



Thèse

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

L'occlusion préventive des artères utérines au cours d'une myomectomie
par laparoscopie a-t-elle un impact sur les marqueurs de la réserve
ovarienne ? Une étude randomisée contrôlée

Ramyead, Lauriane

How to cite

RAMYEAD, Lauriane. L'occlusion préventive des artères utérines au cours d'une myomectomie par laparoscopie a-t-elle un impact sur les marqueurs de la réserve ovarienne ? Une étude randomisée contrôlée. Doctoral Thesis, 2021. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:150861](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:150861)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:150861>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:150861](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:150861)

Section de médecine Clinique
Département de la femme, de l'enfant
et de l'adolescent
Service de gynécologie

Thèse préparée sous la direction du Dr Jean Dubuisson

**L'occlusion préventive des artères utérines
au cours d'une myomectomie par
laparoscopie a-t-elle un impact sur les
marqueurs de la réserve ovarienne ? Une
étude randomisée contrôlée**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par Lauriane Mira RAMYEAD
de Genève (GE)

Thèse n°11041
Genève
2020



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Lauriane Mira RAMYEAD

originnaire de France

Intitulée :

**L'occlusion préventive des artères utérines au cours d'une
myomectomie par laparoscopie a-t-elle un impact sur les
marqueurs de la réserve ovarienne ? Une étude randomisée
contrôlée**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 2 mars 2021

Thèse n° **11041**

Cem Gabay

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Résumé

Ce travail de thèse se décompose en deux parties.

Premièrement, il met en lumière les informations disponibles dans la littérature concernant le diagnostic et les possibilités de prise en charge des femmes porteuses d'utérus myomateux. Il est également abordé la question de l'impact potentiel de la pathologie myomateuse et des différentes options thérapeutiques possibles sur la fertilité spontanée.

Dans un deuxième temps, il expose les résultats préliminaires de l'étude ORAM (Ovarian Reserve After Myomectomy). Cette étude porte sur les conséquences de l'occlusion préventive des artères utérines lors de la myomectomie par laparoscopie sur les pertes sanguines per-opératoires, l'évolution des symptômes cliniques, le taux de récurrence de myomes et la fertilité. L'objectif principal est d'évaluer l'impact de l'occlusion définitive des artères utérines sur la réserve ovarienne. Cependant, l'étude étant toujours en cours, cette issue ne sera analysée que lorsque l'essai sera terminé. Ainsi, les résultats exposés ici sont intermédiaires et non publiés.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mes deux mentors, Dre Isabelle Streuli et Dr Jean Dubuisson, pour la réalisation de cette étude clinique, sans qui elle n'aurait pas pu débuter. Je tiens à les remercier pour leur aide continue au cours des six dernières années. Je suis ravie d'avoir travaillé sous leur supervision car, outre leur appui scientifique, ils ont toujours été présents pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

J'adresse mes remerciements sincères au Dr Jean Dubuisson, médecin adjoint agrégé responsable de l'unité de chirurgie gynécologique, qui me fait l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse.

Je remercie le Professeur Patrick Petignat, chef du service de gynécologie, qui a favorisé la concrétisation de l'étude clinique et qui m'a encouragée tout au long de cette thèse.

Je tiens à remercier sincèrement le Professeur Michel Boulvain, anciennement médecin adjoint agrégé responsable de l'unité de développement en obstétrique, spécialiste en épidémiologie clinique et statistique. Il m'a supervisée et soutenue déjà lors de mes études en médecine pour l'aboutissement de mon travail de master, et aujourd'hui pour l'accomplissement de ma thèse. C'est un honneur et un plaisir d'avoir pu bénéficier de son aide et de ses connaissances pour l'analyse statistique des données issues de cette étude clinique.

Je remercie mesdames Laurence Fonteneau et Cécile Guillot, infirmières assistantes de recherche, pour leur travail méticuleux dans la récolte des données et surtout pour l'accompagnement qu'elles ont offert aux patientes. Elles ont été disponibles et fiables durant toute la durée de l'étude et ont rendu notre collaboration facile et précieuse.

Je remercie tous les acteurs qui ont participé à la réalisation de l'étude, les chirurgiens, les infirmiers, et tout particulièrement les patientes.

Je ne peux oublier mesdames Nicole Dupraz et Umberta Caloia, que je remercie pour leur aide dans la rédaction de cette thèse, et qui ont su apporter un regard extérieur critique et juste.

Mes derniers remerciements vont à mon conjoint et ma famille qui ont tout fait pour m'aider, qui m'ont soutenue et surtout supportée dans tout ce que j'ai entrepris.

Table des matières

1. Introduction	5
2. Généralités sur les myomes utérins	6
- Epidémiologie	6
- Présentation clinique	6
- Examens complémentaires	7
- Diagnostic différentiel	10
3. Prise en charge	11
○ Médicale	12
○ Chirurgicale	14
▪ Myomectomie	14
▪ Occlusion des artères utérines	15
○ Non chirurgicale	16
▪ Embolisation des artères utérines	15
▪ Ultrasons focalisés	17
▪ Radiofréquence	17
4. Myomes et infertilité	17
- Impact des myomes sur la fertilité	17
- Evaluation de la réserve ovarienne	18
- Effet de la myomectomie sur la réserve ovarienne	19
5. Etude ORAM (Ovarian Reserve After Myomectomy)	21
- Intérêt de l'étude	21
- Matériels et méthodes	21
- Résultats	24
- Discussion	31
6. Conclusion	34

1. Introduction

Les myomes utérins sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer. La grande majorité des myomes sont asymptomatiques, de découverte fortuite et ne nécessitent ni surveillance ni traitement. Cependant, selon leur taille et leur localisation, certains myomes peuvent être à l'origine de saignements utérins anormaux, de douleurs pelviennes, et plus rarement d'une compression des organes de voisinage (symptômes digestifs et urinaires) et de troubles de la fertilité.

En dehors d'un contexte d'infertilité et de désir de grossesse, l'abstention thérapeutique est actuellement recommandée pour les myomes utérins asymptomatiques.

Chez les femmes symptomatiques ayant un désir de grossesse, la prise en charge des myomes utérins constitue, ces dernières années, un véritable défi en raison du recul de l'âge de la première grossesse et de la nécessité de préserver la fertilité ultérieure.

Le traitement chirurgical de référence des myomes symptomatiques reste l'hystérectomie, traitement le plus efficace qui est associé à un taux de satisfaction des patientes très élevé à long terme. Les myomes utérins sont ainsi la première cause d'hystérectomie dans de nombreux pays, notamment en Suisse, en France et aux Etats-Unis. Plusieurs alternatives à l'hystérectomie se sont parallèlement développées ces dernières années chez les femmes souhaitant conserver leur utérus : myomectomie, embolisation radiologique des artères utérines, ultrasons focalisés et radiofréquence.

La myomectomie, notamment par voie mini-invasive laparoscopique, est actuellement considérée comme le traitement conservateur de référence. Cependant, elle doit faire face à trois problématiques principales : le risque hémorragique péri-opératoire, le risque de récurrence et la préservation de la fertilité. D'après les données récentes de la littérature, l'occlusion préventive des artères utérines (OAU) au cours des myomectomies par laparoscopie apparaît comme une technique sûre et efficace pour diminuer les pertes sanguines per- et post-opératoires, assurer la qualité de la suture myométriale, améliorer la symptomatologie au long cours et diminuer le risque de récurrence. Concernant la fertilité ultérieure, les grossesses sont possibles après OAU mais les données prospectives manquent pour déterminer l'impact réel sur la réserve ovarienne, le déroulement de la grossesse, le mode d'accouchement et le risque hémorragique (anomalie de placentation). Même si les données sont actuellement rassurantes, il n'existe pas de recommandations pour utiliser cette technique en routine chez les femmes ayant un désir de grossesse.

Nous exposerons dans un premier temps les données actualisées de la littérature concernant le diagnostic et les différentes stratégies thérapeutiques en cas de pathologie myomateuse. Nous verrons ensuite l'impact possible des myomes utérins sur la fertilité. Enfin, nous détaillerons puis analyserons les résultats de l'essai clinique randomisé, toujours en cours.

L'objectif primaire de cette étude est de déterminer l'impact de l'OAU sur la réserve ovarienne. Les objectifs secondaires sont de connaître son effet sur les pertes sanguines péri-opératoires, l'amélioration des symptômes et le risque de récurrence.

Les marqueurs de la réserve ovarienne comprenant le compte folliculaire antral et l'AMH ne seront pas analysés à ce stade, afin de ne pas biaiser la poursuite de l'étude en augmentant le risque d'erreur type I. Un résultat statistiquement significatif concernant

notre issue primaire pourrait nous inciter à cesser l'étude. Nous tenons à avoir des résultats complets. Ainsi, seuls les objectifs secondaires seront évalués.

Par ailleurs, les résultats de l'essai clinique ne seront publiés qu'une fois l'étude terminée. Les chiffres exposés ici permettent toutefois de connaître la tendance des résultats et leur impact sur notre activité clinique.

2. Généralités sur les myomes utérins

- Epidémiologie

Le myome utérin est la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. La prévalence augmente avec l'âge, variant de 20% à 40% avant 35 ans pour atteindre près de 70% vers 50 ans [1, 2]. Malgré ces pourcentages élevés, environ 70% des myomes utérins sont asymptomatiques [3]. L'incidence est particulièrement élevée chez les femmes d'origine africaine : elles développent 3 à 9 fois plus de myomes que les femmes d'origine caucasienne[4]. Elles sont concernées à un âge plus jeune en moyenne et le volume des myomes est globalement plus grand [5].

D'autre part, il existe une prédisposition familiale, avec 2 fois plus de risque d'avoir un myome lorsqu'une parente du premier degré est atteinte (sœur ou mère) [3].

Des facteurs associés à la croissance des myomes ont été décrits, et ceci de manière significative, comme l'obésité, un âge aux premières règles inférieur à 10 ans, la nulliparité, l'infertilité, la consommation excessive d'alcool, de café et la carence en vitamine D [3].

- Présentation clinique

Les femmes symptomatiques peuvent l'être sous plusieurs formes selon la localisation, la taille et le nombre de myomes.

Les symptômes les plus fréquents sont les saignements utérins anormaux qui concernent 30% des femmes symptomatiques [6].

Dans cette situation, les myomes sont au contact de l'endomètre (myomes sous-muqueux ou endocavitaires) et provoquent des hyperménorrhées et /ou des ménorragies, fréquemment à l'origine d'une anémie ferriprive chronique [6]. Cette symptomatologie est très invalidante pour les femmes et peut avoir un important retentissement sur leur qualité de vie, les amenant à consulter de manière itérative en gynécologie. La pathologie myomateuse représente en effet la première cause de consultation en gynécologie chez la femme entre 40 et 50 ans [7].

D'autres symptômes moins fréquents peuvent être présents, d'ordre urinaire ou digestif. Les myomes comprimant la vessie peuvent provoquer une pollakiurie, une dysurie voire un globe vésical[6].

Une constipation peut être la conséquence d'une compression digestive par l'utérus myomateux.

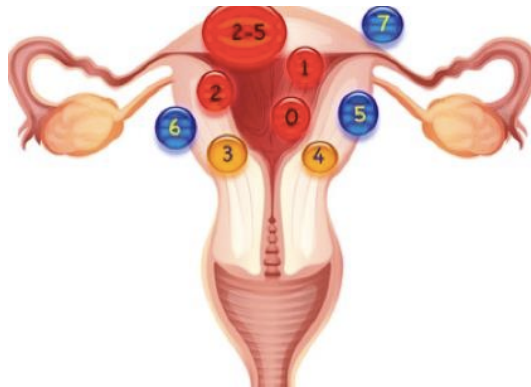
Les patientes peuvent également ressentir une pesanteur pelvienne voire des douleurs pelviennes en cas de volumineux myome. Plus rarement, certains myomes sont à l'origine de troubles de la sexualité de type dyspareunie.[6].

La relation entre myome et infertilité est controversée et difficile à établir en raison d'une origine souvent multifactorielle de l'infertilité et de la prévalence élevée des myomes utérins dans la population générale. La proportion de femmes dont l'infertilité est uniquement en lien avec la présence d'un utérus myomateux est probablement très faible, de l'ordre de 2% à 3% [8]. Entre 5 et 10% des femmes consultant pour infertilité présentent des myomes, [3] en général de localisation sous-muqueuse. Par ailleurs, les complications obstétricales ne sont pas rares. Les études révèlent une augmentation significative du taux de fausses couches précoces, d'accouchements prématurés, de présentations non céphaliques, de petits poids de naissance et d'hémorragies du post-partum [6]. Ainsi, il est fondamental de pouvoir proposer à ces femmes une prise en charge optimale pour leur assurer l'obtention d'une grossesse et minimiser les risques obstétricaux.

La raison pour laquelle certains myomes deviennent symptomatiques et d'autres quiescents n'est jusqu'alors pas connue.

- Examens complémentaires

A l'aide de l'imagerie, les myomes sont répertoriés selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO) publiée en 2011, qui se base essentiellement sur le siège des myomes et leur impact sur la cavité endométriale [9].

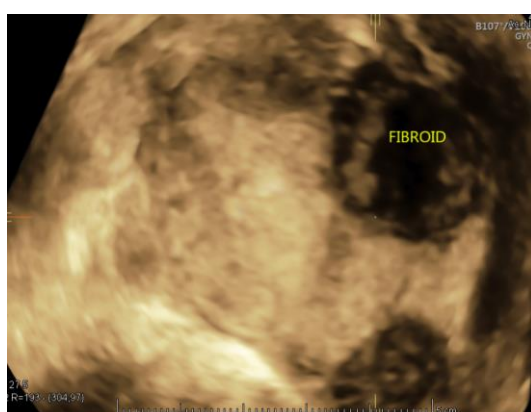


Classification FIGO 2011 des myomes utérins

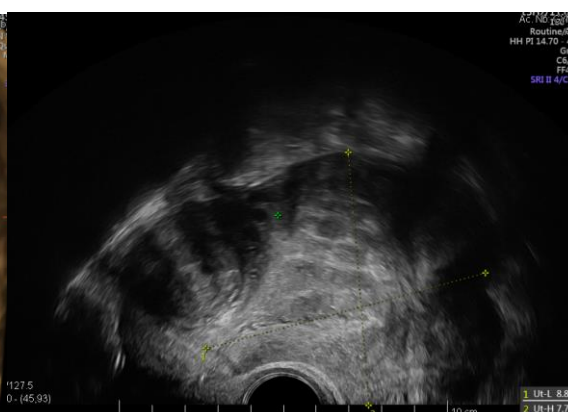
Système de classification des myomes.		
Sous-muqueux	0	Intracavitaire pédonculé
	1	Intramural < 50 %
	2	Intramural ≥ 50 %
Autres	3	Au contact de l'endomètre ; 100 % intramural
	4	Intramural
	5	Sous-séreux intramural ≥ 50 %
	6	Sous-séreux intramural < 50 %
	7	Sous-séreux pédonculé
Myome hybride (intéresse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

Classification FIGO 2011 des myomes utérins

Le diagnostic de myome utérin est principalement posé par l'échographie pelvienne avec une sensibilité et une spécificité variant respectivement de 90 à 100% et de 87 à 98% [10]. L'échographie est réalisée par voie endo-vaginale mais également sus-pubienne notamment en présence de myome sous-séreux et/ou de diamètre supérieur à 5 cm. Les images 2D et 3D sont complémentaires et permettent de préciser la cartographie des myomes.

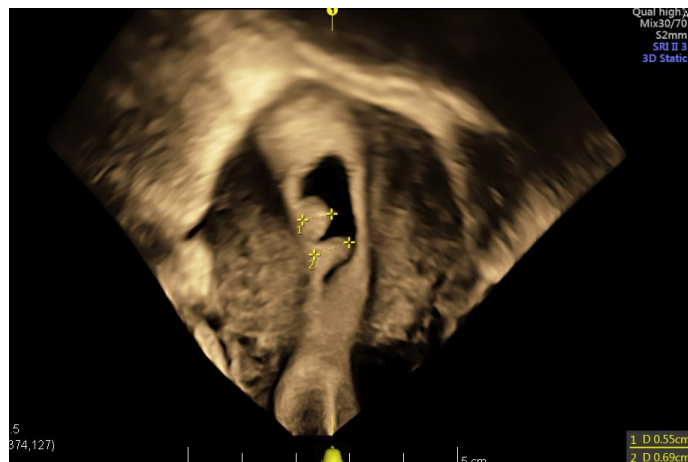


Echographie 3D.
Myome latéral gauche FIGO 2-5
Iconographie HUG



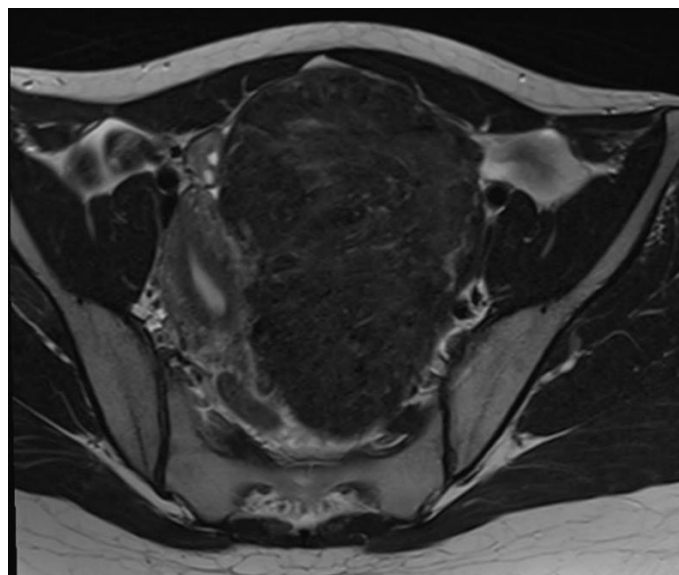
Echographie 2D
Myome postéro-isthmique FIGO 5
Iconographie HUG

Pour la visualisation des myomes sous-muqueux, l'hydrosonographie est un excellent outil diagnostique. Sa sensibilité est proche de 100% pour une spécificité de 85% [11].



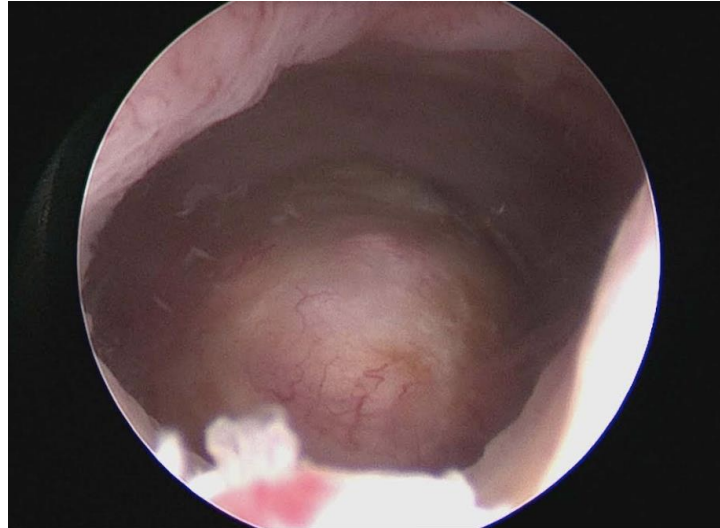
Hydrosonographie
Iconographie HUG, 2020

En cas de myomes multiples et/ou lorsque l'échographie est peu contributive, une cartographie précise par une IRM pelvienne peut être réalisée, notamment avant un traitement chirurgical conservateur. Elle comprend une séquence fonctionnelle et une séquence dynamique. Les myomes sont typiquement en hyposignal T2, sans restriction de la diffusion.



IRM pelvienne, utérus myomateux
Iconographie HUG, 2020

L'hystéroscopie diagnostique reste un examen invasif comparativement à l'échographie, mais permet une visualisation précise du siège des myomes sous-muqueux avant une prise en charge chirurgicale par hystéroscopie opératoire.



Hystéroscopie. Myome postéro-fundique, FIGO 1.
Iconographie HUG

Dans le bilan diagnostique, le dosage de l'hémoglobine et de la ferritine doit être réalisé afin d'évaluer la gravité de l'anémie secondaire aux saignements utérins anormaux. Une anémie sévère doit être impérativement corrigée avant une prise en charge chirurgicale afin de diminuer le risque de morbi-mortalité post-opératoire [12].

- Diagnostic différentiel

Adénomyome

Le principal diagnostic différentiel du myome utérin est l'adénomyome. Celui-ci se caractérise par une invasion du myomètre par des glandes et du stroma endométrial et s'associe à une hypertrophie du myomètre adjacent. Il est important de différencier ces deux entités, car leur étiopathogénie et leur prise en charge sont différentes [10, 13]. L'échographie pelvienne peut être discriminative mais l'IRM reste la plus performante en cas de doute diagnostique.

Léiomyosarcome

Le léiomyosarcome utérin est le diagnostic différentiel du myome qui pose le plus de difficultés. Il s'agit d'une tumeur mésoenchymateuse maligne de l'utérus. Les caractéristiques histologiques qui la différencient des léiomyomes sont la présence d'au moins deux des trois critères suivants : nécrose cellulaire de nature tumorale, atypies nucléaires modérées à sévères et index mitotique élevé > 10 mitoses par champs [14]. Macroscopiquement, l'aspect est évocateur en cas de tumeur hétérogène, jaunâtre, friable, mal limitée, de consistance molle, siège de remaniements nécrotiques et hémorragiques, dont l'énucléation chirurgicale est difficile en raison d'un plan de clivage

avec le myomètre inexistant. L'incidence du léiomyosarcome est extrêmement rare [15, 16]. Elle est de 1,7/1000 aux Hôpitaux Universitaires de Genève. [17]

Les critères échographiques suggestifs de léiomyosarcome sont la présence d'une masse utérine myométriale unique, de taille supérieure à 8 cm de diamètre, d'aspect solidokystique dans 50% des cas, avec une nécrose centrale dont la vascularisation persiste[18, 19].

Néanmoins, les critères échographiques ne sont pas fiables. Seuls 20% des léiomyosarcomes confirmés sur pièce opératoire sont suspectés à l'échographie [16]. L'IRM pelvienne est intéressante car elle utilise des séquences fonctionnelles de diffusion qui permettent de caractériser l'hypercellularité d'une tumeur (diffusion weighted imaging). Cependant, la spécificité est faible malgré une bonne sensibilité, avec une valeur prédictive positive évaluée à 52% [20]. Les signes suspects de malignité en cas de masse myométriale sont :

- un hypersignal de diffusion ;
- un signal intermédiaire ou un hypersignal en T2 ;
- une restriction de la diffusion ;
- une hémorragie intra-lésionnelle ;
- un réhaussement hétérogène après injection de gadolinium ;
- des signes d'envahissement des organes de voisinage [20]

3. Prise en charge

L'objectif de la prise en charge des femmes souffrant de myomes utérins est de soulager leur inconfort en leur proposant un traitement adapté. Certaines femmes ne souhaitent pas conserver leur utérus et d'autres sont fermement décidées à l'enlever, pour différentes raisons (quel que soit le désir ou non de grossesse) : représentation de soi, image corporelle ou conséquences de l'hystérectomie. Nous devons leur proposer un panel de traitements médicamenteux et chirurgicaux prenant en compte les intérêts et les limites propres à chaque situation clinique.

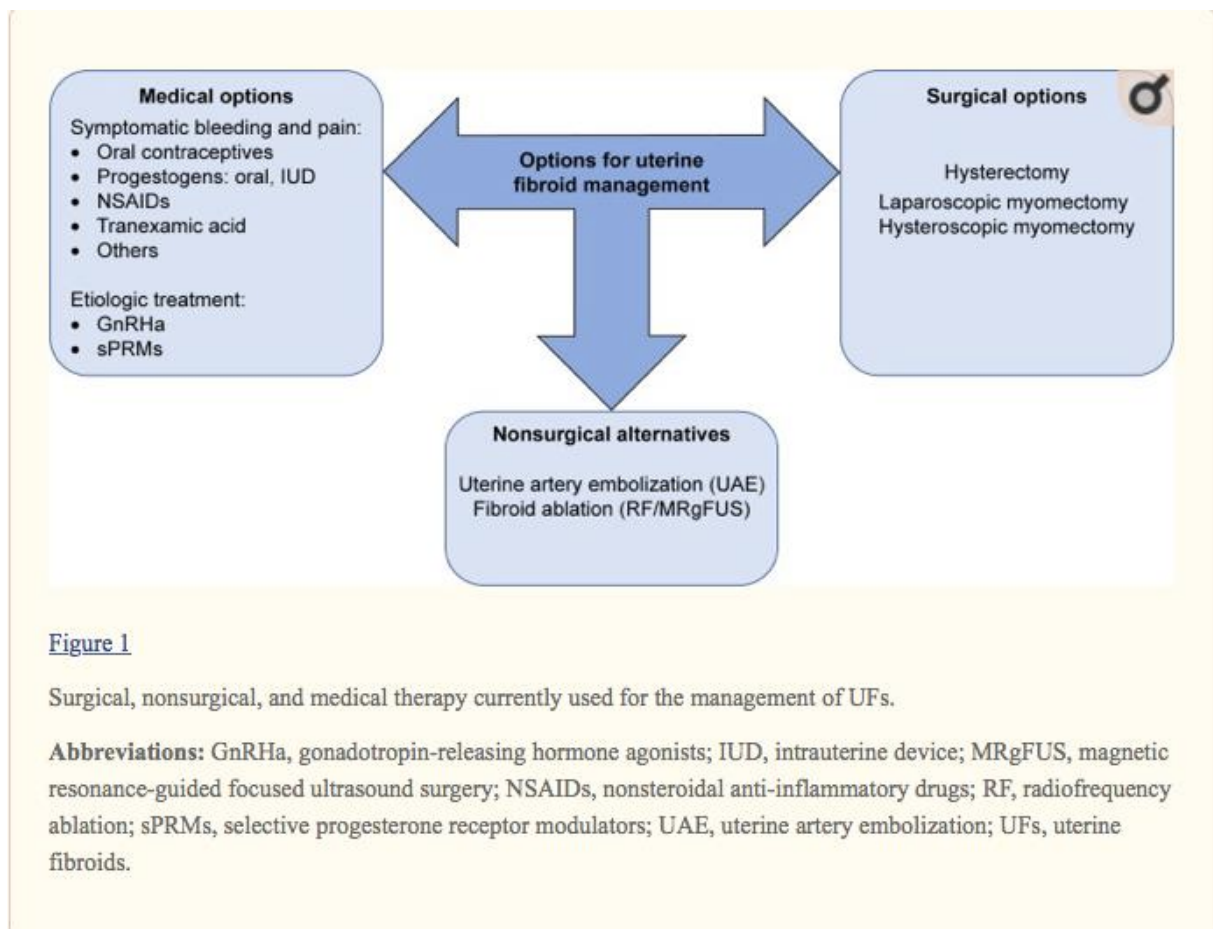
En cas de myomes utérins symptomatiques, un traitement médical, chirurgical ou radiologique peut être proposé en fonction de différents critères :

- l'âge
- le désir de grossesse
- le désir de préserver l'utérus
- le nombre et le siège des léiomyomes
- la symptomatologie dominante
- les comorbidités associées
- les difficultés opératoires attendues (antécédents chirurgicaux multiples, myomectomies multiples)
- l'expérience de l'opérateur

Les différentes alternatives thérapeutiques doivent être discutées individuellement avec chaque femme, en prenant en compte la balance « bénéfices-risques » de chacune des options.

Nous proposons généralement en première intention, un traitement médicamenteux. En cas d'échec ou de non satisfaction des patientes, une prise en charge invasive par

chirurgie (myomectomie ou hystérectomie), par embolisation des artères utérines, par ultrasons focalisés ou par radiofréquence est discutée.



Gupta, S., *clinical presentation of fibroids*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2008. 22(4): p. 615-626.

○ Prise en charge médicale

La prise en charge médicale des myomes utérins s'appuie sur les traitements hormonaux dont le principal objectif est le traitement des symptômes, notamment des saignements utérins anormaux. Les molécules prescrites en première intention sont les oestro-progestatifs, les progestatifs, le stérilet hormonal et les agonistes de la GnRH en deuxième intention [21]. Les agonistes ne sont pas en mesure de faire disparaître les myomes et peuvent entraîner des effets indésirables parfois mal supportés (bouffées de chaleur, céphalées, insomnie).

Pour limiter les saignements utérins anormaux, il est possible de compléter le traitement hormonal par un anti-fibrinolytique : l'acide tranéxamique [21].

En cas de dysménorrhée importante, un anti-inflammatoire non stéroïdien peut être proposé [21] avec un rôle significatif sur la diminution des saignements.

Il est fondamental de prévoir un suivi clinique chez les femmes sous traitement hormonal afin d'évaluer la satisfaction du traitement et l'évolution des symptômes.

1. Progestatifs

La prescription d'un traitement progestatif est indiquée en cas d'hyperplasie endométriale, phénomène pouvant être associé aux myomes. Il n'a pas d'effet sur le volume des myomes. Il vise à réduire les saignements utérins anormaux en diminuant l'hyperplasie endométriale (NP2). Le bénéfice rapporté par voie orale est de 25 à 50 %, pendant 21 jours par mois.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel est efficace pour réduire les saignements et restaurer le taux d'hémoglobine (NP2). Sa pose peut être proposée en dehors des cas de myomes de type FIGO 0 [21].

2. SPRM

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM) (dont l'ulipristal acétate fait partie) sont une possibilité pour le traitement d'utérus myomateux symptomatiques avant une prise en charge chirurgicale [22].

L'Esmya (ulipristal acétate 5 mg) a fait l'objet de restrictions d'utilisation en 2018 suite à l'annonce d'hépatotoxicité du traitement. Des cas d'hépatite fulminante nécessitant parfois une greffe ont été décrits.

Gati retrouve un risque de dysfonction hépatique secondaire à l'Esmya s'élevant à 2,9%. A titre de comparaison, la dysfonction hépatique est retrouvée dans 0,8% des cas lors de prise de mifepristone et 1,6% des cas lors de prise de leupropréline. [23]

Malgré les mesures d'encadrement du risque prises, un cas d'hépatite fulminante et plusieurs cas d'hépatotoxicité ont été signalés, imposant sa suspension.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a rendu sa décision le 4 septembre 2020, et a interdit définitivement la prescription d'Esmya à l'échelle de toute l'Union Européenne.

3. Analogues du GnRH (leuproréline et la triptoréline).

Leur utilisation se fait principalement dans un cadre pré-opératoire et ne peut être que transitoire du fait de leurs effets secondaires comme les symptômes ménopausiques parfois mal vécus par les patientes, mais surtout à cause de risque de déminéralisation osseuse après 6 mois de traitement. Ils permettent une réduction des saignements accompagnée d'une restauration d'un taux d'hémoglobine proche de la normale en pré-opératoire (NP1). Ils peuvent être prescrits pour une durée de 2 à 3 mois en cas d'anémie ($Hb < 8$ g/dl) ou lorsqu'une réduction du volume du myome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire. Une thérapie oestrogénique substitutive par voie orale peut être ajoutée pour limiter les effets secondaires. Cependant, ce traitement pourrait limiter la réduction du volume des myomes par rapport aux agonistes seuls (NP3).

4. Anti-fibrinolytiques

Les saignements utérins anormaux liés aux myomes utérins sont entretenus par une fibrinolyse locale. La prise d'acide tranéxamique durant 3 à 4 jours diminue les saignements menstruels (NP2) en agissant sur la fibrinolyse [21].

5. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*

Ils peuvent entraîner une réduction des saignements utérins anormaux, avec cependant une efficacité moindre que l'acide tranéxamique, ou le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (NP1). Ils sont efficaces en cas de douleurs liées à la nécrobiose aseptique d'un myome (NP2) [21].

○ **Prise en charge chirurgicale : myomectomie**

La myomectomie chirurgicale est le traitement de référence pour les femmes ayant un désir de grossesse. Plusieurs voies d'abord sont possibles en fonction de la localisation et de la taille des myomes : hystéroscopie, laparotomie, laparoscopie, laparoscopie assistée au robot et même voie vaginale.

Près de 80% des symptômes sont améliorés après myomectomie avec un risque de récurrence sur 10 ans de 27%. Le risque de récurrence augmente avec le nombre de myomes[24]. Ceci peut être expliqué par le fait que les petits myomes sont laissés en place en privilégiant l'ablation des myomes les plus volumineux.

Hystéroscopie

L'hystéroscopie est le traitement de choix pour la prise en charge des myomes symptomatiques intra-cavitaires, de type FIGO 0 à 2, de taille allant jusqu'à 5 cm de diamètre avec une distance de sécurité de 5 mm entre le myome et la séreuse utérine [25].

Laparoscopie

La voie laparoscopique est proposée:

- En cas myome unique intra-mural ou sous-séreux de moins de 9 cm
- En présence de 4 myomes maximum, dont chacun mesure 4 cm au plus
- Si la somme de la mesure des myomes en cm est inférieure à 13.

La laparoscopie s'est imposée ces dernières années comme la voie d'abord à privilégier pour le traitement des myomes utérins intra-muraux et sous-séreux en raison des avantages qu'elle présente par rapport à la laparotomie [26] [27]. Il s'agit d'une technique mini-invasive à l'origine d'une diminution des douleurs post-opératoires, de la durée d'hospitalisation et de la durée de convalescence, avec des résultats en terme d'efficacité et de sécurité similaires à ceux de la laparotomie dans les différents essais randomisés publiés [9, 13, 28, 29]. Le risque de formation d'adhérences semble également diminuer, avec des avantages possibles sur la fertilité ultérieure.

En effet, les adhérences post-opératoires concernent environ 90 % des patientes après myomectomie par laparotomie[30, 31] et sont localisées en regard des annexes dans 35 à 93 % des cas. Lorsque la myomectomie est réalisée par voie laparoscopique, le risque d'adhérences post-opératoires est de 20 à 65 % selon les études avec un risque d'adhérences annexielles de 10 à 25 %.[32] [33].

Complications

Le traitement chirurgical conservateur se trouve cependant confronté à deux problématiques majeures : celle de la morbidité liée au geste opératoire et celle de la récurrence des myomes et/ou des symptômes.

Concernant la morbidité liée à la chirurgie, la myomectomie est associée à un risque important d'hémorragie per- ou post-opératoire nécessitant, dans certains cas, le recours à une transfusion sanguine et/ou à une hystérectomie à visée hémostatique, ceci quelle que soit la voie d'abord utilisée[34]. Dans certaines séries rapportant la morbidité liée à la myomectomie abdominale, le risque de transfusion sanguine s'élève même à plus de 20% avec un risque d'hystérectomie de 2%[34].

Plusieurs techniques ont été développées pour diminuer le risque hémorragique, s'appuyant essentiellement sur deux principes:

- la suppression du flux sanguin provenant des artères utérines : technique du « tourniquet » péri-cervical, embolisation radiologique pré-opératoire, occlusion chirurgicale préventive des artères utérines;
- l'utilisation d'agents utérotoniques ou vasoconstricteurs: administration d'ocytocine, de misoprostol ou de sulprostone, injection intramyométriale de vasopressine ou d'épinéphrine associée à la bupivacaine.

Une revue systématique de la Cochrane publiée en 2009 note une diminution significative des saignements avec l'utilisation du misoprostol intravaginal, de la vasopressine et de l'épinéphrine + bupivacaine en intramyométrial et du tourniquet péri-cervical[35].

Concernant le risque de récurrence après myomectomie chirurgicale, Nezhat retrouve dans une série de 114 myomectomies par laparoscopie un risque cumulé de récurrence à 5 ans de 51.4%[36]. Les récurrences peuvent s'expliquer soit par l'apparition de nouveaux myomes soit par la persistance de myomes laissés en place lors de la myomectomie en raison de leur taille ou de leur localisation profonde. L'occlusion des artères utérines pourrait diminuer ce risque de récurrence.

○ **Chirurgicale : Occlusion des artères utérines**

L'occlusion des artères utérines par laparoscopie apparaît comme une technique séduisante puisqu'elle permettrait à la fois de diminuer le risque hémorragique et le risque de récurrence de myomes en utilisant une approche mini-invasive [37, 38]. Le principe de l'occlusion préventive des artères utérines comme traitement chirurgical des myomes utérins a été introduit par Liu en 2000[34]. Initialement, la procédure était réalisée par laparoscopie sans myomectomie associée, mais le risque de récurrence est apparu plus élevé qu'avec une myomectomie associée. [35] [39]

La réapparition de myomes et/ou de symptômes cliniques, lors de non occlusion des artères utérines, peut s'expliquer par le fait que le chirurgien laisse en place les myomes les plus petits et les plus profondément situés dans le myomètre non accessibles au traitement chirurgical[40]. Ceci est particulièrement vrai pour la voie laparoscopique. L'occlusion des artères utérines favoriserait leur involution par ischémie et diminuerait ainsi le risque de récurrence symptomatique[40]. D'autre part, cette technique permet d'améliorer la qualité de la suture utérine qui est un facteur essentiel pour déterminer la voie d'accouchement ultérieure. L'absence de coagulation excessive au niveau du

myomètre permettrait d'améliorer la cicatrisation utérine et de diminuer le risque de nécrose cicatricielle [40].

Concernant le risque de dévascularisation de l'utérus, la préservation des collatérales et des anastomoses vasculaires permettrait rapidement de revasculariser et de supplémenter le tissu utérin sain, alors que les myomes continueraient leur involution par nécrobiose[41]. L'étude de la vascularisation Doppler avant et après occlusion des artères utérines chez 43 patientes n'a pas mis en évidence de différences significatives concernant l'indice de résistance des artères utérines et l'homogénéité de la vascularisation myométriale [41]. L'occlusion des artères utérines serait responsable d'une diminution de seulement 40% de la vascularisation utérine[42].

L'intérêt de l'occlusion préventive des artères utérines lors de la myomectomie s'articulerait donc sur 3 axes :

- la diminution des pertes sanguines per- et post-opératoires
- l'amélioration des symptômes cliniques
- la diminution des récives de myomes

Les conséquences de l'occlusion permanente des artères utérines sur la réserve ovarienne n'ont pas encore été évaluées. Cette problématique est fondamentale car la myomectomie s'adresse de préférence aux patientes ayant un désir de grossesse.

○ **Non chirurgicale : Embolisation des artères utérines (EAU)**

L'embolisation radiologique des artères utérines ou des artères nourricières des myomes utérins est également une option thérapeutique efficace chez les patientes qui souhaitent conserver leur utérus[28]. Le principe est de diminuer le flux vasculaire des myomes utérins en injectant à l'aide d'un cathéter artériel des microsphères de 500 à 1000 microns de diamètre au niveau des artères nourricières des myomes. Il s'agit d'une approche mini-invasive réalisée sous anesthésie locale par un abord fémoral. Cette technique, développée au début des années 90, a reçu la validation de l'ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) pour le traitement non-chirurgical des myomes utérins chez les patientes souhaitant conserver leur utérus[29]. L'indication principale concerne les patientes qui présentent de nombreux myomes afin d'éviter une polomyomectomie chirurgicale extensive.

Le taux de satisfaction des patientes évalué à 1, 2 et 5 ans est identique quel que soit le traitement choisi (myomectomie vs embolisation) [28].

Il semblerait que le risque de récive de myomes soit plus important après embolisation qu'après myomectomie [28, 43].

Concernant la fertilité, les taux de grossesses et d'accouchements semblent significativement améliorés après myomectomie en comparaison à l'EAU. Le taux de grossesses après UAE est de 50%, le taux d'accouchements est de 19% et celui de fausses couches est de 53%. Ces pourcentages sont respectivement de 78%, 48% et 23% après myomectomie ($p < 0.05$)[28].

Actuellement, l'embolisation des artères utérines reste contre-indiquée chez les patientes ayant un désir de grossesse.

○ **Non chirurgicale : ultrasons focalisés**

Le traitement par ultrasons focalisés a été mis au point au début des années 2000. Il s'agit d'une énergie traversant la paroi sans l'affecter associée à une destruction par chaleur de la lésion interne. Le traitement est réalisé sous IRM, ce qui permet un contrôle parfait de la procédure par la mesure de la chaleur au sein du tissu détruit, mais aussi par une thermométrie précise autour de la cible et sur le trajet des ultrasons, y compris la peau [44]. À chaque cycle thérapeutique, de l'énergie est délivrée, amenant un échauffement local supérieur à 55 °C en une durée brève entraînant une thermo coagulation des protéines et de ce fait une destruction cellulaire[44]. Il est recommandé de ne traiter qu'un seul myome à la fois ou deux au maximum, de localisation interstitielle ou sous-séreuse non pédiculée, mesurant entre 4 et 10 cm au plus grand diamètre. Sa localisation antérieure est souvent nécessaire pour être accessible. Il doit aussi, sans être hypervascularisé, ne pas être déjà en nécrobiose [44].

Il y a peu d'articles à ce jour sur les grossesses après traitement par ultrasons focalisés et s'il n'y a pas de contre-indication théorique, il convient d'être prudent faute de données prospectives suffisantes.

○ **Non chirurgicale : radiofréquence**

Une alternative aux ultrasons focalisés est celle d'un traitement par radiofréquence. L'opérateur place la sonde d'échographie par voie vaginale, repère le myome et insère la sonde libérant une énergie de radiofréquence au sein du myome. La sonde de radiofréquence est intégrée à la sonde échographique. Ce traitement induirait une involution significative du myome en 3 cycles menstruels et diminuerait significativement les saignements utérins anormaux de manière durable (évalué jusqu'à 12 mois) [45]. Des grossesses ont été obtenues après l'application de cette technique. Toutefois, il existe peu de données pour conclure sur la sécurité de ce traitement chez les femmes désirant une grossesse. [46]

4. Myomes et infertilité

- Impact des myomes sur la fertilité

La présence de myomes utérins est retrouvée dans 5 à 10% des cas d'infertilité [3]. Néanmoins, lorsque les autres étiologies sont recherchées et exclues, les myomes ne semblent être responsables que de 2 à 3% des cas d'infertilité [24].

Les myomes utérins peuvent diminuer la fertilité spontanée par différents mécanismes. La contractilité utérine nécessaire au transport des spermatozoïdes est altérée. La distorsion de la cavité utérine induite par les myomes peut également réduire l'accès des spermatozoïdes au col utérin [3]. Ils peuvent modifier la position tubaire et parfois créer un obstacle en obstruant la trompe [3]. L'implantation peut être compromise par

l'irrégularité morphologique de l'endomètre, l'état inflammatoire chronique ou la présence intra-cavitaire de sang [47].

Les myomes sous-muqueux et les myomes intra-muraux déformant la cavité utérine engendrent une diminution du taux d'implantation ainsi qu'une diminution du taux de grossesse évolutive et de naissances vivantes [47]. Ces données semblent également concerner les myomes intra-muraux n'ayant pas d'impact cavitaire, particulièrement s'ils mesurent plus de 4 cm de diamètre. En effet, on observe une diminution de 21% du taux de naissances vivantes après fécondation in vitro (FIV) dans le groupe « myome intra-mural sans déformation de la cavité » comparé au groupe « sans myome » [47]. En revanche, les myomes sous-séreux ne semblent pas avoir d'impact sur la fertilité.

Casini a étudié en 2006, dans un essai randomisé, 170 femmes présentant un utérus myomateux et une infertilité sans autre étiologie retrouvée. Dans le groupe de patientes qui avaient eu une résection hystéroscopique des myomes sous-muqueux, le taux de grossesses était de 43.3% contre 27.2% chez celles qui n'avaient pas bénéficié de myomectomie. Concernant les myomes intra-muraux, le taux de grossesses atteignait 40% après myomectomie par laparotomie contre 15% sans myomectomie. Cependant, les données étaient statistiquement significatives uniquement pour le groupe des femmes opérées ayant des myomes sous-muqueux [47].

D'autres études rejoignent ces résultats. Buletti a évalué l'effet de la myomectomie chez les femmes infertiles avant FIV ayant des myomes de type FIGO 4 à 7. Les résultats montraient un taux d'accouchements de 25% après myomectomie contre 12% sans intervention chirurgicale [47]. Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats aux grossesses spontanées.

En résumé, les données de la littérature montrent que la résection d'un myome sous-muqueux améliore de manière significative le taux de conceptions et de naissances vivantes.

Concernant la chirurgie des myomes intra-muraux dans le seul objectif d'améliorer la fertilité, les résultats sont contradictoires. La différence de taille des myomes pourrait expliquer l'hétérogénéité des conclusions. Certains auteurs proposent une prise en charge au cas par cas, alors que d'autres recommandent une myomectomie pour tout myome intra-mural de plus de 5 cm de diamètre dans un contexte d'infertilité [47].

Dans l'étude ORAM, nous réalisons une myomectomie (de myomes intra-muraux) chez des patientes symptomatiques qui ne souffrent pas uniquement d'infertilité.

La fertilité après chirurgie est évaluée à la fois par la réserve ovarienne et par le nombre de grossesses et d'accouchements d'enfants nés vivants.

- Evaluation de la réserve ovarienne

Le stock de follicules primordiaux chez la femme est déterminé pendant la vie fœtale. Ce capital est aussi appelé « réserve ovarienne ». Au cours de la vie d'une femme, la réserve ovarienne va progressivement diminuer pour s'épuiser à l'âge de la ménopause [48, 49]. La rapidité de sa diminution varie en fonction de chaque individu. Certains facteurs environnementaux (polluants), toxiques (tabac) participent à cette diminution. Certains traitements chirurgicaux touchant soit directement l'ovaire (kystectomie ovarienne,

ovariectomie) soit sa vascularisation (salpingectomie, hystérectomie, myomectomie) peuvent entraîner une diminution de la réserve ovarienne. L'impact de cette diminution sur la fonction ovarienne (endocrine et reproductive) dépend de l'âge et de la réserve ovarienne de départ [48, 49].

En pratique clinique, la réserve ovarienne est évaluée de façon indirecte par la mesure de paramètres de la croissance folliculaire terminale. En effet, le nombre de follicules primordiaux ne peut pas être évalué directement mais est estimé par le nombre de follicules en croissance terminale à un moment donné. La croissance folliculaire terminale peut être évaluée par des dosages hormonaux de FSH (follicle stimulating hormone), d'AMH (hormone anti-müllérienne), d'inhibine B ou par le compte échographique des follicules antraux (CFA) de 2 à 10 mm. Le dosage de l'AMH et le CFA sont les marqueurs les plus reproductibles et précoces d'une altération de la réserve ovarienne [50].

L'AMH est une glycoprotéine de la famille des TGF- β sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux. Elle régule l'entrée en croissance terminale des follicules antraux par un effet paracrine. Cette glycoprotéine est indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire et ne subit que des variations modérées au cours du cycle menstruel, ce qui permet de mesurer les valeurs hormonales sans tenir compte de la phase du cycle[51].

Le compte folliculaire antral échographique peut être effectué à n'importe quel moment du cycle, mais il est effectué préférentiellement en début du cycle en l'absence de corps jaune. La mesure se fait par voie endovaginale en dénombrant les follicules de 2 à 10 mm. Le comptage se fait soit par balayage de l'ovaire en deux dimensions soit par une acquisition en trois dimensions du volume ovarien avec un comptage automatisé. Il existe une très bonne corrélation entre le dosage de l'AMH et le CFA [48, 49].

- Effet de la myomectomie sur la réserve ovarienne

Dans une étude prospective observationnelle comprenant 35 patientes âgées de 36 à 45 ans opérées pour myome utérin, Wang retrouve après myomectomie une diminution significative des valeurs plasmatiques de l'AMH au 2^{ème} jour post-opératoire. Cependant, le taux d'AMH retrouve sa valeur de base dès le 3^{ème} mois post-opératoire [52]. Une étude plus récente vient compléter ces informations en montrant que les marqueurs de la réserve ovarienne (AMH, FSH et CFA) ne subissent pas de variations significatives 6 mois après myomectomie[53].

La myomectomie seule ne semble donc pas influencer la réserve ovarienne à long terme. Xiaoyan et col., dans une étude de cohorte, compare les valeurs des hormones reflétant la réserve ovarienne (FSH, LH, and inhibine B) dans un groupe « myomectomie avec occlusion des artères utérines » et dans un groupe « myomectomie seule ». A 1, 3 et 6 mois post-opératoire, ils ne retrouvent pas de différences significatives entre les 2 groupes.

L'occlusion préventive des artères utérines au cours des myomectomies ne semble pas influencer les hormones gonadiques en comparaison avec la myomectomie seule, même si ces conclusions ne s'appuient que sur les données d'études rétrospectives[54].

D'autres études (non randomisées) se sont intéressées à la fertilité à long terme dans les suites d'une myomectomie avec ou sans occlusion des artères utérines. Deux équipes

ont retrouvé les mêmes résultats: le taux de grossesses et le taux de grossesses menées à terme ne sont pas significativement différents dans les deux groupes[2, 55]

Le risque d'insuffisance ovarienne suite à l'occlusion des artères utérines existe en raison des anastomoses entre l'artère ovarique et l'artère utérine et leurs variations anatomiques. L'ovaire est en effet à la fois vascularisé par des branches issues de l'artère utérine et de l'artère ovarique qui ensuite s'anastomosent entre elles [56]. Razavi identifie trois types d'anastomoses en étudiant par angiographie 76 patientes éligibles pour une embolisation radiologique de myomes utérins [57]:

- le type I (21.7%, 33/152 artères) : le flux provient de l'artère ovarique et chemine vers l'utérus via l'artère utérine principale
- le type II (3.9%, 6/152 artères) : l'artère ovarique irrigue directement le myome
- le type III (6.6%, 10/152 artères) : la majeure partie du flux irriguant l'ovaire provient de l'artère utérine

Ainsi, le risque de léser le tissu ovarien au cours de l'occlusion des artères utérines (embolisation/ clip) dépendrait essentiellement de la vascularisation anastomotique propre de l'ovaire.

En conclusion, l'occlusion préventive des artères utérines au cours des myomectomies par laparoscopie pourrait être une technique efficace pour diminuer les pertes sanguines per- et post-opératoires, améliorer la symptomatologie au long cours et diminuer le risque de récurrence des myomes. Concernant la fertilité ultérieure, les grossesses sont possibles après ce type de procédure, mais les données prospectives randomisées manquent pour déterminer l'impact réel sur la réserve ovarienne, le déroulement de la grossesse, le mode d'accouchement et le risque hémorragique (anomalie de placentation). Même si les données sont actuellement rassurantes, il n'existe pas de recommandations concernant cette technique chez les patientes ayant un désir de grossesse.

5. Etude ORAM (Ovarian Reserve After Myomectomy)

- Intérêt de l'étude

Il n'existe actuellement aucune recommandation de sociétés savantes concernant la technique chirurgicale à adopter lors de la réalisation d'une myomectomie chez une femme en âge de procréer.

La myomectomie associée à l'occlusion des artères utérines serait une excellente technique si elle permettait de restaurer une cavité utérine normale, de diminuer le risque de récurrence des myomes et de diminuer les pertes sanguines per-opératoires tout en préservant la fonction ovarienne endocrine.

- Matériels et méthodes

Modèle de l'étude et participantes

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en simple aveugle, réalisée dans le service de chirurgie gynécologique des Hôpitaux Universitaires de Genève, débutée en avril 2015 et actuellement toujours en cours.

Les patientes, en âge de procréer, opérées d'une myomectomie par laparoscopie et ayant accepté de participer à l'étude sont randomisées en deux groupes : « myomectomie seule » (contrôle) ou « myomectomie avec occlusion préventive des artères utérines ». Elles sont ensuite suivies pendant 2 ans après l'opération.

Les critères d'inclusion sont les suivants.

Les femmes incluses, âgées de 18 à 45 ans, ont un taux plasmatique d'AMH supérieur à 3 pmol/l. Elles sont symptomatiques (saignement utérins anormaux, douleurs pelviennes, infertilité, avortements spontanés répétés). Elles présentent un ou plusieurs myomes utérins dont au moins un est de type FIGO 2 à 6, objectivé à l'échographie ou à l'IRM pelvienne. La voie laparoscopique doit être techniquement possible : myome unique inférieur ou égal à 9 cm ou somme de la taille des myomes en centimètres inférieure ou égale à 13 et nombre de myomes inférieur à quatre.

Les femmes ayant des antécédents d'embolisation radiologique des artères utérines sont exclues.

Le protocole de l'étude a été approuvé par la commission cantonale d'éthique de la recherche et porte le numéro 14-129

L'étude est annoncée sur le site clinicaltrials.gov (NCT02563392) et les résultats mêmes négatifs seront soumis pour publication.

Déroulement de l'étude

Les patientes bénéficient d'une consultation pré-opératoire avec le chirurgien qui leur explique l'opération et leur propose de participer à l'étude. Une prise de sang pour le dosage de l'hémoglobine et de l'AMH est réalisée. Le taux d'AMH est analysé afin de s'assurer que celui-ci soit supérieur à 3 pmol/l. Les patientes ayant un taux plasmatique d'AMH <3 pmol/l sont exclues de l'étude. Un deuxième tube est conservé en sérothèque

pour une analyse en fin d'étude. De plus, elles bénéficient d'une échographie pelvienne pour cartographier les myomes et mesurer le compte folliculaire antral.

Le jour de la myomectomie, le chirurgien ouvre l'enveloppe qui détermine, selon la randomisation, si la patiente appartient au groupe intervention ou au groupe contrôle. La patiente ne sait pas à quel groupe elle appartient. Le chirurgien a, jusqu'alors, toujours pu appliquer la procédure en respectant la randomisation attribuée à la patiente.

Le taux d'hémoglobinémie est mesuré en pré-opératoire (J-1 ou J0).

Durant l'intervention, le temps opératoire total (temps écoulé entre l'incision cutanée et le dernier point de suture effectué pour fermer la peau) et le temps d'occlusion (temps écoulé entre l'incision du péritoine permettant l'accès au rétropéritoine et la mise en place du dernier clip sur l'artère utérine) sont précisément mesurés.

De plus, les pertes sanguines per-opératoires sont calculées en mesurant les pertes sanguines aspirées au cours de la myomectomie par le système d'aspiration laparoscopique (en ml).

Lors de l'hospitalisation, l'hémoglobinémie à J1 post-opératoire, l'évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique (EVA) et la consommation d'antalgiques (en mg) sont recensées.

Les patientes sont suivies à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois après l'intervention. Le délai entre l'opération et la consultation de suivi est calculé en mois. A chaque temps, elles bénéficient d'une échographie pelvienne à la recherche d'une récurrence de myome et pour la réalisation d'un compte folliculaire antral.

On considère une récurrence de myome lorsqu'un ou plusieurs myomes de plus 2 cm de diamètre sont visualisés lors du suivi échographique post-opératoire. Afin de caractériser au mieux la récurrence, nous calculons la différence de nombre de myomes entre la période post-opératoire immédiate (aucun myome résiduel le plus souvent) et la dernière consultation de suivi (à 1, 3, 6, 12, 24 mois post-opératoire)

Elles bénéficient également d'un dosage plasmatique de l'AMH qui est conservé en sérothèque et qui sera analysé à la fin de l'étude afin d'éviter des disparités dans la technique d'analyse. Un même kit sera utilisé au même temps T.

La symptomatologie est également observée aux différents temps.

L'intensité des dysménorrhées est évaluée selon l'EVA. Son évolution est mesurée en comparant la période pré-opératoire et la dernière consultation de suivi (variant de 3 à 24 mois selon les patientes).

Le flux menstruel est mesuré selon le score PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) qui est rempli par la patiente durant le mois qui précède l'opération, durant les 12 mois suivant l'opération et durant les 3 mois précédant la dernière consultation à 24 mois post-opératoire. Un score supérieur à 100 est considéré comme pathologique.

L'évolution du flux menstruel est mesurée en comparant le score PBAC en pré-opératoire et celui établi lors de la dernière consultation de suivi (variant de 3 à 24 mois selon les patientes). Le flux est considéré comme diminué lorsque le score PBAC supérieur à 100 en pré-opératoire, devient inférieur à 100 lors de la dernière consultation de suivi.

Inversement, le flux menstruel est considéré augmenté lorsque le score PBAC inférieur à 100 en pré-opératoire devient supérieur à 100 lors de la dernière consultation de suivi.

A 24 mois post-opératoires, les grossesses et les accouchements d'enfants nés vivants survenus en cours d'étude sont rapportés. On différenciera les grossesses survenues chez les patientes ayant un projet familial en cours et celles n'en ayant pas.

Toutes les données sont collectées par une infirmière de recherche et recensées dans une base de données (Epidata).

Description de la technique opératoire

L'opération est réalisée sous anesthésie générale. Une canulation utérine est mise en place permettant la mobilisation de l'utérus. Un trocart de 10-12 mm est introduit en ombilical ou en sus-ombilical en fonction du volume utérin. Trois trocarts accessoires sont ensuite mis en place : 2 trocarts de 5 mm et un trocart de 10 mm.

Si une occlusion préventive des artères utérines est effectuée, celle-ci se fait soit par un abord supérieur au niveau du triangle latéral pelvien, soit par un abord postérieur plus direct au niveau de la partie postérieure et inférieure du ligament large. La technique est choisie par l'opérateur en per-opératoire en fonction des conditions locales (siège et taille du myome, mobilité utérine, adhérences) afin que l'accès à l'artère utérine soit la plus directe et la moins invasive possible. Un clip en titanium est mis en place sur l'artère utérine à son origine de chaque côté, de manière définitive.

En l'absence d'occlusion vasculaire préventive, 20 ml d'une solution de lidocaïne adrénalinée 2% (2 ampoules de 5 ml contenant 5 µg/ml d'adrénaline diluée dans 10 ml de sérum physiologique soit 0,05 mg d'adrénaline au total) sont injectés au niveau de la séreuse utérine et du myomètre à l'aide d'une aiguille transfixiant la paroi abdominale. L'opérateur s'assure systématiquement de l'absence de passage intravasculaire en effectuant un test d'aspiration avant d'injecter le produit vasoconstricteur.

L'hystérotomie est réalisée à l'aide d'une pointe monopolaire avec un courant de section de 15 watts. L'énucléation est possible par une dissection aux ciseaux dans un plan avasculaire correspondant à la pseudo-capsule et par des tractions successives sur le myome à l'aide d'une pince traumatique. La coagulation à la pince bipolaire est utilisée de manière sélective et avec parcimonie afin d'éviter toute nécrose myométriale.

La suture de l'hystérotomie est réalisée en 1 ou 2 plans en fonction du siège du myome. Le plan profond utilise un fil de Vicryl 0 avec des points en X hémostatiques. Le plan superficiel utilise un fil de Vicryl 2/0 avec des points en X ou un surjet. Tous les nœuds sont effectués en intracorporel. L'extraction des myomes est systématiquement protégée par un sac endoscopique. Elle est réalisée par morcellement électrique sous contrôle visuel permanent à travers l'orifice de trocart de 12 mm.

Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'occlusion préventive des artères utérines au cours des myomectomies par laparoscopie sur la réserve ovarienne en mesurant la différence de moyenne d'AMH et du CFA entre les deux groupes. Pour rappel, l'objectif primaire n'est pas analysé dans ce mémoire afin de ne pas biaiser la poursuite de l'étude en augmentant le risque d'erreur de type 1.

Ce travail rapporte seulement des résultats intermédiaires.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation, au sein des deux groupes, des pertes sanguines per-opératoires, du temps opératoire dont le temps d'occlusion, du temps

d'hospitalisation avec la consommation d'antalgiques, de l'évolution de la symptomatologie (dysménorrhée, saignements utérins anormaux), et de la récurrence des myomes et de la survenue de grossesse.

Taille d'échantillon

A terme, nous planifions d'inclure 30 patientes dans chaque groupe. Avec cette taille d'échantillon, nous pourrions mettre en évidence une différence entre les groupes de plus ou moins 2/3 de déviation standard pour les valeurs d'AMH sérique, avec une puissance de 80% et une erreur de type 1 de 0,05.

24 patientes sont actuellement randomisées dans le groupe intervention et 25 dans le groupe contrôle.

Randomisation

La liste de randomisation a été créée grâce à un programme informatique (randomization.com). Cette liste comporte des blocs permutés de manière aléatoire de 2-4 et 6 participantes. L'allocation est placée dans des enveloppes opaques, scellées et consécutivement numérotées par une assistante de recherche. Les opérateurs ouvrent l'enveloppe au bloc opératoire, au début de l'intervention.

Méthode d'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en intention de traiter (ITT). Les données sont décrites en moyenne, médiane, nombres absolus et pourcentage.

Le protocole de recherche prévoyait une analyse statistique et en per-protocole. Etant donné que toutes les patientes ont pu être opérées en respectant la randomisation, l'analyse per-protocole n'a plus sa place dans ce présent travail.

Pour tester les différences de proportions nous utilisons le test exact de Fisher et, pour les différences de moyennes, le test T de Student ou un test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

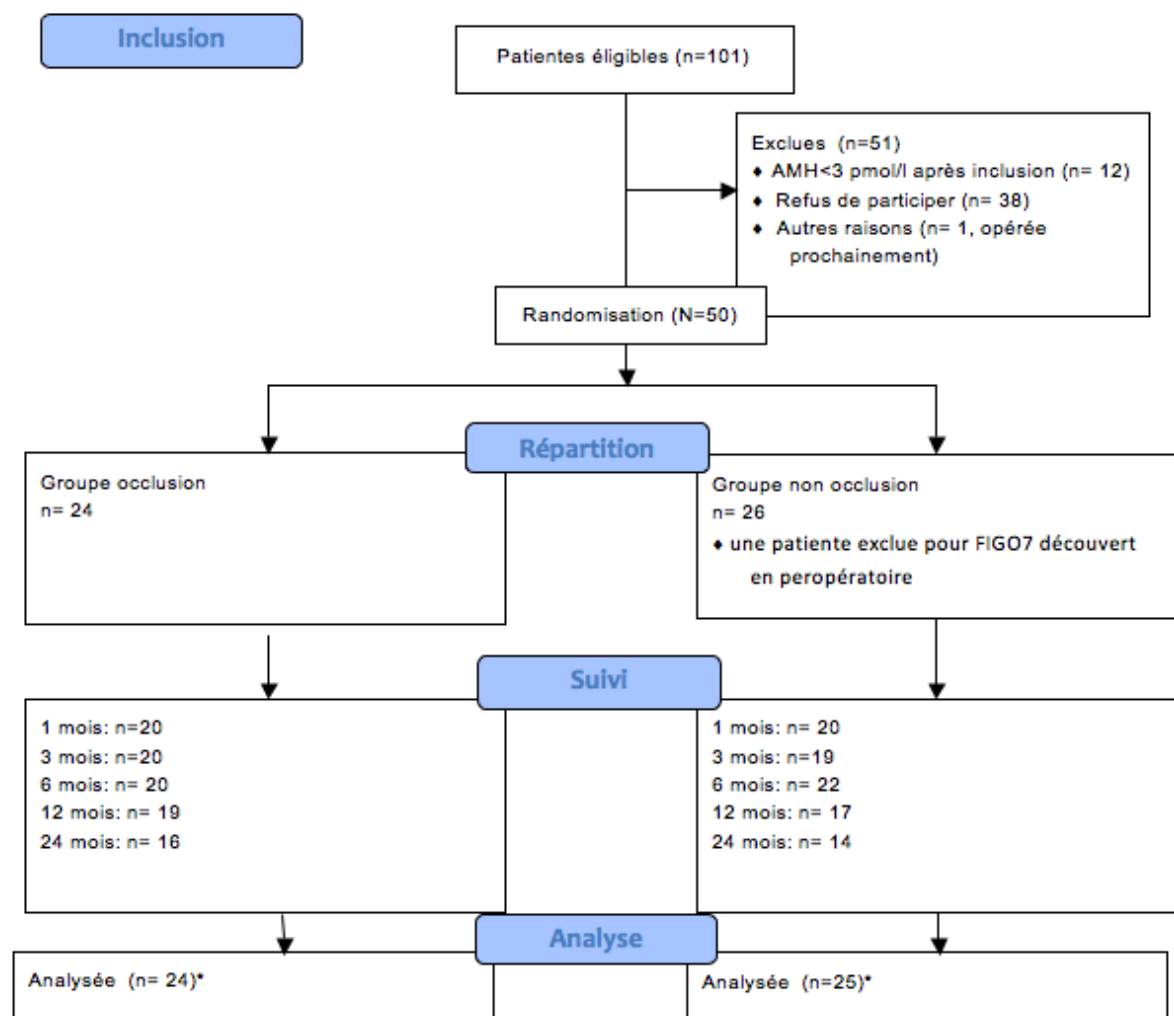
- Résultats

Profil de l'étude

Au total, 101 patientes ont été approchées pour être incluses dans l'étude. Parmi celle-ci, 51 n'ont pas participé, dont environ 1/4 (n=12) en raison d'un taux d'AMH plasmatique < 3pmol/L découvert après la première consultation, et 3/4 (n=38) pour refus. En effet, la décision aléatoire de laisser des corps étrangers in vivo et le suivi sur 2 ans freine les patientes à participer à l'étude. Sur les 101 patientes, 50 ont été randomisées avec 24 patientes dans le groupe occlusion et 26 dans le groupe contrôle. Une patiente est exclue du groupe contrôle suite à la découverte en per-opératoire d'un myome FIGO 7, initialement classifié FIGO 6 par échographie.

Le nombre de sujets durant le suivi sur 24 mois est dégressif suivant l'évolution de l'inclusion.

Finalement, nous analysons des données pour 24 patientes dans le groupe intervention et 25 dans le groupe contrôle.



Concernant le suivi, les patientes sont vues au temps T avec une tolérance de 1 mois pour le suivi à 1 et 3 mois.

*En fonction du follow-up (en cours ou manquant)

Figure 1. Profil de l'étude

	Occlusion	Non occlusion
Origine ethnique		
- Caucasienne	8	12
- Africaine	8	5
- Autre	8	8
IMC (kg/m ²) :		
Moyenne (écart type)	26.1 (5.9)	23.6 (4.0)
Âge, en année		
Moyenne (écart type)	36.0 (4.4)	36.4 (5.1)
Nulliparité		
n (%)	17 (78.8%)	16 (64.0%)
Désir de grossesse		
n (%)	19 (79.2%)	15 (60.0%)
Traitement hormonal ¹		
Prise d'un traitement	15%	7%
Valeur manquante (n)	0	2
Nombre de myomes (n)		
1 myome	13	13
2- 3 myomes	5	8
>3 myomes	6	4
Diamètre des myomes (mm)		
Moyenne (écart type)	61.5 (19.6)	63.6 (15.7)
Hémoglobine pré-opératoire (g/l)		
Moyenne (écart type)	127.5 (11.6)	128.6 (15.3)
Douleur pelvienne ²		
Moyenne (écart type)	1.4 (2.6)	3.3 (3.2)
Dysménorrhée ³		
Moyenne (écart type)	6.3 (3.3)	5.8 (3.2)
Flux menstruel ⁴		
n (%)		
<100	4 (17%)	5 (23%)
>100	19 (83%)	17 (77%)
Valeur manquante	1 (4%)	3 (12%)

¹Oestro-progestatif, progestatif, Agoniste GnRH, Esmya. Deux valeurs manquantes dans le groupe non occlusion

²Douleur pelvienne hors menstruation selon l'échelle EVA

³Selon l'échelle EVA

⁴Selon le score PBAC: Pictorial Blood loss Assessment Chart. Un score supérieur à 100 par mois parle en faveur de règles hémorragiques.

Tableau 1. Distribution des caractéristiques de base des patientes au moment de la randomisation dans les deux groupes

Caractéristiques de base

Les caractéristiques de base des patientes sont similaires entre les deux groupes.

L'origine ethnique est détaillée car les femmes d'origine africaine ont généralement plus de myomes et de plus grande taille que les femmes d'origine caucasienne. Au sein de l'échantillon du groupe occlusion, il y a 3 patientes de plus (13%) d'origine africaine que dans le groupe contrôle. Néanmoins, nous observons que le nombre de myomes et leur taille sont similaires dans les deux groupes.

L'âge est un facteur primordial pour l'analyse de la fertilité et de la réserve ovarienne ; il est similaire dans les deux groupes.

L'IMC (indice de masse corporel), qui est un facteur de difficultés opératoires, est également équivalent dans les deux groupes.

La dysménorrhée et les SUA sont évaluées de même intensité dans les deux groupes. En revanche, les douleurs pelviennes chroniques semblent plus élevées dans le groupe contrôle à raison de quasiment deux points sur l'échelle EVA en moyenne. Cette donnée pourrait coïncider avec la prise de traitement hormonal qui concerne deux fois plus de femmes dans le groupe « intervention » que dans le groupe contrôle. L'évaluation de la douleur reste toutefois subjective et peut différer considérablement d'une femme à l'autre sans cause évidente.

Concernant le désir de grossesse, il est légèrement déséquilibré en faveur du groupe occlusion. Il concerne 79% des femmes dans le groupe « occlusion » et 60% dans le groupe contrôle. Ce déséquilibre est reflété par une différence de 4 patientes seulement.

	Occlusion	Non occlusion	Valeur P
Temps opératoire (min) - dont temps d'occlusion Moyenne (écart type)	177 (62) 27 (11)	157 (46)	0.21
Pertes sanguines per-opératoires (ml) Moyenne (écart type)	145 (102)	381 (431)	0.01
Différence du taux d'Hb entre pré-opératoire et post-opératoire (g/l) Moyenne (écart type)	13.6 (8.7)	21.0 (12.7)	0.02
Durée d'hospitalisation (jour) Moyenne (écart type)	2.5 (1.2)	2.6 (1.0)	0.57
Douleur J1 post-opératoire (EVA) Moyenne (écart type)	3.1 (2.1)	3.4 (2.1)	0.55
Consommation de paracétamol (cp de 1g) Médiane (écart interquartile) - A J1 post-opératoire - Au total	3 (2-4) 4.5 (3-7.5)	3 (2-4) 6 (4-10)	1.0 0.48
Consommation AINS (cp de 400mg) Médiane (écart interquartile) - A J1 post-opératoire - Au total	3 (2-3) 3.5 (2.5-4)	3 (2-3) 4 (3-7)	0.53 0.39
Consommation morphine (cp de 5mg) Médiane (écart interquartile) - A J1 post-opératoire - Au total	0 (0-1.5) 0 (0-3.5)	0 (0-0) 0 (0-1.2)	0.95 0.67

Tableau 2. Issus per-opératoires

Issues per-opératoires (tableau 2)

Le temps opératoire était similaire entre les deux groupes ($p=0.21$).

Les pertes sanguines per-opératoires étaient, en moyenne, de 145 ml dans le groupe « occlusion » contre à 380 ml dans le groupe « non occlusion » ($p=0.01$).

La différence d'hémoglobine entre le temps pré- et post-opératoire était significativement plus élevée dans le groupe contrôle (21.0 g/l) que dans le groupe intervention (13.6 g/l) ($P=0.02$).

La durée d'hospitalisation était similaire entre les deux groupes.

La douleur à J1 post-opératoire était similaire entre les deux groupes ($P=0.55$). La consommation médiane de paracétamol, d'AINS et de morphinique était identique entre les deux groupes à J1 post-opératoire.

La consommation totale de paracétamol et d'AINS durant le séjour était légèrement plus élevée dans le groupe « non-occlusion » que dans le groupe « occlusion » mais de manière non significative.

Issues à moyens terme (tableau 3)

Les résultats de l'évolution du flux menstruel, de la dysménorrhée et de la récurrence des myomes, ont été analysés en intégrant les données des dernières consultations de suivi post-opératoire. Ainsi les informations reflètent la différence clinique observée entre le temps pré-opératoire, et la dernière consultation de suivi pour chaque patiente.

Pour les deux groupes, le délai entre la chirurgie et la dernière consultation de suivi était similaire ($P=0.41$).

Concernant le flux menstruel, on observe que la majorité des patientes, quelle que soit leur appartenance de randomisation, avait une diminution ou un maintien du flux menstruel entre la période pré-opératoire et la dernière consultation de suivi post-opératoire. Nous ne rapportons pas de différence significative entre les deux groupes ($P=0.35$) même si la diminution du flux est plus souvent observée en cas d'occlusion des artères utérines.

L'évolution des dysménorrhées suivait la même tendance au sein des deux groupes avec une diminution plus importante des douleurs dans le groupe « occlusion » en comparaison au groupe « non occlusion » ($P=0.05$).

Le risque de récurrence des myomes était similaire entre les deux groupes ($P=0.9$).

Concernant la survenue de grossesse, il n'est pas observé de différence entre les deux groupes ($P=0.38$). Au total, 7 grossesses sont survenues durant les 2 ans de suivi post-opératoire, menant à 6 naissances d'enfants vivants et une interruption volontaire de grossesse pour des raisons psycho-sociales.

	Occlusion	Non occlusion	Valeur P
Nombre de mois entre l'intervention chirurgicale et la dernière consultation de suivi (moyenne) n=22 et n=24	12	18	0.4
Flux menstruel n (%)			
- Diminution	11 (58%)	8 (40%)	0.3
- Stable	8 (42%)	10 (50%)	
- Augmentation	0 (0%)	2 (10%)	
Dysménorrhée n (%)			0.4
- Diminution de 6 à 10 points	8 (42%)	2 (9%)	0.05
- Diminution de 2 à 5 points	3 (16%)	6 (29%)	
- Variation de +1, 0, -1 point	7 (37%)	11 (52%)	
- Augmentation de 2 à 5 points	1 (5%)	2 (9%)	
- Diminution en points Moyenne (écart type)	3.4 (3.9)	1.2 (2.9)	
Récidive n (%)			
- Augmentation de 1 à 2 myomes	8 (36%)	10 (42%)	0.9
- Augmentation de 3 à 6 myomes	4 (18%)	4 (17%)	
Grossesse n (%)	3/16 (19%)	4/15 (27%)	0.38

Tableau 3. Issus à moyen terme

- Discussion

Comme mentionné précédemment, l'issue principale n'est pas analysée dans ce travail. Ainsi, nous ne savons pas si, selon nos données, l'occlusion préventive des artères utérines lors d'une myomectomie par laparoscopie a un impact sur les marqueurs de la réserve ovarienne.

En revanche, les données concernant les objectifs secondaires sont étudiées et certaines sont pertinentes pour la pratique clinique.

Nos résultats concernant la diminution des pertes sanguines per-opératoire et le taux d'hémoglobine à J1 post-opératoire au sein du groupe occlusion sont cohérents avec ceux de la littérature [37] [38] [2] [2] [58] [59] [60]. Lanying avait également noté cette tendance lors d'occlusion temporaire des artères utérines [61].

Concernant les douleurs post-opératoires et les issues à moyen terme, nous n'observons pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature [62] [61].

Nous aurions pu nous attendre à des douleurs pelviennes plus intenses chez les femmes du groupe « occlusion », en raison de l'hypoxémie secondaire présumée du tissu utérin. Ce phénomène est décrit. Comme l'explique G. Vilos [63], il existe suite à l'occlusion des artères utérines, une ischémie du tissu utérin durant plusieurs heures, résolue par la fibrinolyse des caillots sanguins, permettant ensuite la reperfusion de l'organe.

Les douleurs post-opératoires étaient similaires entre les deux groupes, et la durée d'hospitalisation allait de pair. Cette information nous a permis d'estimer que les coûts liés au séjour hospitalier sont équivalents quelle que soit la technique chirurgicale utilisée.

Sanders [37] mentionne, dans son étude, un séjour hospitalier plus court lors d'occlusion des artères utérines, mais de seulement 0.4 jours en moyenne. En revanche, Alborzi [2] [58] retrouve, comme dans notre étude, une durée similaire d'hospitalisation.

A plus long terme, la symptomatologie s'améliorait suite à l'intervention chirurgicale avec une différence non statistiquement significative entre les deux groupes.

Alborzi [58] retrouve une différence significative avec une amélioration des symptômes (dysménorrhée et SUA) chez 98.1% des 65 femmes du groupe « intervention » contre 83.1% des 87 femmes du groupe contrôle. Ces données sont issues d'un suivi durant 24 mois, suivi similaire à celui de notre étude.

Dans notre étude, l'amélioration des SUA était plus importante dans le groupe occlusion par rapport au groupe contrôle, mais de manière non significative. La faible différence entre les groupes peut être due au choix du score utilisé pour évaluer les saignements utérins. Ces derniers, sont basés sur le score PBAC qui détecte des règles hémorragiques versus non hémorragiques. Ce score a été choisi pour sa pertinence dans la pratique clinique. Ainsi, une faible variation de flux n'est pas mise en évidence.

On remarque que près de la moitié des femmes, quelque soit la technique chirurgicale utilisée, n'avaient pas d'amélioration des SUA lors de leur dernière consultation de suivi post-opératoire.

Liu et al [40] retrouvent, dans leur étude non randomisée, une amélioration significative des SUA suite à l'occlusion des artères utérines associée à la myomectomie

comparativement à la myomectomie seule. En effet, la résolution des SUA est de 100% dans le groupe « intervention » contre 84% dans le groupe contrôle, mais le suivi est de seulement 2 mois post-opératoires.

De même, Yang [60] note une diminution notable, mais non significative, des saignements utérins anormaux, de manière plus importante dans le groupe « occlusion » (97.22%) que « non occlusion » (83.7%) chez des femmes suivies pendant 38 mois en moyenne.

L'intensité de la dysménorrhée semblait diminuer davantage chez les patientes appartenant au groupe « occlusion ». La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative, mais l'impact de la technique chirurgicale sur la symptomatologie semble réel dans la pratique clinique. De plus, selon le test d'analyse statistique utilisé, la valeur P se rapproche de la significativité. Si l'on s'intéresse à la diminution moyenne de la douleur dans les deux groupes, la valeur P est de 0.052.

Concernant le risque de récurrence des myomes, il était, dans notre étude, similaire entre les deux groupes selon l'échographie pelvienne lors de la dernière consultation de suivi, qui était en moyenne à 12-18 mois post-opératoire. Ces données ne coïncident pas avec celles de la littérature puisque le taux de récurrence est élevé dans les deux groupes.

Selon l'étude randomisée menée par Liu et son équipe [40], l'occlusion des artères utérines lors de la myomectomie permet une nette diminution du risque de récurrence des myomes. Il retrouve 19.4% (21/108) de récurrences dans le groupe myomectomie seule (par laparoscopie ou laparotomie) contre 0% (0/234) dans le groupe myomectomie associée à l'OA (P<0.001). La récurrence est définie par la présence de myomes visibles à l'échographie pelvienne lors du suivi allant jusqu'à 16 mois post-opératoire en moyenne. La diminution du risque de récurrence dans le groupe « intervention » est retrouvée dans plusieurs articles, comme celui de Sanders [37], de Chang [38], de Alborzi [58] et de Tranoulis [64] qui relatent un suivi de 12 à 24 mois en moyenne.

Par contre, il semblerait que, lorsque l'occlusion des artères utérines est temporaire, le risque de récurrence soit identique entre les deux groupes. C'est ce que constatent Lanying et son équipe [61] dans leur étude randomisée incluant 200 patientes.

Ainsi, nous nous attendions à objectiver une diminution du risque de récurrences de myomes chez les patientes appartenant au groupe « occlusion ». Physiopathologiquement, cela pourrait s'expliquer par l'involution des petits myomes secondaire à l'hypoperfusion utérine. Vilos explique que suite à l'ischémie du tissu utérin, les myomes n'initient pas de fibrinolyse, contrairement au tissu utérin sain, prolongeant leur ischémie [63]. Ainsi les petits myomes laissés en place involueraient en post-opératoire.

La discordance de nos résultats avec ceux de la littérature ne semble pas s'expliquer par la durée d'observation qui est similaire, ni par la qualité des articles qui relatent des données issues d'études prospectives et de méta-analyse.

Il pourrait y avoir un biais dans la lecture des échographies en post-opératoires. La cicatrice visualisée en regard du lit de myomectomie pourrait être interprétée comme une récurrence de myome. De plus, les échographistes changent à chaque consultation ce qui pourrait modifier l'interprétation des images. Cette logistique a été acceptée afin de se rapprocher de la réalité de l'activité clinique.

Concernant la fertilité, nous n'avons encore que peu de données. Nous pourrions nous attendre à une diminution du nombre de grossesses dans le groupe « occlusion » suite à

l'altération de la perfusion utérine. Cependant, Chang [38] contredit cette idée dans sa revue de littérature. La mesure par doppler de l'index de résistance, de l'index de pulsatilité, et du pic de vitesse systolique des artères utérines, est plus faible dans le groupe « occlusion » à 1 semaine post-opératoire, mais est à nouveau comparable, entre les 2 groupes, à 3 mois post-opératoire. Ainsi, il semblerait que l'occlusion ne compromette pas la perfusion utérine à long terme.

Au contraire, nous pourrions nous attendre à trouver un nombre de grossesses augmenté dans le groupe « occlusion », en concordance avec la diminution du risque de récurrences attendus.

Nous avons remarqué, comme Sanders [65] dans sa méta-analyse, que le nombre de grossesse était équivalent entre les deux groupes.

Sanders observe dans sa méta-analyse incluant 420 patientes, un taux de naissances vivantes de 27% et de 34% au sein des groupes « intervention » et contrôle respectivement ($P=0.51$). De même, la proportion de grossesses cliniques est similaire dans les deux groupes : il s'élève à 36% dans le groupe « occlusion » et 47% dans le groupe « non occlusion » ($P=0.33$).

D'autres auteurs, comme Kun-Min [38], et Alborzi [58] corroborent ces résultats. Ils déduisent que l'occlusion des artères utérines n'augmente pas le taux de fausses couches et ne diminue pas le taux de naissances vivantes.

Toutefois, certains auteurs recommandent d'être prudent, car la myomectomie associée à l'occlusion des artères utérines pourrait augmenter le risque de fausse couche précoce. Chen, [66] dans une étude prospective, évalue les issues obstétricales chez 423 femmes bénéficiant d'une myomectomie associée à la coagulation des artères utérines, sans groupe comparatif. Il constate un taux de grossesses de 41% (15 patientes sur 36 ayant des rapports sexuels réguliers non protégés), un taux de fausses couches précoces de 46.7% (7/15 patientes). Seules deux patientes accouchent à terme (13% des 15 patientes). Les autres femmes demandent une interruption de grossesse. L'âge médian des patientes concernées est de 39 ans. La pertinence de ces résultats est relative, étant donné l'absence de groupe comparatif et de l'âge médian de 39 ans qui est naturellement associé à un taux de fausses couches de 35 à 40%.

Concernant notre issue primaire, les prélèvements plasmatiques de l'AMH sont actuellement congelés. Ils seront analysés à l'aide de kits identiques à un temps T, afin de minimiser les erreurs de mesure et de calibrage.

Plusieurs auteurs [52-54] ont montré que la fonction ovarienne endocrine était similaire entre les deux groupes dès 3 à 6 mois post-opératoires (après hystérectomie, myomectomie seule, myomectomie associée à l'OAU). Cependant, ces études proposent un suivi à court terme (maximum 6 mois post-opératoire) et n'évaluent pas le dosage de l'AMH en comparant spécifiquement la myomectomie seule à la myomectomie associée à l'OAU.

Il est important de savoir que, tant dans notre étude que dans la littérature, nous n'observons pas davantage de complications per-opératoires lors de l'occlusion des artères utérines.

La limite de notre étude est la taille de l'échantillon.

Les résultats décrits sont à interpréter avec précaution en raison de la petite taille d'échantillon qui ne nous permet pas encore d'avoir une puissance suffisante.

Nous avons prévu d'inclure 60 patientes en 3 ans mais cet objectif n'a pas été atteint. Les patientes pouvaient être réticentes au suivi sur 2 ans ou inquiètes concernant l'indication à laisser du matériel chirurgical intracorporel (clips en titane) à long terme. La pandémie à COVID 19 en 2020 a également engendré une diminution drastique du nombre de patientes opérées.

Cependant, la force de notre étude est la randomisation en simple aveugle, le suivi minutieux des patientes en cinq temps durant 2 ans et la vaste récolte de données.

Beaucoup d'informations, non encore analysées, ont été répertoriées pour créer une base de données qui pourrait nous permettre d'élargir nos issues.

6. Conclusion

En conclusion, les résultats préliminaires nous permettent d'affirmer que l'occlusion préventive définitive des artères utérines diminue les pertes sanguines per-opératoires sans augmenter les douleurs post-opératoires ou la durée d'hospitalisation. Le taux de récurrence de myome est identique dans les 2 groupes avec un suivi échographique de 12-18 mois en moyenne. Le flux menstruel et les dysménorrhées au cours des 2 ans post-opératoires semblent plus diminuer en cas d'occlusion des artères utérines par rapport au groupe contrôle mais de manière non significative. Les taux de grossesses sont identiques dans les deux groupes. Ces données sont, hormis pour le risque de récurrence de myome et l'amélioration des SUA, cohérentes avec les données récentes de la littérature.

L'analyse des données en fin d'étude confirmeront ou non ces résultats intermédiaires.

Nos résultats permettront d'enrichir la littérature actuelle qui manque de données prospectives à long terme et permettront d'offrir des informations concernant la fertilité.

Ainsi, les résultats de cette étude pourraient avoir un réel impact sur la pratique clinique des chirurgiens gynécologues. En cas d'altération persistante de la réserve ovarienne dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, les indications à la réalisation de l'occlusion préventive des artères utérines au cours d'une myomectomie par laparoscopie devraient être restreintes uniquement aux patientes ne souhaitant plus de grossesse. S'il n'existe aucun impact significatif sur la réserve ovarienne et un effet bénéfique sur la diminution des pertes sanguines per-opératoires et l'amélioration de la symptomatologie au long cours, l'occlusion préventive des artères utérines devrait être systématiquement envisagée chez toutes les patientes devant bénéficier d'une myomectomie par laparoscopie.

Par la suite, nous envisageons, si le recrutement le permet, de poursuivre cette étude afin d'évaluer si l'occlusion des artères utérines a un lien avec les anomalies de placentation.

D'autres issues pourraient être étudiées, comme la proportion de rupture utérine qui pourrait être augmentée dans le groupe « non occlusion », ceci en raison d'une coagulation excessive du lit de myomectomie induisant une nécrose des tissus [38].

Cette notion reste théorique. Un large échantillon serait nécessaire pour l'analyse de cet événement qui reste rare.

Bibliographie

1. Duhan, N., *Advances in management of uterine myomas*. Front Biosci (Elite Ed), 2013. **5**: p. 12-22.
2. Alborzi, S.G., E. Alborzi, S. Alborzi, M., *A comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma*. Fertil Steril, 2009. **92**(2): p. 742-7.
3. Fernandez, H., *Fibrome et fertilité*, in *Diplome Universitaire gynécologie de l'infertilité et AMP*. 2020: Paris- Descartes.
4. Diouf, A.A., *Epidémiologie, physiologie, classification des fibromes utérins*, in *Association sénégalaises des gynécologues obstétriciens*. 2016.
5. CNGOF. *Prise en charge des fibromes*. 1999.
6. Sahana Gupta, J.J., Isaac Manyonda, *clinical presentation of fibroids*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2008. **22**(4): p. 615-626.
7. Rongières, C., *Epidemiology of uterine fibroma: risk factors and frequency. Impact on public health*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1999. **28**(7): p. 701-706.
8. Cook H, E.M., Segars JH, McCarty K, *The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes*. Minerva Ginecol, 2010. **62**(3): p. 225-2236.
9. Alessandri, F., Lijoi, D, Mistrangelo, E, Ferrero, S, Ragni, N., *Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas*. J Minim Invasive Gynecol, 2006. **13**(2): p. 92-7.
10. Somigliana, E., et al., *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(5): p. 465-76.
11. Beurret Loperi N, V.Y., De Grand P, *Hystérosonographie: technique, résultats et indications*. Revue médicale suisse, 2001. **3**.
12. Richards T, M.K., Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR, *Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery*. PLoS One, 2015. **10**(7).
13. Holzer, A., et al., *Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain*. Anesth Analg, 2006. **102**(5): p. 1480-4.
14. Bell SW , K.R., Hendrickson MR, *Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases*. AM J Surg pathol, 1994. **18**(6): p. 535-558.
15. Koivisto-Korander, R., *Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases*. maturitas, 2012. **72**: p. 56-60.
16. Skorstad, M., *Uterine leiomyosarcoma- incidence, treatment, and the impact of morcellation. A nationwide cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016. **95**: p. 984-990.
17. Lange S, P.N., Fehlmann A, , *Prevalence of undiagnosed uterine leiomyosarcoma in women undergoing hysterectomy or myomectomy for benign indications*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **216**: p. 239-244.
18. Amant, F., *Clinical management of uterine sarcomas*. Lancet oncol, 2009. **10**: p. 1188-1198.
19. Exacoustos, C., *Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma?* journal of clinical ultrasound, 2007. **35**(8): p. 449-457.
20. Goto A, T.S., Sugimura K, Maruo T., *Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential*

- diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus.* Int J Gynecol Cancer 2002. **12**(4): p. 354-61.
21. CNGOF. *Actualisation de la prise en charge des myomes.* in *Trente-cinquièmes journées nationales.* 2011. Paris.
 22. P.Stute, *Ulipristal acétate pour la thérapie de myomes utérins.* 2015: Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique, Avis d'expert No 43.
 23. Gatti M, P.E., De Ponti F , Raschi E, *Liver Injury with Ulipristal Acetate: Exploring the Underlying Pharmacological Basis.* druf saf, 2020. **43**(12): p. 1277-1285.
 24. The, P., Committee, of, the, American, Society ,for, Reproductive Medicine, *Myomas and reproductive fonction.* Fertil Steril, 2006. **86**(5): p. S1994-S199.
 25. Vilos, A., *The managment of Uterine leiomyomas.* Journal of obstetrics and Gynaecology 2015. **37**(2): p. 157-178.
 26. Acien, P. and F. Quereda, *Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique.* Fertil Steril, 1996. **65**(1): p. 41-51.
 27. Dubuisson JB, O.L.T., Feki A, Bouquet de Jolinière J, Dubuisson J, *Laparoscopic myomectomy.* Minerva Ginecol, 2016. **68**(3): p. 345-51.
 28. Gupta, J.K., et al., *Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **5**: p. CD005073.
 29. *ACOG Committee Opinion. Uterine artery embolization.* Obstet Gynecol, 2004. **103**(2): p. 403-4.
 30. Dubuisson, J.B., *Management of leiomyomata.* Hum Reprod Update, 2000. **6**(6): p. 587.
 31. Seracchioli, R., et al., *Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy.* Hum Reprod, 2000. **15**(12): p. 2663-8.
 32. CNGOF. *Deuxième partie, technique chirurgicales et obstétricales.* in *36ème journées nationales* 2011. Paris.
 33. Dubuisson J , B.R., Perrette S, Bourdel N, Jardon K, Rabischong B, Canis M, Mage G, *Incidence of intraabdominal adhesions in a continuous series of 1000 laparoscopic procedures.* Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(2): p. 111.e1-3.
 34. Liu, W.M., *Laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels to treat symptomatic leiomyomas.* J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2000. **7**(1): p. 125-9.
 35. Wang, P.H., et al., *Laparoscopic uterine vessel occlusion in the treatment of women with symptomatic uterine myomas with and without adding laparoscopic myomectomy: 4-year results.* J Minim Invasive Gynecol, 2008. **15**(6): p. 712-8.
 36. Dubuisson JB, M.C., Jacob S, Chapron C, Rambaud D, *Preventive Artery occlusion Combined with Laparoscopic Myomectomy: A Valid Procedure to Prevent Bleeding.* Journal Of Gynecologic Surgery, 2004. **20**.
 37. Sanders, A.P., *Surgical outcomes after uterine artery occlusion at the time of myomectomy: systematic review and meta-analysis.* Fertil Steril, 2019. **111**(4): p. 816-827.
 38. Kun-MinChang, M.-J.C., Ming-Huei Lee, Yuan-Der Huang, Chin-San Chen, *Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy.* Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012. **51**(3): p. 331-335.
 39. Dubuisson J, R.L., Streuli I. , *The role of preventive uterine artery occlusion during laparoscopic myomectomy: a review of the literature.* Arch Gynecol Obstet, 2015. **291** (4): p. 737-43. .

40. Liu, W.M., et al., *Combining the uterine depletion procedure and myomectomy may be useful for treating symptomatic fibroids*. Fertil Steril, 2004. **82**(1): p. 205-10.
41. Lichtinger, M., et al., *The time course of myometrial ischemia and reperfusion after laparoscopic uterine artery occlusion--theoretical implications*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2003. **10**(4): p. 554-63; quiz 564-6.
42. Farrer-Brown, G., J.O. Beilby, and M.H. Tarbit, *The blood supply of the uterus. 1. Arterial vasculature*. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1970. **77**(8): p. 673-81.
43. Moss, J.G., et al., *Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results*. Bjog, 2011. **118**(8): p. 936-44.
44. CNGOF. *Thermodestruction des fibromes utérins par ultrasons focalisés: une alternative?* in *Trente-quatrième journées nationales*. 2010. Paris.
45. Chung-Hoon Kim, S.-R.K., Hyang-ah Lee, Sung-Hoon Kim, Hee-dong Chae, Byung-Moon Kang *Transvaginal ultrasound-guided radiofrequency myolysis for uterine myomas*. Human Reproduction, 2011. **26**(3): p. 559-563.
46. Lee, B, Y.L., *Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: a Review*. Curr Obstet Gynecol Rep, 2016. **5**(4): p. 318-324.
47. Purohit, P., *Fibroids and infertility*. Curr Obstet Gynecol Rep, 2016. **5**: p. 81-88.
48. Scheffer, G.J., et al., *The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age*. Hum Reprod, 2003. **18**(4): p. 700-6.
49. Lamazou, F., et al., *[The role of ultrasound examination to evaluate ovarian reserve of infertile patients]*. Gynecol Obstet Fertil, 2009. **37**(5): p. 425-31.
50. Van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Hum Reprod, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
51. Streuli, I., et al., *Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids*. Fertil Steril, 2008. **90**(2): p. 395-400.
52. Wang, H.Y., et al., *Comparison of serum anti-Mullerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013.
53. Cela, V., et al., *Fertility and endocrine outcome after robot-assisted laparoscopic myomectomy (RALM)*. Gynecol Endocrinol, 2013. **29**(1): p. 79-82.
54. Qu, X., et al., *Controlled clinical trial assessing the effect of laparoscopic uterine arterial occlusion on ovarian reserve*. J Minim Invasive Gynecol, 2010. **17**(1): p. 47-52.
55. Liu, W.M., et al., *Efficacy of combined laparoscopic uterine artery occlusion and myomectomy via minilaparotomy in the treatment of recurrent uterine myomas*. Fertil Steril, 2007. **87**(2): p. 356-61.
56. Ouyang, Z., et al., *Role of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses in uterine artery embolization: initial anatomic and radiologic studies*. Surg Radiol Anat, 2012. **34**(8): p. 737-41.
57. Razavi, M.K., et al., *Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization*. Radiology, 2002. **224**(3): p. 707-12.
58. Saeed Alborzi M.D, E.G.M.D., Soroosh Alborzi M.D, Mehrnoosh Alborzi, A *comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma*. Fertility and Sterility, 2009. **92**(2): p. 742-747.

59. Xiang-Hua Yin, L.-L.G., Yang Gu, Jing-Zhe Song, Jing Gao, and Xiao-Ping Ji, *Clinical efficiency investigation of laparoscopic uterine artery occlusion combined with myomectomy for uterine fibroids*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(5): p. 1366-1369.
60. W. Yang, Z.C., J.Yu, H.Yang, Z. Liu, Q.Ren, L. Xu, *Multicentre study to evaluate the clinical effects of laparoscopic uterine artery occlusion in combination with myomectomy to treat symptomatic uterine leiomyomas*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2016. **204**: p. 9-15.
61. Lanying Jin, L.J., Mingjun Shao, Min Hu, *Laparoscopic Myomectomy with Temporary Bilateral Uterine Artery and Utero-Ovarian Vessels Occlusion Compared with Traditional Surgery for Uterine Fibroids: Blood Loss and Recurrence*. Gynecol Obstet Invest, 2019. **84**(6): p. 548-554.
62. Andrea Ciavattini, N.C., Giovanni Delli Carpini, Carlo Saccardi, Shara Borgato, Pietro Litta *Laparoscopic uterine artery bipolar coagulation plus myomectomy vs traditional laparoscopic myomectomy for "large" uterine fibroids: comparison of clinical efficacy*. Arch Gynecol Obstet, 2017. **296**(6): p. 1167-1173.
63. Vilos, G., *Uterine Artery Occlusion: What Is the Evidence?* Clinical Obstetrics and Gynecology, 2006. **49**(4): p. 798-810.
64. Tranoulis, A., *Combined Laparoscopic Uterine Artery Occlusion and Myomectomy versus Laparoscopic Myomectomy: A Direct-Comparison Meta-Analysis of Short- and Long-Term Outcomes in Women with Symptomatic Leiomyomas*. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2019. **26**(5): p. 826-837.
65. Sanders, A.P., *Reproductive Outcomes Following Uterine Artery Occlusion at the Time of Myomectomy: Systematic Review and Meta-analysis*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2020. **42**(6): p. 787-797.
66. Chen, Y.J., *Pregnancy following treatment of symptomatic myomas with laparoscopic bipolar coagulation of uterine vessels* human reproduction, 2003. **18**(5): p. 1077-1081.