coelioscopique et la

myomectomie par voie laparotomique ont démontré des résultats concernant la fertilité qui sont semblables dans les deux groupes [66].

Pour la première étude, 131 patientes programmées pour myomectomie sur infertilité avec au moins un fibrome de plus de 5cm, ont présenté un taux de grossesse similaire à savoir 53.6% pour le groupe laparoscopie et 55.9% pour le groupe laparotomie.

La morbidité fébrile a été réduite dans le groupe laparoscopie avec un meilleur taux d'hémoglobine et une durée d'hospitalisation plus courte [66].

Pour la deuxième étude incluant 132 femmes avec des fibromes, alors que les résultats cumulés au cours des 12 premiers mois suivant la chirurgie étaient concordants (52.9% vs 38.2%), le résultat par cycle tel que le taux de grossesse par cycle (6.5% vs 3.9%) et le temps nécessaire pour concevoir la première grossesse étaient significativement meilleurs dans le groupe laparoscopie.

L'ensemble de ces données semble suggérer la comparabilité en termes de fertilité de la coelioscopie et de la laparotomie.

La laparoscopie permet d'obtenir de meilleur taux d'hémoglobine et de diminuer le séjour hospitalier.

Néanmoins, les conclusions d'une méta-analyse de Pritts et al. [45] sont beaucoup plus nuancées quant au bénéfice général de la chirurgie des myomes intramuraux et sous-séreux pour les patientes avec un désir de conception.

L'auteur insiste sur la morbidité associée au traitement chirurgical soit par laparotomie, soit par coelioscopie chez les patientes infertiles.

En effet, aucun des paramètres évalués n'est amélioré par la prise en charge chirurgicale comme l'illustre le [Tableau 10](#).

D'autres facteurs, non directement impliqués dans l'acte chirurgical, pourraient avoir une influence sur le taux de grossesse après myomectomie.

Ainsi l'âge, notamment supérieur à 35 ans, une durée d'infertilité supérieure à deux ans, l'association à d'autres facteurs d'infertilité (pathologies tubaire, ovarienne, ou facteurs spermatiques), et la localisation postérieure du ou des myomes diminuaient les taux de grossesse [30/35].

Par contre, la résection de myomes responsables de ménométrorragies augmenterait le taux de grossesse [35].

Enfin, certains facteurs inhérents aux myomes, tels que la taille du plus volumineux, le nombre total de fibromes réséqués, et l'empreinte du myome sur la cavité endométriale ne semblaient pas avoir d'influence sur le taux de grossesse postopératoire [30, 35 , 67].

<u>PARAMETRES DE FERTILITE</u>	<u>NB ETUDES</u>	<u>RISQUE RELATIF</u>	<u>INTERVALLE DE CONFIANCE à 95%</u>	<u>p</u>
<u>TAUX DE GROSSESSE</u>	<b>2</b>	<b>3.765</b>	<b>0.47-30.136</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX D'IMPLANTATION</u>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<u>TAUX DE NAISSANCE VIVANTE</u>	<b>1</b>	<b>1.671</b>	<b>0.750-3.723</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX DE PERTE FCETALE</u>	<b>1</b>	<b>0.758</b>	<b>0.296-1.943</b>	<b>NS</b>
<u>TAUX D'ACCOUCHEMENT PREMATURE</u>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

**Tableau 10 : paramètres de fertilité du traitement chirurgical des myomes interstitiels et sous-séreux après myomectomie LPS/LPT [45].**

NS : non significatif.

# CONCLUSION

En conclusion, l'impact des myomes et leurs conséquences sur la fertilité font l'objet de nombreuses études.

La concordance des résultats des différentes études est un élément fort en faveur de l'implication de ces myomes dans l'altération des mécanismes de fertilité.

La prise en charge thérapeutique doit être précoce et tenir compte de plusieurs paramètres.

Dans le cadre de la procréation médicalement assistée, les fibromes utérins sous-muqueux et interstitiels constituent des facteurs d'infertilité, et leurs résections est donc justifiée.

La décision thérapeutique repose donc sur l'âge de la patiente, les délais prévus de prise en charge en procréation médicalement assistée, les résultats de cette AMP et le retard engendré par une éventuelle myomectomie dans le cadre d'une prise en charge en AMP.

De même, il est nécessaire de prendre en considération le taux de grossesse en AMP chez les femmes porteuses de fibromes.

En procréation naturelle, étant donné le manque d'étude randomisée et multicentrique, il est difficile d'établir un lien direct entre les myomes et l'infertilité, bien qu'en l'absence de tout autre facteur d'infertilité, une myomectomie semble être appropriée.

Au contraire, en présence d'autres facteurs d'infertilité, l'implication du myome est moins évidente et la décision de myomectomie doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire.

Au final, bien que de nombreux auteurs se soient intéressés à ce sujet, outre les fibromes sous-muqueux et ceux entraînant une distorsion de la cavité utérine qui nécessitent une myomectomie, aucun lien direct ne peut clairement être établi entre myome et infertilité.

L'ensemble de nos données suggèrent au mieux un lien indirect.

# **BIBLIOGRAPHIE**

[1] Bazot M, Salem C, Froment V, Chopier J. Pathologie myométriale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic-Urologie-Gynécologie, 34-605-B-20, 2002; 18p.

[2] Faculté de Médecine ULP. Fibrome (Strasbourg), Cours de Médecine Module De La Conception à la Naissance, 2004-2005; 200-204.

[3] Fernandez H, Gervaise A, De Tayrac R. Fibromes utérins. Encycl Med Chir Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS), 570-A-10, 2002; 22p.

[4] Abbara A. (page consultée le 26/04/19). Fibromes utérins, [en ligne].  
[http://www.aly-abbara.com/livre gyn obs/termes/fibromes.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/fibromes.html).

[5] 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.

[6] Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy : a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. Hum Reprod 1999 ; 14 : 1735-40.

[7] Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P ,

Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review, Arch Gynecol Obstet. 2018 Jan;297(1):13-25. doi: 10.1007/s00404-017-4566-7. Epub 2017 Oct 20.

[8] Jacques Donnez, and Marie-Madeleine Dolmans, Uterine fibroid management:

from the present to the future, Human Reproduction Update, pp. 1–22, 2016.

[9] Preet Kamal, Ripan Bala, Madhu Nagpal, Harmanpreet Kaur, Cesarean Myomectomy: Practical Issues, Original Research Article, 2017

[10] Elugwaraonu O, Okojie AIO, Okhia O, Oyadoghan GP. The incidence of uterine fibroid among reproductive age women. IJBAIR. 2013;2(3):55–60.

[11] ASRM Practise Committee. Myomas and reproductive function. Fertil Steril. 2006; 86:S194–9. This article reviews the then current methods of management of fibroid and also examines the relationship between the fibroid and reproductive function.

[12] P. Purohit<sup>1</sup> & K. Vigneswaran<sup>1</sup> Fibroids and Infertility, Curr Obstet Gynecol Rep, 2016

[13] R. Fanchin , O. Picone , J.-M. Ayoubi , S. Marcadet-Fredet , J. Kadoch , R. Frydman Contractilité utérine et reproduction humaine : nouvelles perspectives , Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 31, N° 4 - juin 2002 pp. 325-332

[14] Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. Hum Reprod Update. 1998;4:520–5.

[15] Yoshino O, Nishii O, Osuga Y, Asada H, Okuda S, Orisaka M, et al. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. J Minim Invasive Gynecol. 2012;19(1):63–7.

[16] Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. Hum Reprod. 2010;25:2475–9. This article extensively looks at different mechanism by which fibroids particularly intramural in nature, affects implantation.

[17] Kido A, Ascher SM, Hahn W, Kishimoto K, Kashitani N, Jha RC, et al. 3 T MRI uterine peristalsis: comparison of symptomatic fibroid patients versus controls. Clin Radiol. 2014;69:468–72.

[18] Ben-Nagi J, Miell J, Mavrellos D, Naftalin J, Lee C, Jurkovic D. Endometrial implantation factors in women with submucous uterine fibroids. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):610–5. This article extensively looks at different mechanism by which fibroids particularly submucosal in nature, affects implantation.

[19] Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):242–53. This review comprehensively summarizes the current knowledge about the proposed mechanisms of implantation failure in gynecological diseases, the evaluation of endometrial receptivity and the treatment methods to improve implantation.

[20] Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2010;93:2027–34.

[21] Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2009;24:3180–7.

[22] Alizadeh Z, Faramarzi S, Saidijam M, Alizamir T, Esna-Ashari F, Shabab N, et al. Effect of intramural myomectomy on endometrial HOXA10 and HOXA11 mRNA expression at the time of implantation window. *Iran J Reprod Med*. 2013;11:983–8.

[23] Kitaya K, Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids. *Hum Immunol*. 2010;71:161–63.

[24] Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and ‘endometrial subendometrial myometrium unit disruption disease’ are two different entities. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:281–91.

[27] Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441-5.

- [28] Fernandez H, Kadoch O, Capella-Allouc S, Gervaise A, Taylor S, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucous myomas: longterm results. *Ann Chir* 2001;126:58-64.
- [29] Poncelet C, Benifla JL, Batallan A, Darai E, Madelenat P. Myoma and infertility: analysis of the literature. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29: 413-21.
- [30] Vercellini P, Maddalena S, De Giorgio O, Pesole A, Ferrari L, Crosignani PG. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 1999;72:109-14.
- [31] Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?, Hum Reprod. 2002 Jun;17(6):1424-30.
- [32] Chaker, A., et al. "[Uterine fibromyomas: fertility after myomectomy. (About 41 cases)]." *Tunis Med*. 82.12 (2004): 1075-81
- [33] Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106-9.
- [34] Chigbu B, Aluka C, Onwere S, Kamanu C, Feyi-Waboso P, Okoro O, et al.  
Fertility following myomectomy at Aba, South Eastern Nigeria. *J Med Invest Pract* 2014;10:135. †
- [35] Fauconnier A, Dubuisson J, Ancel P, Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Hum Reprod* 2000;15:1751-7.
- [36] Seoud MA, Patterson R, Muasher SJ, Coddington CC. Effects of myomas or prior myomectomy on in vitro fertilization performance. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:217-21.
- [37] Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z.

Effect of uterine leiomyomata on the results of in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995;10:2576-8.

[38] Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687-91.

[39] Ramzy AM, Sattat M, Amin Y, Mansour RT, Seror CI, Aboulghar MA. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998;13:198-202.

[40] Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH, et al. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192-7.

[41] Jun SH, Ginsurg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139-43.

[42] Surrey ES, Liez AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75: 405-10.

[43] Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81:582-7.

[44] Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007;13:465-76.

[45] Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.

[46] Narayan R. Rajat, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1994; 1:307-11.

[47] Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2001;56:483-91.

[48] Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. Gynecol Obstet Invest 2005;59:225-30.

[49] 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;198:357-66.

[50] Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2010;25:418-29.

[51] Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC, “Infertility and Uterine Fibroids”, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology (2016), doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001

[52] CNGOF, le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans le numéro du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Volume 40 – Décembre 2011 - n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2011;40:693-962.

[53] Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata : etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril 1981 ; 36 : 433-45

[54] Lopez P. Chez une femme infertile, la présence d'un ou plusieurs myomes de moins de trois centimètres de diamètre justifie-t-elle une myomectomie ? Contracep Fertil Sex 1997 ; 25 : 350-1.

[55] Lyons EA, Taylor PJ, Zheng XH, Ballard G, Levi CS, Kredentser JV. Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil Steril* 1991 ; 55 : 771-4.

[56] Ali A, Fateen B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-tobge A. A new mechanism of infertility associated with myoma : decreased production of heparin-binding epidermal growth factor in the endometrium. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 49.

[57] Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418–29.

[58] Hugh S. Taylor, M.D Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? May 2018 Volume 109, Issue 5, Pages 784–785 fertility and sterility

[59] Thomson M, Carr B, Intramural myomas: to treat or not to treat, May 2016 volume 2016: 8 pages 145-149.

[60] Grainger D, Seifer D, Frazier L, RallM, Tjaden B, Merrill J. Racial disparity in clinical outcomes from women using advanced reproductive technologies (ART): analysis of 80,196 ART cycles from the SART database 1999 and 2000. *Fertil Steril.* 2004;82:S37–8.

[61] Feinberg EC, Larsen FW, Catherino WH, Zhang J, Armstrong AY. Comparison of assisted reproductive technology utilization and outcomes between Caucasian and African American patients in an equal-access-to-care setting. *Fertil Steril.* 2006;85(4):888–94.

[62] Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;161(6 Pt 1):1459–70.

[63] Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z, Bider D, Rabinovici J, Seidman DS. Outcome of hysteroscopic resection of submucous myomas for infertility. *Fertil Steril* 1995;64:714-6.

[64] Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Ferrero B, Migliaretti G, Deltetto F. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17: 59–65.

[65] Erdinç Sarıdoğan<sup>1</sup>, Ertan Sarıdoğan, Management of fibroids prior to in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: A pragmatic approach, *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2019; 20: 55-9

[66] Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*. 2000;15:2663–8.

[67] Xiaodan\_Wang, Li\_Chen, Hengyu\_Wang, Qin\_Li, XiruLiu, and Hongbo\_Qi, The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis, *BioMed Research International* Volume 2018, Article ID 8924703.