

République algérienne démocratique et populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Djilali Liabes  
Faculté des sciences de la nature et de la vie  
Département de Biologie

## Thèse

Pour l'obtention du diplôme de

### DOCTORAT 3<sup>ème</sup> cycle (LMD)

Présentée Par  
**ANTEUR HANANE YASMINA**

**Spécialité : Sciences Biologiques**  
**Option : Biologie de la reproduction et du développement**

**Effets du bisphénol A (BPA) chez les femmes en âge de procréation  
dans l'ouest Algérien : étude épidémiologique, clinique et biologique**

**Soutenu le : 14/12/2016**

**Devant le jury composé de :**

<b>Président :</b> KANDOUCI Baderdine Abdelkrim	Professeur	Université UDL, Sidi Bel Abbès
<b>Directrice de thèse :</b> BENDAHMANE Malika	Professeur	Université UDL, Sidi Bel Abbès
<b>Examinatrice :</b> AIT HAMMADOUCHE Nadia	Professeur	Université Es-Senia, ORAN
<b>Examineur :</b> KHAROUBI Omar	Professeur	Université Es-Senia, ORAN
<b>Examinatrice :</b> DEMMOUCHE Abbassia	Professeur	Université UDL, Sidi Bel Abbès
<b>Examineur :</b> BEGHADLI Benali	Professeur	Université UDL, Sidi Bel Abbès
<b>Invité:</b> ABOU-BEKR FADL-ALLAH	Professeur	Université UDL, Sidi Bel Abbès

# *Remerciements*

*En préambule, je souhaiterais adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport ainsi qu'à la réussite de mon projet de thèse.*

*Ainsi je tiens tout d'abord à remercier ma famille en particulier mes chers parents et ma sœur qui m'ont soutenu tout au long de ma vie et qui ont contribué à ma réussite.*

*Je témoigne en suite de ma profonde gratitude envers mon Professeur et encadreur **Pr. BENDAHMANE Malika** pour avoir accepté de diriger ce modeste travail de recherche, je ne vous remercierai assez pour votre patience, votre soutien et vos conseils judicieux*

*Mes remerciements sont ensuite dirigés aux membres du jury :*

*À **Monsieur KANDOUCI Baderdine Abdelkrim**. Professeur à la faculté de Médecine Taleb Mourad de Sidi-Bel Abbès, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.*

*À **Monsieur BAGHDADLI Benali, Madame DEMMOUCHE Abbassia, Monsieur KHAROUBI Omar** ainsi que **Madame AIT HAMADOUCHE Nadia** respectivement professeurs aux universités de Sidi-Bel Abbès et d'Oran pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail*

*À **Monsieur ABOUBEKR Fadl-Allah** Professeur à la faculté de Médecine Taleb Mourad de Sidi-Bel Abbès, de nous avoir fait le privilège de répondre à notre invitation*

*Enfin, je tiens à diriger mes remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail en particulier **Mr. Dif Mustapha, Mr Mebrak Saad, Mlle Sellam Ferial**.*

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PREMIERE PARTIE : Etude bibliographique</b> .....	5
<b>Chapitre I : Physiopathologie des troubles gynécologiques</b> .....	6
I. Pathologies de la glande mammaire.....	6
I.1. Pathologies bénignes du sein.....	8
I.1.1. Lésions dystrophiques.....	8
I.1.2. Tumeurs bénignes.....	10
I.1.3. Pathologies malignes du sein .....	12
II. Pathologies de l'utérus.....	13
II.1. Pathologies bénignes .....	13
II.1.1. Fibrome utérin.....	13
II.1.2. Adénomyose .....	30
II.1.3. Polypes.....	31
II.1.4. Hyperplasie de l'endomètre.....	32
II.1.5. Endométriose.....	33
II.2. Pathologies malignes .....	37
III. Pathologies de l'ovaire .....	38
III.1. Tumeurs bénignes de l'ovaire .....	39
III.1.1. Le kyste de l'ovaire.....	39
III.1.2. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	39
III.2. Cancer de l'ovaire.....	41
<b>Chapitre II: Perturbateurs endocriniens et santé</b> .....	42
I. Généralités sur les perturbateurs endocriniens .....	42
I.1. Définition .....	42
I.2. Caractéristiques et mode d'action .....	42
I.3. Principales substances identifiées comme perturbateurs endocriniens et sources. ....	44
I.3.1. source naturelle .....	44
I.3.2. Source anthropique.....	44
I.4. Perturbateurs endocriniens et santé .....	45
<b>Chapitre III : BPA et impact sanitaire</b> .....	47

I. Caractéristiques du bisphénol A.....	47
I.1. Qu'est ce que le bisphénol A. ? .....	47
I.2. Pureté .....	47
I.3. Propriétés physico-chimiques .....	47
I.4. Sources, production et utilisation .....	48
I.4.1. Sources .....	48
I.4.2. Production .....	48
I. 4.3. Utilisation .....	48
I.5. Devenir dans l'environnement.....	49
II. Exposition des populations, toxicocinétique et toxicodynamique .....	50
II.1. Modalité d'exposition .....	50
II.1.1. Exposition chez l'adulte.....	51
II.1.2. Exposition chez l'enfant .....	51
II.2. Imprégnation des populations .....	52
II.2.1. Mesures dans le sang .....	52
II.2.2. Mesures dans l'urine.....	53
II.2.3. Mesures dans le lait et le liquide amniotique .....	54
II.2.4. Mesures dans le tissu adipeux .....	54
II.3. Toxicocinétique .....	54
III.3.1. Absorption.....	54
II.3.2. Distribution .....	55
II.3.3. Métabolisme .....	56
II. 3.4. Élimination. ....	57
II.4. Toxicodynamique (mécanisme d'action) .....	60
III. Effets du bisphénol A sur la santé humaine.....	61
III.1. État actuel des connaissances.....	61
III.1.1. Effets chez l'animal .....	62
III.1.2. Effets chez l'humain .....	62
<b>DEUXIEME PARTIE : Étude pratique .....</b>	<b>73</b>
<b>I. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>74</b>
<b>II. Matériel et méthodes .....</b>	<b>75</b>
II.1. Caractéristiques de l'enquête rétrospective.....	75

II.2. Caractéristiques de l'enquête cas-témoin .....	76
II.2.1. Population d'étude.....	76
II.2.2. Méthodologie.....	78
<b>III. Résultats</b> .....	96
III.1. Résultats de l'enquête rétrospective .....	96
III.1.1. Répartition des pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendant .....	96
III.1.2. Évolution de la fréquence des pathologies hormono-dépendantes de 2004 à 2014.....	97
III.1.3. Répartition des femmes atteintes de pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendants selon l'âge .....	101
III.2. Résultats de l'enquête cas-témoin .....	104
III.2.1. Données socio-démographiques .....	104
III.2.1.1. Répartition des participantes selon l'âge.....	104
III.2.1.2. Répartition des participantes selon leur provenance.....	105
III.2.1.3. Répartition des participantes selon leur statut marital.....	107
III.2.1.4. Répartition des participantes selon leur situation professionnelle.....	107
III.2.1.5. Répartition des participantes selon leur niveau d'instruction.....	108
III.2.2. Données gynéco-obstétriques .....	109
III.2.2.1. Parité.....	109
III.2.2.2. Gestité.....	110
III.2.2.3. Fausses couches spontanées (FCS) .....	111
III.2.2.4. Grossesse arrêtée.....	111
III.2.2.5. Mort in-utéro (MIU) .....	112
III.2.2.6. Caractéristiques du cycle menstruel.....	113
III.2.2.7. Age de survenue de la ménarche.....	117
III.2.2.8. Prise de contraceptifs hormonaux.....	118
III.2.3. Données cliniques .....	119
III.2. 3.1. Circonstances de découverte de la pathologie utérine myomateuse .....	119
III.2. 3.2. Nombre de fibromes.....	121
III.2. 3.3. Taille des fibromes .....	121
III.2. 3.4. Localisation des fibromes.....	122
III.2. 3.5. Fibromes et troubles urinaires.....	124
III.2. 3.6. Fibromes et troubles digestifs.....	125

III.2. 3.7. Fibromes et grossesse .....	126
III.2. 3.8. Fibrome et infertilité .....	127
III.2. 3.9. Fibrome et autres associations .....	127
III.2. 3.10. Fibromes et antécédents .....	129
III.2. 3.11. Traitements .....	137
III.2. 3.12. Facteurs environnementaux et nutritionnels .....	138
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>155</b>
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	<b>165</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>168</b>
<b>Annexes</b>	

## Liste des figures

FIG.01 : AXE GALACTOPHORIQUE .....	07
FIG.02 : ENVIRONNEMENT HORMONAL DU SEIN .....	07
FIG.03 : PRESENTATION HISTOLOGIQUE DE LA MALADIE FIBROKYSTIQUE DU SEIN .....	09
FIG. 04 : LES CANCERS LES PLUS FREQUENTS CHEZ LA FEMME AU MONDE .....	13
FIG.05: ASPECT MACROSCOPIQUE D'UN FIBROME UTERIN .....	14
FIG.06: ASPECT HISTOLOGIQUE D'UN FIBROME UTERIN .....	14
FIG.07 : TOUCHER VAGINAL COMBINE AU PALPER ABDOMINAL .....	26
FIG.08: ASPECT RADIOLOGIQUE ET MACROSCOPIQUE D'UN FIBROME SOUS-MUQUEUX .....	26
FIG.09 : HYSTEROSCOPIE D'UN FIBROME SOUS-MUQUEUX .....	27
FIG.10 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE UN FIBROME UTERIN (A) ET UNE ADENOMYOSE (B) .....	27
FIG.11 : ECHOGRAPHIE REPRESENTANT L'ASSOCIATION ENTRE UNE GROSSESSE ET UN FIBROME UTERIN .....	28
FIG.12 : ADENOMYOSE UTERINE .....	28
FIG.13 : EXEMPLES DE LOCALISATIONS DE L'ENDOMETRIOSE .....	36
Fig.14 : LES DIFFERENTS ASPECTS DE L'ENDOMETRIOSE.....	36
FIG.15: COMPARAISON ENTRE L'ASPECT D'UN OVAIRE NORMAL ET UN AUTRE ATTEINT DU SOPK .....	40
FIG.16: SOPK ET SYMPTOMES ASSOCIES .....	40
FIG.17: PRINCIPAUX ORGANES DU SYSTEME ENDOCRINIEN.....	45
FIG.18: RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS .....	46
FIG.19: STRUCTURE CHIMIQUE DU BISPHENOL A .....	47
FIG.20: CONCENTRATIONS URINAIRES DE BPA DANS DIFFERENTES TRANCHES D'AGE DE LA POPULATION GENERALE AUX ETATS UNIS .....	53
FIG.21: VOIES METABOLIQUES MAJEURES DU BPA CHEZ LES MAMMIFERES .....	57
FIG.22: METABOLISME DU BPA ET VOIES D'EXPOSITION .....	59
FIG.23: STRUCTURES CHIMIQUES DE L'ŒSTRADIOL (E2), DU DIETHYLBESTROL (DES) ET DU BISPHENOL A (BPA) .....	60
FIG.24: EFFETS DU BPA SUR L'OVOGENESE .....	66
FIG.25: MECANISMES D'ACTION DU BPA DANS LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES (SOPK) .....	69
FIG.26: KIT ELISA POUR LE DOSAGE DU BPA .....	83
FIG.27: ÉLÉMENTS CONSUTITUANT LE KIT ELISA IBL POUR LE DOSAGE SANGUIN DU BPA .....	83
FIG.28: LECTEUR DE MICROPLAQUES (TECAN-SUNRISE) .....	84

FIG.29: AGITTEUR-INCUBATEUR DE PLAQUES (BMG-THERMOSTAR).....	85
FIG.30: VORTEX MÉLANGEUR (HEIDOLPH-REAX TOP) .....	85
FIG.31: PRINCIPE DU DOSAGE DU BPA SANGUIN PAR LE KIT ELISA D'IBL.....	88
FIG.32: LAVAGE DE LA PLAQUE .....	89
FIG.33: AJOUT DU SUBSTRAT CHROMOGENE .....	90
FIG.34: AJOUT DE LA SOLUTION D'ARRET .....	90
FIG.35: LECTURE DE LA PLAQUE DE MICROTITRATION .....	91
FIG.36: MODELE DE COURBE OBTENU APRES CALCUL DES RESULTATS DU TEST .....	92
FIG.37: LISSAGE DE LA COURBE PAR LE BIAIS DU LOGICIEL GRAPHPADPRISM 6.03 .....	93
FIG.38: ÉVOLUTION DE LA FREQUENCE DES PATHOLOGIES HORMONO-DEPENDANTES AU COURS DE LA DERNIERE DECENNIE (2004-2014) .....	97
FIG.39: ÉVOLUTION DE LA FREQUENCE DU CANCER DE L'UTERUS AU COURS DE DERNIERE DECENNIE (2004-2014).....	98
FIG.40: ÉVOLUTION DE LA FREQUENCE DU CANCER DU SEIN AU COURS DE LA DERNIERE DECENNIE (2004-2014).....	99
FIG.41: ÉVOLUTION DE LA FREQUENCE DES FIBROMES UTERINS AU COURS DE LA DERNIERE DECCENNIE (2004-2014) .....	100
FIG.42: REPARTITION DES FEMMES ATTEINTES DE TROUBLES GYNECOLOGIQUES A CARACTERE HORMONO- DEPENDANT SELON L'AGE.....	101
FIG.43: REPARTITION SELON L'AGE DES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN DURANT 10 ANS.....	102
FIG.44: REPARTITION SELON L'AGE DES PATIENTES OPEREES POUR FIBROME UTERIN DURANT UNE DECENNIE .	103
FIG.45: REPARTITION DES CAS SELON LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE .....	120
FIG.46: REPARTITION DES CAS SELON LE NOMBRE DE FIBROMES RETROUVES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC....	121
FIG.47: REPARTITION DES DIFFERENTES LOCALISATIONS DES TUMEURS FIBROMATEUSES PAR RAPPORT AUX DIFFERENTS SEGMENTS DE L'UTERUS.....	123
FIG.48: REPARTITION DES DIFFERENTES LOCALISATIONS DES TUMEURS FIBROMATEUSES PAR RAPPORT AUX DIFFERENTES TUNIQUES DE L'UTERUS .....	124
FIG.49: REPARTITION DES DIFFERENTS TROUBLES URINAIRES CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE LEIOMYOMES UTERINS.....	125
FIG.50: REPARTITION DES DIFFERENTS TROUBLES DIGESTIFS CHEZ LES FEMMES SOUFFRANT DE FIBROMES UTERINS .....	126



FIG.51: REPARTITION DES DIFFERENTES COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE EN PRESENCE DE FIBROMES UTERINS .....	127
FIG.52: ASSOCIATION FIBROME ET TYPES D'INFERTILITE .....	128
FIG.53: FIBROME ET AUTRES ASSOCIATIONS .....	129
FIG.54: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS MEDICAUX GYNECOLOGIQUES.....	130
FIG.55: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS MEDICAUX DE PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES ET METABOLIQUES .....	130
FIG.56: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS CHIRURGICAUX GYNECOLOGIQUES ..	131
FIG.57: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS CHIRURGICAUX OBSTETRICAUX .....	132
FIG.58: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS FAMILIAUX DE PATHOLOGIES GYNECOLOGIQUES .....	133
FIG.59: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MASTOPATHIES .....	134
FIG.60: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS FAMILIAUX DE DIABETE .....	134
FIG.61: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS FAMILIAUX DE HTA .....	135
FIG.62: REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE LEUR ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCERS .....	136
FIG.63: REPARTITION DES CAS SELON LE TYPE DE THERAPEUTIQUE UTILISEE : TRAITEMENT HORMONAL.....	137
FIG.64: REPARTITION DES CAS SELON LE TYPE DE THERAPEUTIQUE UTILISEE : TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	138
FIG.65: COMPARAISON DES NIVEAUX PLASMATIQUES MOYENS DE BPA ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS .....	139
FIG.66: COMPARAISON DES NIVEAUX MOYENS DE BPA SANGUINS EN FONCTION DE LA SEVERITE DE LA PATHOLOGIE FIBROMATEUSE UTERINE .....	141
FIG.67: REPARTITION DES SUJETS SELON EN FONCTION DE L'EXPOSITION AU TABAC .....	142
FIG.68: REPARTITION DES SUJETS SELON EN FONCTION DE LA FREQUENCE D'UTILISATION DES PRODUITS COSMETIQUES .....	143

## Liste des tableaux

TABLEAU.1 : PATHOLOGIES SUSCEPTIBLES D'ETRE CAUSEES PAR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS .....	46
TABLEAU.2 : RESULTATS DE LA MODELISATION DE LA FUGACITE DE NIVEAU III.....	49
TABLEAU.3 : REPARTITION DES FREQUENCES DES PATHOLOGIES GYNECOLOGIQUES A CARACTERE HORMONO-DEPENDANT DURANT UNE DECENNIE (2004-2014) .....	96
TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATIENTES DE L'ENQUETE CAS-TEMOINS SELON L'AGE.....	104
TABLEAU.5 : REPARTITION DES PARTICIPANTES SELON LEUR REGION DE RESIDENCE .....	105
TABLEAU.6 : DISTRIBUTION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LA ZONE DE RESIDENCE .....	106
TABLEAU.7 : DISTRIBUTION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LE STATUT MARITAL.....	107
TABLEAU.8 : DISTRIBUTION DE LA POPULATION D'ETUDE SELON LA SITUATION PROFESSIONNELLE .....	108
TABLEAU.9 : REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE EN FONCTION DU NIVEAU D'INSTRUCTION .....	109
TABLEAU.10 : REPARTITION DES PARTICIPANTES A L'ETUDE EN FONCTION DE LA PARITE .....	110
TABLEAU.11 : REPARTITION DES PARTICIPANTES A L'ETUDE EN FONCTION DE LA GESTITE.....	111
TABLEAU.12 : REPARTITION DES PARTICIPANTES A L'ETUDE EN FONCTION DU NOMBRE DE FCS.....	112
TABLEAU.13 : REPARTITION DES PARTICIPANTES EN FONCTION DU NOMBRE DE GROSSESSES ARRETEES.....	112
TABLEAU.14 : REPARTITION DES PARTICIPANTES EN FONCTION DU NOMBRE DE MIU .....	113
TABLEAU.15 : REPARTITION DES REPODANTES SELON LA REGULARITE DU CYCLE MENSTRUEL .....	114
TABLEAU.16 : REPARTITION DES PARTICIPANTES EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE LIEE AU SPM.....	115
TABLEAU.17 : REPARTITION DES REPODANTES EN FONCTION DE L'ABONDANCE DES MENSTRUATIONS .....	116
TABLEAU 18 : COMPARAISON DE LA DUREE DES MENSTRUATIONS CHEZ LES PARTICIPANTES A L'ENQUETE.....	117
TABLEAU 19: AGE MOYEN DE SURVENUE DES PREMIERES REGLES .....	118
TABLEAU 20: DUREE MOYENNE DE LA PRISE DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX CHEZ LES PARTICIPANTES .....	119
TABLEAU 21 : TAILLE MOYENNE DES TUMEURS UTERINES FIBROMATEUSES CHEZ LES PARTICIPANTES .....	122
TABLEAU 22 : COMPARAISON DES TAUX SANGUINS DE BPA SELON LA SEVERITE DE LA PATHOLOGIE MYOMATEUSE UTERINE .....	141
TABLEAU 23 : REPARTITION DES SUJETS DE L'ENQUETE EN FONCTION DU DEGRE D'EXPOSITION A CERTAINES SOURCES POTENTIELLES DE BPA .....	142
TABLEAU 24: CARACTERISTIQUES ANTHROMETRIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE .....	144
TABLEAU 25 : ANALYSE UNIVARIEE DES DIFFERENTS FACTEURS ALIMENTAIRES SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA SURVENUE DES FIBROMES UTERINS .....	146

TABLEAU 26: ANALYSE UNIVARIEE DES DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA SURVENUE DES FIBROMES UTERINS .....	148
TABLEAU 27 RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIEE DES DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA SURVENUE DES FIBROMES UTERINS .....	149
TABLEAU 28 : ANALYSE UNIVARIEE DES DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA SURVENUE DES FIBROMES UTERINS .....	151
TABLEAU 29: RESULTAT DE L'ANALYSE MULTIVARIEE DES DIFFERENTS FACTEURS DE RISQUE SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA SURVENUE DES FIBROMES UTERINS .....	154

## Liste des abréviations

**ACE** : Antigène carcino-embryonnaire

**ACTH** : Adrenocorticotrop hormone

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AhR** : Aryl hydrocarbon receptor

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**ANSES** : Agence nationale Française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**AR** : Androgene receptor

**BCRA 1**: Breast cancer 1

**BCRA 2**: Breast cancer 2

**B FGF**: Béta fibroblast growth factor

**BA-GA**: BPA-glucuronide

**BPA**: Bisphéol A

**CA125**: Cancer antigen 125

**CE** : Commission Européenne

**CISC**: Cancer *in-situ* canalaire

**CISL**: Cancer *in-situ* lobulaire

**CNGOF** : Collège national des Gynécologie et Obstétriciens Français

**COMT**: Catéchol-O-méthyltransférase

**DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane

**DES**: Diethylstilbestrol

**E2**: œstradiol 17  $\beta$

**EDCs**: Endocrine Distrupters Chemicals

**EFSA**: European Food Safety Authority

**EGF**: Epidermal growth factor

**EQC**: EQuilibrium Criterion

**ERR $\gamma$** : Estrogen-related receptor gamma

**FGFR 2**: Fibroblast growth factor receptor 2

**FH**: Fumarase hydratase

**FIGO**: Fédération international de gynécologie et obstétrique

**FIV** : Fécondation *in-vitro*

**FSC**: Fausse couche spontanée

**FSH** : Follicle-stimulating hormone

**GnRH** : Gonadotropin-releasing hormone

**GPR30**: G protein-coupled receptor 30

**HAP**: Hydrocarbures aromatiques polycycliques

**hCG** : Hormone chorionique gonadotrope humaine

**HBEGF**: Heparin-binding EGF-like growth factor

**HDGF**: Hepatoma-derived growth factor

**HLRCC**: Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer

**HMG A2**: Highmobility group A2

**HTA** : Hypertension artérielle

**ICSI**: Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

**IGF** : Insulin-like growth factor

**IMC**: Indic de masse corporelle

**INCa:** Institut national Français du cancer

**IRM:** Imagerie par résonance magnétique

**INERIS :** Institut national Français de l'environnement industriel et des risques

**INSERM :** Institut national Français de la santé et de la recherche médicale

**LC-MS/MS:** Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

**LH:** Luteinizing hormone

**LSP1:** Lymphocyte-specific protein 1

**MAP3K1:** Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1

**MCUL:** Multiple cutaneous and uterine leiomyomas

**NPY :** Neuropeptide Y

**NTP-CERHR:** The American National Toxicology Program- Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**PDGF:** Platelet-derived growth factor

**PE:** Perturbateurs endocriniens

**POMC :** Proiomélanocortine

**PRL :** Prolactine

**RR :** Risque relatif

**SA :** Semaines d'aménorrhée

**SHBG :** Sex hormone binding globulin

**SOPK :** Syndrome des ovaires polykystiques

**TDM :** Tomodensitométrie

**TGF  $\beta$  :** Transforming growth factor béta

**THS :** Traitement hormonal substitutif

**TNF :** Tumor Necrosis Factor

**TNRC :** Trinucleotide repeat containing

**TR:** Thyroid hormone receptor

**TSH :** Thyroid-stimulating hormone

**UGT2B1:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B1

**UGT2B7:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7

**UGT2B15:** UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15

**USA :** United States of America

**UTDL :** Unité terminal ducto-lobulaire

**VEGF:** Vascular endothelial growth factor

**WHO :** World health organization

## Résumé

Le Bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien largement utilisé par l'industrie du plastique pour la fabrication de plastiques de type polycarbonate et de résines époxydes retrouvés dans divers produits de consommation courante y compris les objets en contact avec les denrées alimentaires. Du fait de ses propriétés œstrogénomimétiques, le BPA est incriminé dans la pathogenèse de différents troubles hormono-dépendants en particulier ceux en rapport avec le système reproducteur. La présente étude a pour objectif d'explorer les effets de cette substance sur un échantillon de la population Algérienne féminine en âge de procréer. Notre enquête a ciblé la pathologie utérine fibromyomateuse dont la prévalence est comprise en 20 et 25% et qui affecte la fertilité et la qualité de vie des femmes qui en sont atteintes. Nous avons ainsi entrepris une étude cas-témoin sur un total de 286 femmes recrutées au sein de l'EHS de gynécologie-obstétrique de Sidi-Bel Abbès pour les quels divers facteurs en rapport avec cette pathologie ont été étudié y compris l'exposition à des polluants environnementaux tels que le BPA. Pour ce faire nous avons constitué un échantillon de 80 femmes issues de la population initiale et pour les quelles un dosage plasmatique du BPA a été réalisé par la technique ELISA. Les résultats du dosage ont montré que 75% des cas présentaient cette substance dans leur sang contre seulement 25% chez les témoins. Une différence très significative dans la concentration plasmatique moyenne de cette substance a été également retrouvée ( $0,89 \pm 1,65 \text{ ng/mL}$  pour les cas contre  $0,05 \pm 0,12 \text{ ng/mL}$  pour les témoins ;  $p < 0,01$ ). Les résultats de l'analyse multivariée des différents facteurs susceptibles d'être impliqués dans la survenue des léiomyomes utérins ont également révélé une association positivement significative entre la présence du BPA dans le sang et le développement de tumeurs fibromateuses utérines (OR= 20,856 [IC à 95% : 2,989-145,542],  $p < 0,01$ ). Toutefois, du fait de l'échantillon réduit utilisé dans notre étude nous recommandons de l'étendre à une plus large population sur l'ensemble du pays afin de confirmer ces résultats.

**Mots Clés :** Perturbateur endocrinien, Bisphénol A, Pathologies hormono-dépendantes, Population Algérienne en âge de procréer, Fibrome utérin.

## ***Abstract***

Bisphenol A (BPA) is an endocrine disruptor chemical widely used in the manufacture of polycarbonate plastics and epoxy resins found in everyday consumer products including food and beverage containers. This molecule is incriminated as a potential initiator for a lot of hormone related diseases especially conditions affecting the reproductive system due to its estrogen mimic hormone activity. The present study aims to investigate effects of this substance in a population of Algerian women of childbearing potential living in the North-West of Algeria and complaining about these conditions. Our investigation concerned uterine leiomyoma disease which represent the most frequent diagnosed condition that affect 20 to 25% of women during their reproductive years, with a negative impact on their fertility and life quality. In order to explore the relationship between risk factors including exposure to environmental contaminant such as BPA and the prevalence of uterine fibroids, we conducted a case-control survey that included a total of 286 North-West Algerian Women of childbearing age who presented to the specialized hospital of gynecology and obstetrics of Sidi-Bel Abbes. Blood BPA levels were then measured in a group of 80 patients selected from the initial study population using an ELISA technique. Only 25% of controls were exposed to BPA versus 75% of uterine leiomyomas patients which expressed also a significantly higher plasma BPA mean levels ( $0.89 \pm 1.65\text{ng/mL}$ , Vs  $0.05 \pm 0.12 \text{ ng/mL}$  ;  $P<0,01$ ). A positive association was also observed between the presence of BPA in blood and the occurrence of uterine leiomyoma tumors ( $OR= 20,856$  [CI 95%: 2,989-145,542],  $p<0,01$ ). However, even we identified the exposure of BPA as a potential risk factor of the uterine leiomyomas tumors further studies on larger populations are required to confirm these findings.

**Key words:** endocrine disruptor chemical, Bisphenol A, Hormone related disease, Uterine leiomyoma, risk factor

## ملخص

ثنائي الفينول أ مادة كيميائية مخلة بنشاط الغدد الصماء، تستخدم على نطاق واسع في صناعة البلاستيك من نوع "بوليكربونات" و الراتجات من نوع "إيبوكسي" الموجودة ضمن العديد من المواد الإستهلاكية اليومية من بينها مواد حفظ وتعليب الأغذية. و قد أبرزت البحوث مدى خطورة التعرض لهذا التركيب ، آثاره السلبية على صحة الإنسان وعلاقته ببعض الأمراض الناتجة عن خلل الغدد الصماء من بينها التي تخص الجهاز التناسلي. الهدف من هذا البحث يكمن في إستكشاف آثار هذا التركيب على صحة النساء الجزائريات في سن الإنجاب، القاطنات بمنطقة الشمال الغربي واللواتي يعانين بشكل متزايد من هذه الأمراض. هكذا تم إختيار الأورام الليفية للرحم بدافع تردها بشكل كبير و متزايد عند النساء إذ تعاني منها حوالي 20 إلى 25 بالمائة من النساء في سن الإنجاب مسببة العقم وتدهور نوعية الحياة. لقد خصت دراستنا من نوع دراسة الحالات و الشواهد حوالي 286 مريضة تم إستشفاؤهن بالمؤسسة الإستشفائية المتخصصة في طب النساء والتوليد لمدينة سيدي بلعباس واللواتي تم محادثهن بهدف دراسة مختلف العوامل المسببة لهذا الوباء من بينها التعرض لبعض التركيبات الكيميائية بمثل ثنائي الفينول أ الذي تم معايرته في دم حوالي 80 مريضة تم إنتقائهن من بين المجموعة الأصلية. و قد أظهرت نتائج التحليل أن التركيب موجود عند حوالي 75 % من النساء اللواتي يعانين من الورم اليفي للرحم مقارنة بنسبة 25 بالمائة فقط عند المجموعة الشاهدة. و قد تبين كذلك أن متوسط تركيز ثنائي الفينول أ في مصلى النساء المصابات بالورم اليفي مرتفع نسبيا مقارنة بالشواهد ( $1,65 \pm 0,89$  نانو غرام/ملتر و  $0,12 \pm 0,05$  نانو غرام/ملتر بالترتيب،  $P < 0,001$ ) وقد أبرزت الدراسة الإحصائية لمختلف عوامل الخطورة المتعلقة بهذا الوباء أن وجود هذا التركيب في الدم يعتبر عامل متسبب في بروز الأورام الليفية للرحم لدى النساء (  $OR = 20,856$  ) مع ذلك يستحسن إعادة هذه الدراسة على عينة أكبر من النساء بهدف تأكيد هذه النتائج.

**الكلمات المفتاحية :** ثنائي الفينول ، مادة كيميائية مخلة بنشاط الغدد الصماء، النساء الجزائريات في سن الإنجاب، منطقة الشمال الغربي، الأورام الليفية للرحم.



# **INTRODUCTION**

## Introduction

---

La fonction reproductrice est un système très complexe nécessitant l'intervention d'un ensemble d'organes et de mécanismes dont l'homéostasie peut être facilement sujette à divers perturbations et ceci par le biais de différents facteurs tels que l'obésité, une consommation d'alcool ou de drogues, le tabagisme ou encore l'exposition à des polluants environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances naturelles ou de synthèse présentant des propriétés similaires à celles des hormones leur conférant ainsi la capacité d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien, système indispensable au maintien de la vie qui assure l'équilibre et le bon fonctionnement de l'organisme. La perturbation de ce système peut ainsi engendrer de sérieuses conséquences sur le plan sanitaire incluant des effets sur le comportement, le développement, le métabolisme, le système nerveux et immunitaire et surtout reproducteur (Diezi, 2009; OMS, 2016).

L'exemple le plus connu de ces substances et le plus dévastateur reste celui du Distilbène ou DES (DiéthylBoestrol) médicament prescrit aux femmes pour prévenir les risques d'avortements spontanés entre les années 1940 et 1970 et qui est responsable de troubles de la fertilité et d'un ensemble de cancers et de malformations touchant l'appareil génital des enfants de mères ayant pris cette substance (Diezi, 2009; Frye et *al.*, 2011).

Le DES n'en n'est pas un exemple isolé de ces substances qui en réalité sont présentes partout dans notre environnement quotidien en passant par l'air que nous respirons, l'eau que nous consommons, et différents objets que nous utilisons, on les retrouve ainsi sous la forme de cosmétiques, de conservateurs, de retardateurs de flammes, de pesticides ou de déchets industriels.

Ces dernières années une nouvelle substance prénommée bisphénol A (BPA) suscite les préoccupations de la communauté scientifique.

## Introduction

---

En effet, ce composé synthétique qui a été découvert vers la fin du 19<sup>ème</sup> siècle est massivement utilisée par l'industrie dans la fabrication de plastiques polycarbonates et de résines époxydes qu'on retrouve dans différents produits de consommation courante y compris les emballages alimentaire, les ustensiles en plastique et les biberons pour bébé. De ce fait, l'exposition à cette substance est majoritairement alimentaire et donc fréquente, la retrouvant ainsi chez une large majorité de la population quel que soit son âge. Bien que ce composé soit rapidement éliminé par l'organisme et qu'on lui confère un faible potentiel œstrogénique en comparaison avec d'autres substances comme l'œstradiol, un éventail d'effets délétères a été rapporté tant chez l'animal que chez l'homme (INSERM, 2010; Rochester, 2013).

Les effets les plus documentés restent incontestablement ceux en rapport avec la fonction reproductrice. Ainsi plusieurs études expérimentales menées pour la plupart chez le modèle murin ont démontré l'implication du BPA dans la pathogenèse de différents troubles hormono-dépendants en rapport avec le système reproducteur tel que le cancer du sein, l'hyperplasie endométriale, l'endométriose, le syndrome des ovaires polykystiques ou encore le leiomyome utérin (Richter et *al.*, 2007). La compréhension de l'étiologie possible de ces pathologies qui touchent une population féminine de plus en plus nombreuse au fil des années représente un enjeu sanitaire majeur. Néanmoins le nombre d'études épidémiologiques traitant de cette association reste limité et ne permet pas d'extrapoler les résultats obtenus chez le modèle animal afin de tirer des conclusions définitives.

En Algérie, rares sont les études qui se sont intéressées à cette association ou du moins à ces pathologies qui affectent la qualité de vie et même la fertilité de la population féminine Algérienne. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener la présente étude afin d'évaluer les risques que présente une exposition chronique au BPA sur la fonction reproductrice de la population féminine Algérienne en âge de procréer.

## Introduction

---

Le premier volet de ce manuscrit sera consacré à la synthèse des données bibliographiques traitant de l'appareil reproducteur féminin et différentes pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendant susceptibles de l'affecter, mais également celles concernant le bisphénol A et sa potentielle association avec ce type de troubles.

Le deuxième volet traitera quant à lui, la partie expérimentale avec une présentation détaillée de la population étudiée et de la méthodologie suivie, les résultats obtenus seront discutés et comparés à la bibliographie actuelle, des conclusions seront enfin tirés et des perspectives seront proposées.

## **Première partie**

### **Étude bibliographique**

### Chapitre I. Physiopathologie des troubles gynécologiques hormono-dépendants

L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est un système fondamental intervenant dans la régulation de la fonction reproductrice féminine et ceci à travers les différentes hormones qu'il secrète telles que la GnRH, la FSH, la LH, la PRL (prolactine) ainsi que les stéroïdes sexuels (œstrogènes, progestérone et androgènes). Ces hormones agiraient sur la fonction ovarienne mais également sur la croissance et la différenciation d'autres tissus (utérins et mammaires). Cependant l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique peut être sujet à divers perturbations endogènes (génétiques) ou exogènes (environnementales) impliquant un grand nombre de pathologies gynécologiques dites pathologies hormono-dépendantes car leur manifestation ainsi que leur évolution serait intimement liée soit à une hyper ou hypo-sécrétion hormonale ou bien à une hyper ou hypo-activité de leur récepteurs (Petraglia et *al.*, 2008).

Ces pathologies bénignes ou malignes sont susceptibles de toucher tous les organes reproducteurs (glande mammaire, utérus, ovaire, vulve...etc.) dont le fonctionnement serait directement influencé par l'axe-hypothalamo-hypophyso-ovarien et les hormones qu'il génère.

#### I. Pathologies de la glande mammaire

Comme il fut indiqué précédemment (section II.3), le sein est un ensemble hétérogène de tissus qui s'organise en un ensemble de lobes dont chacun est constitué d'un groupe de canaux galactophores ramifiés à proximité de l'orifice mamelonnaire. Ces canaux se divisent progressivement, du revêtement cutané jusqu'à la profondeur du sein en canaux plus étroits de plus en plus petit calibre pour aboutir à l'unité terminal ducto-lobulaire (UTDL) qui c'est au représente l'unité fonctionnelle du sein. L'UTDL comporte des canaux extra- et intra-lobulaires qui se terminent par les *acini* qui sont fonctionnels essentiellement pendant la grossesse et la lactation (**Fig.01**). Niveau de cette unité que prennent naissance la plupart des lésions bénignes et malignes du sein (Weilling et *al.*, 1975 ; Edorh, 1996 ; Ansquer et *al.*, 2010). En effet, le sein est organe hormono-dépendant très réceptif aux hormones dont l'équilibre est précaire et susceptible d'être perturbé par divers agents endogènes ou exogènes (cas des perturbateurs endocriniens), les hormones impliquées dans l'homéostasie mammaire comprennent l'oestradiol, la progestérone, les androgènes et la prolactine (**Fig.02**).

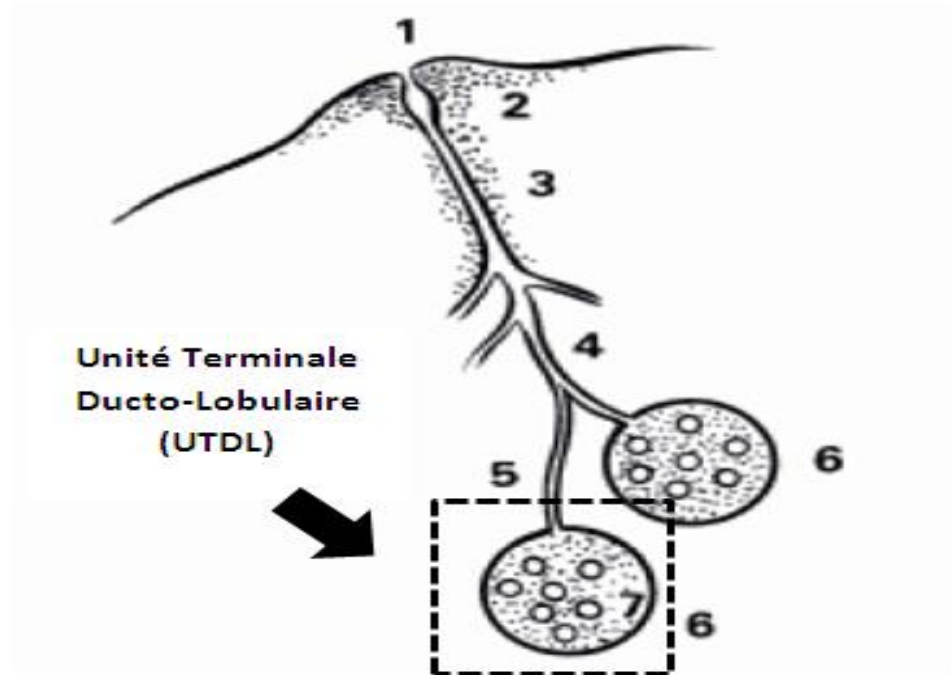


Fig.01 : Axe galactophorique (Lansac et al., 2012)

1 : mamelon, 2 : sinus, 3 : canal principal, 4 : canal interlobulaire, 5 : canal intra-et pré-lobulaire, 6 : lobule conjonctif et pallé

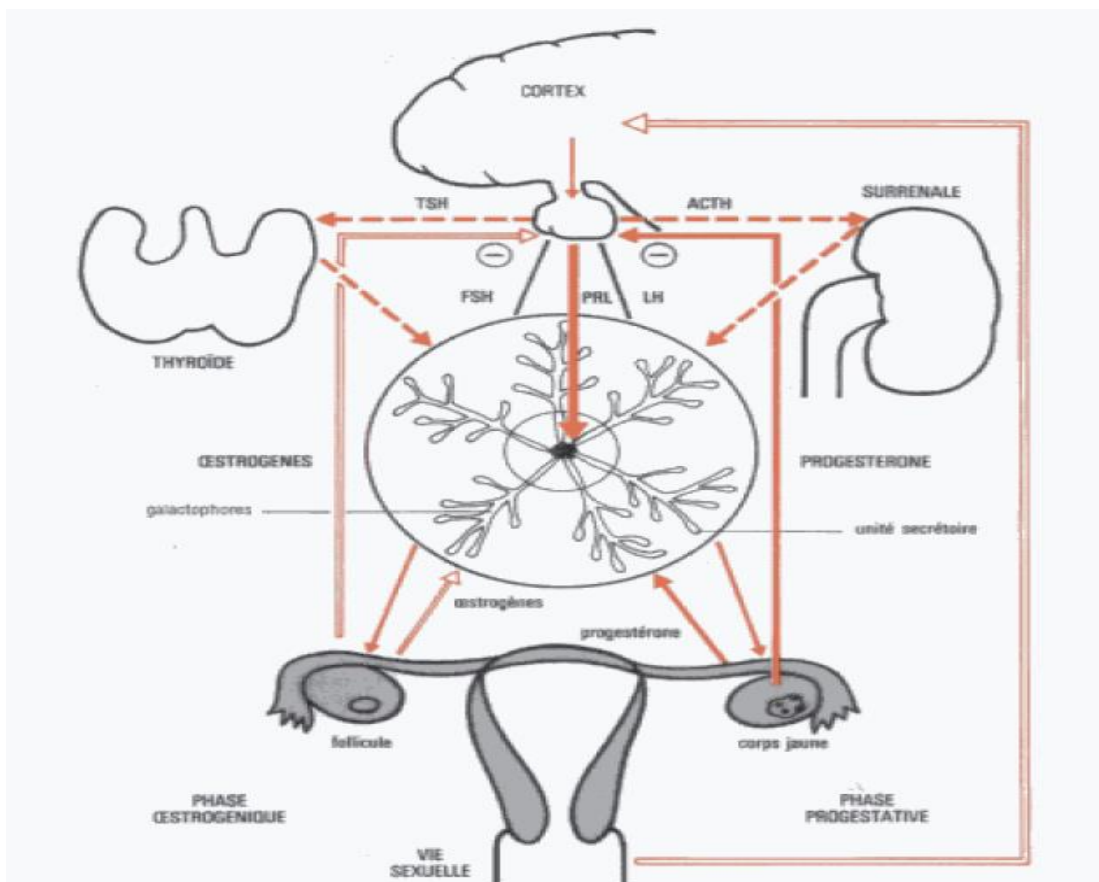


Fig.02 : Environnement hormonal du sein (Lansac et al., 2012)

Le sein est organe qui évolue en fonction des cycles et de l'âge. A l'approche de la ménopause le déséquilibre œstro-progestatif se fait de plus en plus sentir au niveau des organes génitaux y compris la glande mammaire ce qui constitue un terrain favorable à la pathologie mammaire bénigne ou maligne en plus de l'intervention d'autres facteurs tels que : précocité de la ménarche, la dysovulation, la nulliparité et la pauciparité, l'âge tardif de la première grossesse, l'anxiété, l'exposition à différents polluants environnementaux... etc.

### **I.1. Pathologies bénignes du sein**

La pathologie bénigne du sein est très fréquente puisqu'elle concerne 8 à 9 femmes sur 10 consultants pour un problème mammaire. Elle regroupe des lésions extrêmement diverses certaines sont fréquentes et diagnostiquées de manière aisée

(kystes, fibroadénomes), d'autres sont plus rares (pathologies inflammatoires, lésions frontières, tumeurs rares) (Lévy, 2006 ; Lansac et *al.*, 2012).

#### **I.1.1. Lésions dystrophiques**

##### **- kyste simple**

Ce sont des masses palpables et replies de fluide fréquentes chez les femmes âgées entre 30 et 50 ans ; ils sont plus rares avant l'âge de 30 ans et après la ménopause sauf en cas de traitement hormonal substitutif. Les kystes peuvent être asymptomatiques, de découverte mammographique ou échographique fortuite. Parfois, ils sont palpables, réalisant une masse rénitente, plus ou moins mobile, bien limitée, plus ou moins douloureuse (Lewis et *al.*, 2011 ; Lévy, 2006).

##### **- La maladie fibrokystique du sein**

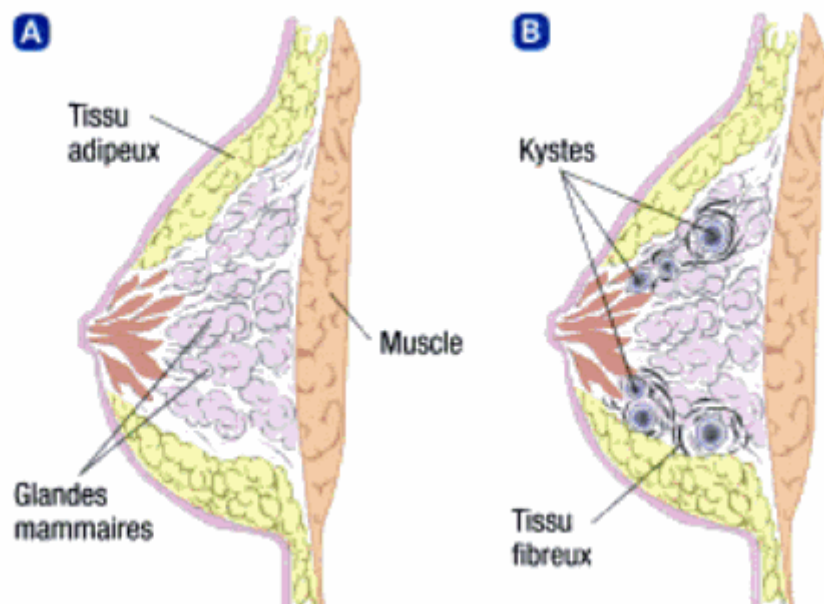
Appelée maintenant de manière plus appropriée « changement fibrokystiques du sein » elle représente un trouble bénin caractérisé par des altérations tissulaires(**Fig.03**) touchant des femmes âgées entre 35 et 50 ans mais ils peuvent survenir dès l'âge de 20 ans (Goldman et masson, 2013 ; Lewis et *al.*, 2011).



Ces changements incluent la croissance d'un excès d'un tissu fibreux, l'hyperplasie de la paroi épithéliale des canaux galactophores, la prolifération des canaux galactophores ou la formation de kystes. Ces altérations provoquent une douleur (mastalgie) due à une irritation des nerfs (à la suite de l'œdème des tissus conjonctifs) et à une fibrose qui entraîne un pincement du nerf. Ces masses peuvent se loger dans les deux seins au niveau des quadrants supéro-externes (Lewis et *al.*, 2011 ; Smith Suddarth, 2006).

L'étiologie de cette affection reste obscure cependant on a observé une rémission vers la ménopause ce qui laisse à supposer que l'exposition prolongée et importante aux œstrogènes chez des femmes qui présente une plus grande réactivité des tissus mammaires aurait un lien avec cette pathologie. Elle touche d'ailleurs plus souvent qui présentent certaines caractéristiques : troubles menstruels, nulliparité, antécédents d'avortement spontané, aucune utilisation des contraceptifs oraux, ménarche précoce associée à une ménopause tardive (Lewis et *al.*, 2011).

Il est cependant, important à noter que la maladie fibrokystique du sein ne constitue pas un facteur de risque pour le développement d'un cancer du sein.



**Fig.03 : Présentation histologique de la maladie fibrokystique du sein (Lewis et *al.*,2011)**

A : tissus mammaires normaux    B : tissus fibrokystiques mammaires

### I.1.2. Tumeurs bénignes

Elles sont soit intra-parenchymateuses ou intra-canaliaires :

#### - **Papillomes**

Ce sont des tumeurs bénignes intra-canaliaires qui représentent entre 1% et 2% des tumeurs mammaires. Il existe deux types de papillomes ; les papillomes solitaires rétro-mammelonnaires ou uniques et les papillomes multiples. Les papillomes solitaires sont des lésions assez fréquentes (1 cas pour 10 cancers) qui se développent dans les canaux terminaux.

Elles concernent des femmes âgées entre 30 et 40 ans et se manifeste en générale par un écoulement unipore unilatérale spontané ou provoqué soit séreux soit sanglant (Lévy, 2006 ; Deschildre et *al.*, 2006 ; Lansac et *al.*, 2012).

Les papillomes multiples sont moins fréquents que les lésions solitaires, et sont habituellement situés dans les petits canaux galactophores, à la périphérie de la glande mammaire chez des femmes plutôt jeunes avec un risque accru de développer ultérieurement un carcinome (Stevens et Lowe, 1997).

#### - **Adénofibrome**

C'est la plus commune et la plus fréquente (52%) des tumeurs bénignes de la femme de moins de 40 ans. Elle est découverte généralement entre 20 et 30 ans. Il s'agit d'une prolifération bénigne hormone-sensible, localisée se développant à partir des canaux intra-lobulaires et des acini comportant une composante fibreuse plus ou moins importante (Lévy, 2006 ; Rouzier et Legoff, 2007).

Cliniquement, il se présente sous forme d'une masse arrondie ou ovale, bien limitée, ferme, mobile et le plus souvent indolore qui peut être stable dans le temps, grossir progressivement mais ne diminuant que rarement de taille (Lévy, 2006).

Les adénofibromes n'augmentent pas le risque de survenue d'un cancer ; seuls 8 à 10% des nodules du sein sont cancéreux (Lévy, 2006; Rouzier et Legoff, 2007 ; Mignotte, 2011). Histologiquement, ils apparaissent formés de structures épithéliales et stromales et sont considérés comme le résultat d'une hyperplasie plutôt qu'une néoplasie.

Certains adénofibromes peuvent atteindre une taille de 8 à 10 cm ; dans ce cas, on parle d'adénofibrome géant ou juvénile car il atteint majoritairement des jeunes filles de moins de 20 ans bien qu'une survenue à tout âge ne peut être exclue. En effet, celui-ci représente entre

4% et 5% de l'ensemble des adénofibromes et se différencie d'un adénofibrome classique par sa taille et sa croissance rapide. Le traitement de ce type de tumeur consiste en une exérèse chirurgicale afin de ne pas méconnaître une tumeur phyllodes dont les caractéristiques cliniques et radiologiques sont semblables et que seul un examen histopathologique permettrait d'en confirmer la nature ( Mignotte, 2011 ; Mariani, 2013).

### **- Tumeur phylloïde**

Ce sont des tumeurs rares (elles représentent moins de 2% des tumeurs mammaires). Histologiquement, elles correspondent à des tumeurs mixtes à la fois mésenchymateuses et épithéliales qui s'apparentent aux fibroadénomes mais dont la composante conjonctive est prédominante. L'âge de survenue se situe entre 35 et 50 ans (Matar et *al.*, 1997 ; Sabban et *al.*, 2005 ; Lévy, 2006).

Les tumeurs phyllodes ont un excellent pronostic de survie mais elles peuvent récidiver localement parfois sous forme d'un grade histologique plus péjoratif que la lésion initiale (Elfegigi, 2013).

### **- Harmatomes (lipoadénofibrome)**

Rares et bénins, ils sont formés de tissu mammaire séparé du reste de la glande par une pseudo-capsule ce qui leur donne à l'échographie l'aspect de « sein dans le sein » ou « tranche de saucisson ». Asymptomatiques ce sont des nodules indolores de consistance relativement molle mesurant entre 2 et 4 cm qui touchent des femmes âgées entre 40 et 45 ans. Il peut être de prédominance fibreuse, adénomateuse ou bien lipomateuse d'où son autre appellation de lipoadénofibrome (Lévy, 2006 ; Deschildre et *al.*, 2006 ; Rouzier et Legoff, 2007) .

### **- Lipome**

Il s'agit d'une formation tumorale bénigne lipomateuse, asymptomatique, palpable. À la mammographie, ils apparaissent sous forme d'une masse radiotransparente cerclée par une fine capsule. De son côté, l'échographie montre une formation arrondie ou ovale, circonscrite, compressible jusqu'à 50% sous la sonde, iso ou hypoéchogène parcourue de fines travées échogènes sans modification postérieure du faisceau ultrasonore. Les diagnostics différentiels

sont le galactocèle et l'harmatome à prédominance lipomateuse (Lévy, 2006 ; Deschildre et *al.*, 2006).

### **I.1.3. Pathologies malignes du sein**

#### **I.1.3.1. Présentation**

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui naît à partir de cellules normales de la glande mammaires dont la multiplication est devenue désordonnée et anarchique suite à une perte de contrôle accidentelle sur les phénomènes moléculaires de régulation cellulaire. Il représente le cancer le plus fréquent chez la femme au monde (Chevalier, 2008 ; Morel, 2008).

#### **I.1.3.2. Caractéristiques épidémiologiques**

##### **- Dans le monde**

Le cancer du sein est la néoplasie féminine la plus fréquente au monde (Fig.19). En effet au cours de sa vie 1 femme sur 11 développera un cancer du sein et on estime que sur 100 femmes qui meurent du cancer 25 sont atteintes d'un cancer du sein (Lansac et *al.*, 2012).

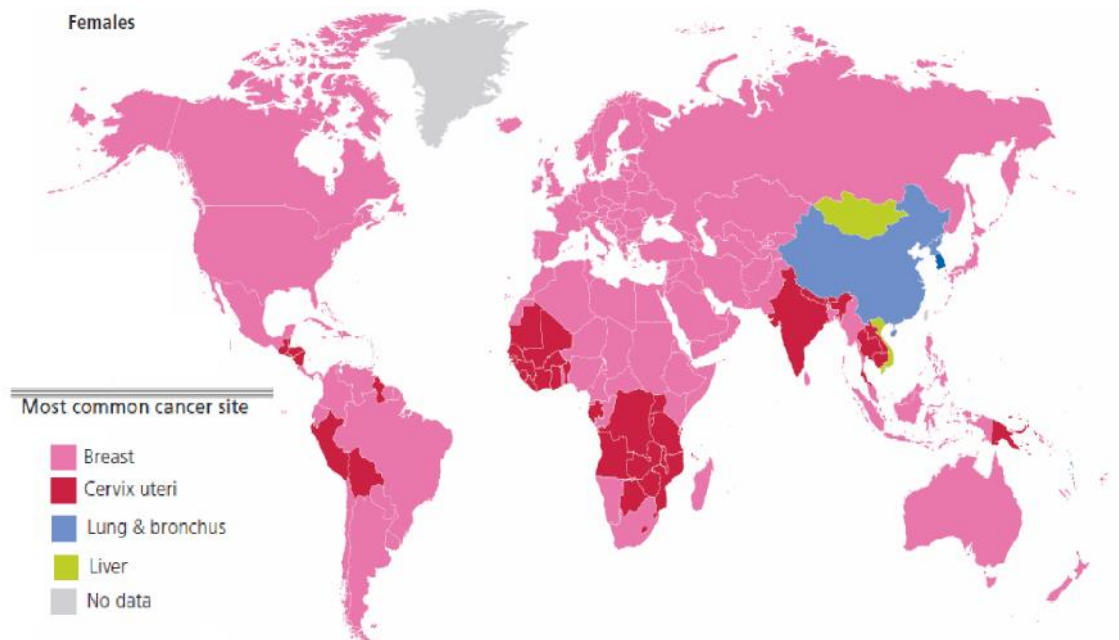
En Algérie, on assiste ces dernières décennies à l'émergence de pathologies tels que les cancers y compris le cancer du sein qui représente un problème de santé majeur avec 7500 nouveaux cas enregistrés par an. Le diagnostic est généralement établi à un stade tardif faisant 3500 décès chaque année (Mahnane et Hamdi Cherif, 2012 ; Who, 2008).

#### **I.1.3.3.Étiologie et facteurs de risque**

Le cancer du sein n'a pas de cause spécifique, il est plutôt le résultat d'une combinaison de divers facteurs qui favorisent son évolution. En effet, il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent important dans l'étiologie de cette pathologie (Smith Suddarth, 2006 ; Nkondjock et Ghadirian, 2005).

Ces facteurs sont nombreux et représentés par : une précocité dans la ménarche, une ménaupause tardive, une prise prolongée de contraceptifs hormonaux et de traitements

hormonaux substitutifs, la nulliparité, un recours exclusif ou important à l'allaitement au biberon, la présence de mutations génétiques sur les gènes BCRA1 et BCRA 2, l'obésité, la consommation d'alcool, l'exposition aux raditaion ionisantes (Nkondjock et Ghadirian, 2005 ; Who, 2008 ; Lansac et *al.*, 2012).



**Fig. 04 : Les cancers les plus fréquents chez la femme au monde (GLOBOCAN, 2008)**

Ces facteurs sont nombreux et représentés par : une précocité dans la ménarche, une ménopause tardive, une prise prolongée de contraceptifs hormonaux et de traitements hormonaux substitutifs, la nulliparité, un recours exclusif ou important à l'allaitement au biberon, la présence de mutations génétiques sur les gènes BCRA1 et BCRA 2, l'obésité, la consommation d'alcool, l'exposition aux raditaion ionisantes (Nkondjock et Ghadirian, 2005 ; Who, 2008 ; Lansac et *al.*, 2012).

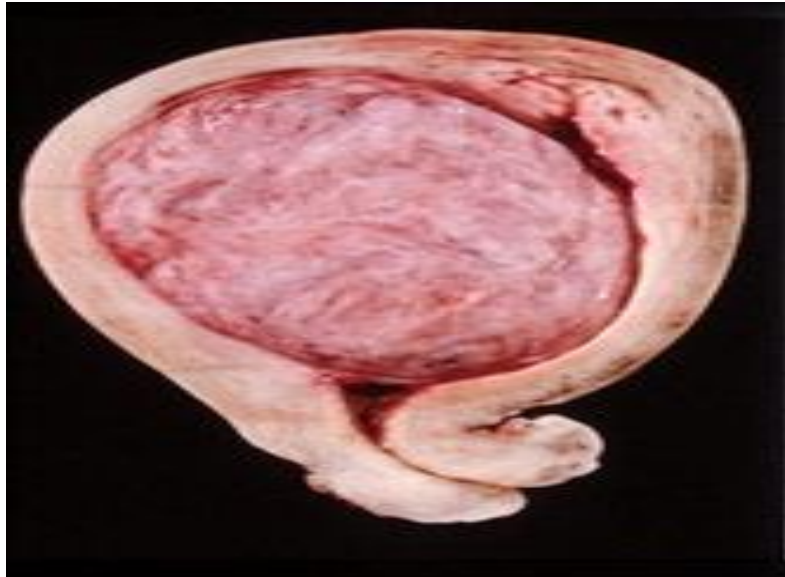
## II. Pathologies de l'utérus

### II.1. Pathologies bénignes

#### II.1.1. Fibromes utérins

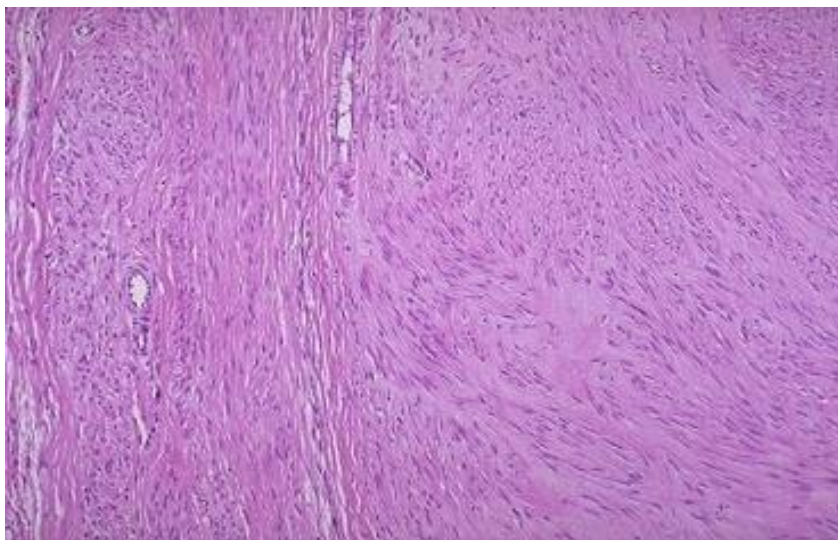
Le léiomyome, communément appelé fibrome pour sa composante fibreuse prédominante est la tumeur bénigne la plus fréquente du tractus génital de la femme en âge de procréer. (Racinet, 2009).

Sur le plan anatomo-pathologique, il s'agit d'une tumeur arrondie, ferme, bien limitée d'aspect blanchâtre ou rosé formée de tissu mésenchymateux qui se développe aux dépens du muscle lisse (myomètre), elle est généralement entourée d'une pseudo-capsule qui refoule en périphérie le myomètre (Dessaint et Brun, 2011).



**Fig.05 : Aspect macroscopique d'un fibrome utérin (Trabelsi et Amouri, 2007)**

Au microscope, le Léiomyome apparait formé de faisceaux de cellules musculaires lisses entrelacés séparés par un stroma collagèneux, la Figure suivante montre la différence histologique entre un tissu myométrial normal et un tissu fibromateux (University of Virginia, 2013).



**Fig.06: Aspect histologique d'un fibrome utérin  
(The internet pathology laboratory for medical education, 2014)**

### II.1.1.1. Localisations

Les léiomyomes peuvent avoir des localisations variées, ces dernières peuvent être classées suivant les critères suivants :

**Par rapport aux différents segments anatomiques de l'utérus** : on distingue trois formes :

- *fibromes corporeales (corps)* : représentent la forme la plus fréquente, ils peuvent se situer dans la partie antérieure, postérieure, dans le fond et même à proximité des trompes utérines causant une éventuelle stérilité (Magassouba, 2009).
- *Fibromes isthmique (isthme)* : ils sont plus rares dans leur variété pure et peuvent induire des phénomènes de compression urétrale (Magassouba, 2009 ; Abbara, 2014).
- *Fibromes cervicaux (col)* : peut se développer dans la lumière du canal cervical ou bien dans la paroi du col utérin.

**Par rapport aux différentes tuniques de l'utérus** : on distingue les formes suivantes :

- *Fibromes sous-séreux ou sous péritonéaux* : ils se développent sur la surface externe de l'utérus au niveau du péritoine en faisant saillie dans celui-ci.
- *Fibromes sous muqueux ou endocavitaires* : prennent naissance dans la cavité utérine en formant une saillie qui est recouverte par l'endomètre
- *Fibromes intramuraux ou interstitiels* : ils se développent dans la paroi musculaire de l'utérus induisant une modification de la forme et de la taille de celui-ci allant jusqu'à une hypertrophie qui peut déformer la cavité utérine.

**Par rapport au type d'implantation**

- *Fibrome pédiculé* : présente une base d'implantation étroite sous forme de pédicule
- *Fibrome sessile* : présente une base d'implantation large et diffuse.

### II.1.1.2. Données épidémiologiques

Le léiomyome utérin est la tumeur bénigne la plus commune chez les femmes en activité génitale, elle représente la principale indication à l'hystérectomie chez les femmes préménopausées. Malgré une prévalence élevée, la recherche clinique reste peu développée en comparaison avec d'autres affections bénignes telles que l'endométriose. Les études qui se sont penchées sur l'incidence de cette pathologie rapportent des chiffres importants allant de 20 à 40% et même jusqu'à 60% pour les femmes ménopausées pour lesquelles la présence

d'un fibrome dans l'utérus devient plutôt une norme qu'une exception (Baired et *al.*, 2003 ;Racinet, 2009; Yang et *al.*, 2013; Khan et *al.*, 2014).

### II.1.1.3. Facteurs de risque

- **Age** : l'incidence des fibromes utérins est exceptionnelle avant l'âge de 20 ans, décroît progressivement en fonction de l'âge et atteint une proportion importante à partir de la quarantaine qui se poursuit jusqu'à la ménopause avec un taux d'incidence avoisinant les 70% chez les femmes caucasiennes Américaines âgées de 50 ans et de plus de 80% chez le femmes de race noir du même âge (Rongières, 1999 ; Flake et *al.*, 2003 ; Khan et *al.*, 2014).

Il est à présent évident que le développement des myomes utérins et leur croissance soient fortement influencés par les stéroïdes ovariens et plus particulièrement les œstrogènes car ils n'existent pas avant la puberté et ont tendance à régresser après la ménopause (Racinet, 2009).

- **Variations ethniques** : même si il est largement admis dans la littérature qu'il existe une prépondérance des léiomyomes utérins chez les femmes de race noire en comparaison avec les autres groupes ethniques, ce genre d'affirmation reste peu documenté, les enquêtes menées sur les populations Africaines restent rares et non contrôlées ce qui ne permet pas de répondre avec objectivité sur le rôle des influences ethniques, et le peu d'études de qualité ont été menées sur les femmes Afro-américaines et révèlent un risque accru et très significative de développer des myomes utérins. Le taux des femmes noires atteintes de cette affection oscillerait entre 73% à 89% contre 48% à 59% chez les femmes caucasiennes selon les études. De plus, l'apparition de la maladie serait plus précoce, le nombre de fibromes plus élevé et leur volume plus important chez cette tranche de la population (Witherspoon et *al.*, 1934 ; Kjerulff et *al.*, 1996 ; Marshall et *al.*, 1997 ; Baired et *al.*, 1998 ; Faerstein et *al.*, 2001).

Certains auteurs ont tenté de rechercher une explication moléculaire à ces disparités ethniques et suggèrent une étiologie différente de l'apparition des fibromes dans ces deux populations : le taux de récepteurs en œstrogènes pour la race noire et une altération du métabolisme des stéroïdes pour la race caucasienne ce qui probablement aurait une origine génétique chez les deux groupes ethniques (Sadan et *al.*, 1988; Rongières, 1999).

- **Prédisposition génétique** : Dans certaines famille le développement de myomes utérins semble relié à une prédisposition génétique le risque est de 2,2 fois plus important chez les



parentes du premier degré d'une patiente souffrant de cette pathologie. Ces formes familiales ont une symptomatologie différente des cas non familiaux et leur nombre est plus élevé ( 4 ou plus) ce qui permet un diagnostic plus précoce et la mise en place d'un traitement chirurgical permettant de limiter les problèmes d'infertilité contrairement aux formes non-familiales pour lesquels les fibromes sont le plus souvent isolés , de gros volume et de diagnostic plus tardif (Vikhlyaeva et *al.*, 1995 ; Uimarietal., 2005 ; Racinetetal., 2009).

- **Ménarche précoce** : La majorité des études ont rapporté une association entre la précocité dans la survenue des premières règles et un risque accru de développer des léiomyomes dans les années qui suivent. Une ménarche précoce constituerait également un facteur de risque significatif dans la survenue d'autres pathologies hormono-dépendantes telles que l'endométriose et le cancer du sein. Le risque relatif a été estimé à 1,24 chez des jeunes femmes ayant eu leur ménarche à un âge inférieur ou égal à 10 ans contrairement à celles dont la ménarche s'est manifestée tardivement (16 ans ou plus) et qui présentaient une réduction du risque de l'ordre de 0.68. Les auteurs ont ainsi conclu qu'une régularité précoce du cycle menstruel pourrait booster le développement des léiomyomes utérins en favorisant l'accroissement du nombre de cycles de divisions cellulaires qui participent au développement du myomètre ce qui pourrait favoriser la mutation des gènes contrôlant ce processus et mènerait à une prolifération anarchique (Marshall et *al.*, 1998 ; Rongièrès, 1999 ; Flake et *al.*, 2003 ; Khan *al.*, 2014).

- **Parité** : Plusieurs études ont démontrées une relation inversement proportionnelle entre la parité et le risque de développer des fibromes utérins. Ainsi un nombre accru de grossesses est plutôt considéré comme un facteur protecteur, ce risque est d'autant plus réduit si la dernière grossesse est engagée à un âge tardif (Marshall et *al.*, 1998; Sato et *al.*, 2000 ; Bairedetal., 2003 ; Wise et *al.*, 2004; Parazzini et *al.*, 2006).

Cependant les mécanismes régissant ce phénomène restent obscurs. Certains auteurs ont proposés quelques pistes explicatives. En effet, il a été suggéré que durant le remodelage utérin surgissant au post-partum, l'organisme était capable de détruire les petites lésions dès leur début grâce à une apoptose sélective. Le processus ischémique survenant également au moment de la parturition peut également participer à la prévention contre ce genre de lésions (Baired et *al.*, 2003 ; Burbank et *al.*, 2004 ; Laughlin et *al.*, 2010).

- **Ménopause** : Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes hormono-sensibles qui ont tendance à rétrécir après la ménopause en l'absence d'hormones stimulant leur croissance (Flake et *al.*, 2003; Kim et *al.* 2014).
- **Contraceptifs oraux** : l'utilisation de la contraception orale est controversée, elle a été interprétée alternativement comme facteur protecteur, favorisant ou n'ayant aucune influence sur le développement des fibromes utérins. Ces résultats conflictuels seraient dus à des biais méthodologiques et dépendraient également du type de pilule contraceptive prises par les candidates de ces études ainsi qu'à leur composition (Rongières, 1999 ; Flake et *al.*, 2003; Racinet, 2009).
- **Obésité et régime alimentaire** : Plusieurs études ont retrouvés une association positivement significative entre l'obésité et le développement des fibromes.

Certaines n'ont cependant rapportées aucune corrélation et d'autres ont même retrouvé une association inversement proportionnelle (Parazzini et *al.*, 1988 ; Samadi et *al.*, 1996 ; Faerstein et *al.*, 2001 ; Wise et *al.*, 2005; Terry et *al.*, 2007 ; Templeman et *al.*, 2009 ; Khan et *al.*, 2014). Les études qui ont retrouvé une association se sont basées sur l'IMC (Indice de Masse Corporel), d'autres paramètres anthropométriques tels que la taille ne semblent pas influencer le risque de développer des fibromes utérins bien qu'il existe une relation proportionnelle entre cette dernière et les taux circulants d'œstradiol (E2). D'autres rapports tels que le rapport taille-hanches a récemment démontré son efficacité dans l'évaluation de la distribution de la masse adipeuse au même titre que l'IMC ou le tour de taille qui sont de bons prédicteurs des risques de santé reliés à l'obésité. De plus les femmes en surpoids ont tendance à avoir une production hépatique plus faible en sexBinding Hormone Protein résultant à des taux élevés d'œstrogènes et d'androgènes, ces taux ont tendance à s'accroître avec la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes par le tissu adipeux qui est en excès chez ces personnes (Drogan et *al.*, 1995; Marshall et *al.*, 1998; Flake et *al.*, 2003; Wise et *al.*, 2005; Song et *al.*, 2010; Yang et *al.*, 2014). Peu d'études se sont intéressées aux effets des aliments sur le développement des myomes utérins. Selon une étude cas-témoin menée en Italie une association modéré a été découverte entre la consommation de viandes rouges

et le risque de développer des léiomyomes utérins contrairement aux légumes verts qui ont plutôt un effet protecteur contre ce genre d'affection. Toutefois on ignore l'origine de cet effet protecteur, aurait-il une relation avec les fibres que contiennent les légumes ou bien serait-il associé à d'autres composés bioactifs tels que les vitamines ou seulement à une simple réduction de la consommation de graisses chez les femmes suivant un régime végétarien ? Selon certains auteurs qui se sont intéressés à la question, l'effet protecteur du régime végétarien serait dû au fait que celui-ci réduit la capacité de la flore intestinale à déconjuguer les œstrogènes conjugués empêchant ainsi leur réabsorption par la voie entéro-hépatique limitant ainsi le temps de circulation de ce genre de composés dans l'organisme.

En effet selon les mêmes auteurs, les femmes végétariennes éliminent trois fois plus d'œstrogènes à travers leurs fèces, présentent en contre partie des taux urinaires très faibles et expriment une réduction de l'ordre de 15% à 20% des taux d'œstrogènes circulant (Goldin et al., 1982; Gorbach et Goldin, 1987; Rose al., 1987 ; Flake et al., 2003).

- **Facteurs socio-économique, éducation et stress** : La relation entre la pratique régulière d'une activité physique et la prévalence des fibromes a été évoquée par certains auteurs en comparant deux groupes de femmes athlétiques et sédentaires. Il s'est ainsi avéré que les femmes issues du milieu athlétique avaient 1,4 moins de risque de développer des tumeurs bénignes contrairement aux femmes sédentaires. De plus Il est largement admis que l'activité physique et l'alimentation sont deux facteurs intimement liés ; le fait d'avoir une alimentation équilibrée et de pratiquer une activité physique régulière permet de lutter efficacement contre l'obésité qui est un facteur de risque impliqué dans la survenue des fibromes (Flake et al., 2003). D'autres associations positives ont été également rapportées dans la littérature reliant le risque de développer des léiomyomes utérins à l'éducation, le travail intellectuel, la vie professionnelle ou encore le stress (Kanioski, 1993; Lumbiganon et al., 1995; Rongières, 1999).

- **Tabac, café et alcool** : Plusieurs études se sont intéressées aux effets que pourraient produire une consommation excessive de tabac, d'alcool et de caféine sur la fonction hormonale et par conséquent sur le système reproducteur. Ainsi selon plusieurs études le tabac serait un antagoniste des récepteurs œstrogéniques causant une diminution des taux sériques de ces hormones ce qui par conséquent ferait de lui un facteur protecteur contre la

survenu de fibromes utérin et des pathologies œstrogène-dépendantes en général (MacMahon et *al.*, 1982 ; Prazzini et *al.*, 1996; Westhoff, 1996 ; Samadi et *al.*, 1996 ; Evans et Brunzell, 2007). D'autres ne retrouvent par contre aucun effet (Wise et *al.*, 2013). De la même manière les études menées pour évaluer le lien reliant la survenue des léiomyomes utérins et la consommation d'alcool et de caféine semblent conflictuels. Ainsi pour certains auteurs celle-ci serait un facteur favorisant car elle est associée à une élévation des taux d'œstrogènes plus particulièrement celui de l'œstradiol et de l'œstrone (Katsouyami et *al.*, 1991; Reichman et *al.*, 1993; Hankinson et *al.*, 1995 ; Marshall et *al.*, 1997 ; Wise et *al.*, 2004; Laughlin et *al.*, 2010 ; Khan et *al.*, 2014). Tandis que d'autres n'ont retrouvé aucun lien de causalité (Chiffano et *al.*, 1999).

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

Plusieurs études se sont penchées sur les liens qui pouvaient unir certaines pathologies au stress, les léiomyomes utérins en sont un exemple. En effet, selon certains auteurs il existerait une corrélation positive entre le stress et la survenue des fibromes utérins, d'autres association ont également été étudiées telles que : le revenu familial et les fibromes ; la vie professionnelle et les fibromes ou encore l'éducation et les fibromes, ainsi une femme qui a fait de longues études et qui travaille aura des grossesses plus tardives voire pas de grossesse (Kamioski, 1993; Lumbiganon et *al.*, 1995 ; Luoto et *al.*, 1997; Wise et *al.*, 2007 ; Vine et *al.*, 2010) . (Fellman et *al.*, 1983) soulignent dans leur étude l'implication de phénomènes psychogènes dans la survenue des fibromes, ces derniers seraient selon lui une sorte de compensation de la frustration de l'absence de grossesses par l'augmentation du volume utérin. De leur côté (He et *al.*, 2013) n'ont retrouvé aucune association entre le stress et l'apparition de fibrome.

- **Perturbateurs endocriniens** : les perturbateurs endocriniens sont un groupe de composés qui possèdent le potentiel d'agir sur la fonction hormonale autant qu'agoniste ou antagoniste des récepteur hormonaux y compris les récepteur ER alpha et bêta entraînant une perturbation de celle-ci et par conséquent un dérèglement de tout l'organisme qui peut aboutir à diverses pathologies. Un certain nombre d'études se sont intéressés aux effets que

pourraient produire des composés tels que les pesticides organochlorés, le Diethylstilbestrol (DES) ou encore plus récemment le bisphénol A (BPA), et en sachant que les léiomyomes utérins sont théoriquement des tumeurs bénignes hormono-dépendantes et en se basant sur l'observation de certains auteurs qui se sont penchés sur la question il apparaît évident que les xénoestrogènes ont un lien de causalité avec cette pathologie (Hodges *et al.*, 2000; Walker, 2002; Flake *et al.*, 2003).

### II.1.1.4. Physiopathologie

Les léiomyomes utérins sont des tumeurs dont les causes et les mécanismes d'initiation moléculaire et cellulaire ont été longtemps mal-compris. Cependant, les efforts fournis par les chercheurs ces dernières décennies ont permis d'élucider quelques zones obscures de sa physiopathologie et par conséquent de mieux orienter la recherche vers le développement de nouveaux moyens curatifs efficaces et moins invasifs.

On peut distinguer 4 aspects dans la pathogénie des myomes utérins (Audebert, 2002 ; Christin-Maitre et Hugon, 2009 ; Meye, 2012) :

#### - *Prédisposition génétique*

On a toutes les raisons de penser qu'il existe une prédisposition génétique, Avec l'existence d'une forte prévalence familiale des fibromes. En effet, plus de 40% des parentes de premier degré des femmes atteintes de fibromes développeront la même pathologie au cours de leur vie. Les femmes Afro-Américaines sont également connues pour être plus prédisposées à développer des fibromes. Une différence dans la fréquence du polymorphisme du gène codant pour la COMT ou catéchol-O-méthyltransférase a été mise en évidence selon l'origine ethnique des femmes. Le polymorphisme Val/Val de cet enzyme est présent chez 45 % des femmes afro-américaines par rapport à 15 % chez les femmes d'origine caucasienne.

La COMT est une enzyme qui inactive les catéchol-estrogènes, c'est-à-dire les métabolites du 17-bêta-estradiol et de l'estrone. Ainsi, des variantes génétiques de cette enzyme pourraient être à l'origine de la différence de prévalence des fibromes. Par ailleurs, quelques gènes ont été impliqués dans certaines formes rares de fibrome. En effet, il existe une forme très particulière de fibromes associés à des fibromes cutanés. Cette pathologie est appelée MCUL pour multiple cutaneous and uterine leiomyomas (MCUL : OMIM 150 800). Dans

certaines familles, il existe de plus des cancers papillaires du rein ou HLRCC (HLRCC : OMIM 605 839 pour hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer). Dans cette forme familiale de fibromes, de transmission autosomique dominante, des mutations du gène du fumarate hydratase (FH) ont été identifiées. Ce gène, localisé sur le bras long du chromosome 1, code pour une enzyme mitochondriale du cycle de Krebs. Cependant, ce gène n'est pas impliqué dans les cas de fibromes isolés, survenant en l'absence de fibromes cutanés. Un deuxième gène impliqué dans la physiopathologie des fibromes a été identifié dans les cas de fibromes ayant un réarrangement de la région 12q14-15 : le gène HMGA2 (highmobility group A2). Il a été impliqué, surtout dans les fibromes de grande taille. HMGA2 est un important régulateur de la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose et la transformation cellulaire.

### ***- Initiation du développement***

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

### ***- La croissance des myomes***

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

*Dysrégulation de la cellule myométriale* : La cellule musculaire lisse est pourvue de tout l'équipement pour entretenir un climat local hyperœstrogénique favorisant sa croissance. Les œstrogènes exercent leur action mitogène par la mise en jeu de divers facteurs de croissance qui la rendent plus sensible à leur action tels que TGF $\beta$ , EGF,  $\beta$ FGF et le PDGF. L'activité mitotique intense contribue à l'apparition des diverses mutations et altérations génétiques, elles-mêmes capables d'induire des dysrégulations, favorisant à leur tour la croissance, et

dans certains cas la transformation maligne, d'autres hormones peuvent également intervenir telle que la progestérone ou encore la prolactine.

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

Dysrégulation de la matrice extracellulaire : Sa composition est différente de celle du myomètre normal. Le système des TGF est dysrégulé, avec la disparition de son activité inhibitrice remplacée par une action stimulatrice sur la cellule musculaire lisse. L'involution des fibromes apparaît naturellement à la ménopause à la suite de la baisse des hormones ovariennes

### **- Transformation**

Les léiomyomes utérins peuvent être sujets d'une dégénérescence hyaline, une nécrobiose, une dégénérescence kystique. Une possible dégénérescence vers une forme de néoplasie telle que le léiomyosarcome utérin reste faible. Dans ce cas, cette transformation semble dépendre de divers facteurs oncogènes et probablement de mutations somatiques mettant en jeu des altérations de divers gènes suppresseurs bien connus (Audebert, 2002 ; Wallach et *al.*, 2004 ;Meye, 2012 ; Fonseca et Moutinho, 2013).

### **II.1.1.5. Symptomatologie**

Bien qu'il soit le plus souvent asymptomatique et décelé fortuitement à l'occasion d'un examen gynécologique systématique ou pour tout autre motif de consultation, le léiomyome utérin peut présenter une symptomatologie diversifiée dont la plus fréquente est un saignement abondant ou ménorragie qui affecte la période des menstruations en les rallongeant de 10 à 25 jours, des saignements permanents appelés métrorragies ou ménométrorragies dans le cas de saignements abondants peuvent également affecter les femmes atteintes de fibromes avec pour principale conséquence une anémie par carence martiale. Selon la localisation des fibromes d'autres symptômes peuvent être observés tels que (Evans et *al.*, 2007 ; Racinet, 2009 ; Lansac et *al.*, 2012 ; Khan et *al.*, 2014) :

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

### II.1.1.6. Diagnostic

La démarche diagnostic comprend :

- un interrogatoire recherchant une symptomatologie en rapport, des antécédents familiaux (notion de fibrome), médicaux, chirurgicaux, gynécologiques (infertilité, contraception...etc.) et obstétricaux (Fausses couches spontanées (FSC) à répétition)
- un examen clinique comportant l'appréciation de l'état général avec présence ou non d'anémie, un examen des seins et un examen gynécologique sont également nécessaire ; celui-ci commence par une palpation pelvienne à la recherche de masses au niveau de l'utérus, ce dernier peut être combiné à un toucher vaginal qui permet d'apprécier le volume de l'utérus, sa déformation par de multiples fibromes, les caractéristiques de cette masse (masse latéro-utérine mobile avec l'utérus non séparée par un sillon) (**Fig. 07**). L'examen du col au spéculum permet d'éliminer d'autres pathologies telles qu'un cancer ou un prolapsus génital.
- Les examens complémentaires permettent de confirmer le diagnostic, d'apprécier l'importance des lésions et de repérer d'autres associations, ils sont représentés par :
- **l'échographie pelvienne** : qui reste un examen de référence et peu coûteux et qui doit être réalisé par voie trans-abdominale et tran-svaginale. Celle-ci permet de préciser : la position des fibromes dans le pelvis et dans le myomètre, leur taille, leur nombre et leurs modifications (recherche d'une nécrobiose aseptique de fibrome). Elle permet également de distinguer les différents types de fibromes (sous-séreux, sous muqueux et interstitiel) et de



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

- **L'IRM** : est réalisée en seconde intention pratiquée après l'échographie pelvienne qui permet à la fois une approche histologique et anatomique détaillée des myomes. Il s'agit d'un examen non invasif, non irradiant qui ne nécessite pas de préparation particulière, l'injection du produit de contraste servira à mieux caractériser le tissu fibromateux. (Rouanet et *al.*, 1999).

- **L'hystérogaphie** : est un bon moyen d'exploration de la cavité utérine lorsque des myomes sous-muqueux ou interstiels sont suspectés, ceux-ci se présentent sous forme d'une lacune à contours nets, arrondie ou ovalaire. Elle est cependant de moins en moins prescrite dans le bilan de la pathologie myomateuse depuis les progrès du couple échographie-IRM et du couple échographie-hystérocopie car elle ne détecte pas tous les types de fibrome (ex : le myome sous-séreux) et est manifestement moins sensible que l'IRM pour le diagnostic de l'adénomyose (Rouanet et *al.*, 1999 ; Lansac et *al.*, 2012).

- **L'hystérocopie** : permet d'affirmer le diagnostic de myomes sous muqueux et de préciser les possibilités de résections endoscopiques pour les fibromes de moins de 2 ou 3 cm (**Fig.09**).

### II.1.1.7. Diagnostic différentiel

Au cours de l'examen clinique et complémentaire (échographie) certaines pathologies peuvent prêter à confusion, ces pathologies sont les suivantes (Trabelsi et Amouri, 2007 ; Meye, 2008) :

- Devant un utérus augmenté de volume : grossesse ou adénomyose;
- Devant une masse abdominopelvienne : tumeurs extra-génitales intra ou rétro-péritonéale, tumeurs ovariennes ou sarcome utérin;
- Devant une hémorragie : cancer du col ou de l'endomètre ;
- Devant un épisode de nécrobiose : infection génitale haute.

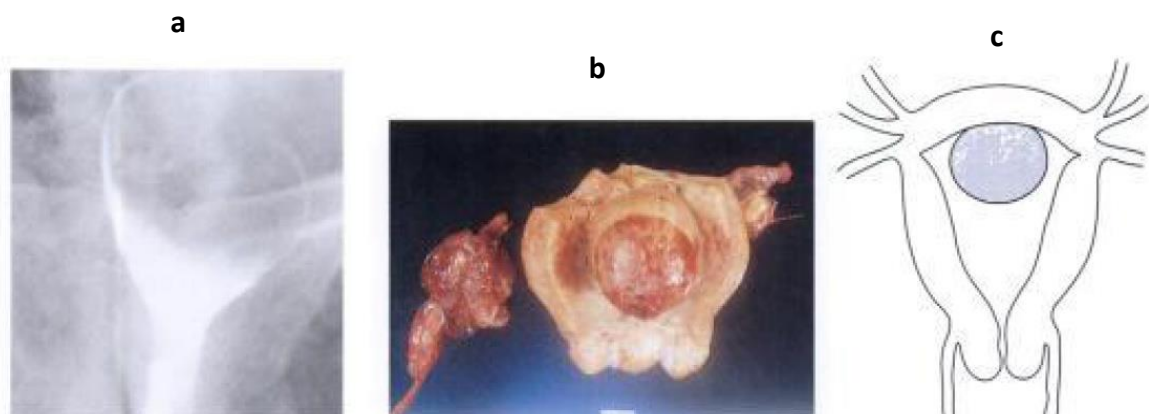
### II.1.1.8. Fibrome et associations

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

L'association fibrome adénomyose est difficile sur le plan échographique, le fibrome est reconnaissable par sa forme arrondie ou ovale ses contours bien limités et son échostructure hypoéchogène quant à l'adénomyose, elle se présente sous forme d'une structure arrondie, mal limitée, légèrement hyperéchogène et donnant à l'utérus une asymétrie des parois utérines (**Fig.10**).



**Fig.07: Toucher vaginal combiné au palper abdominal (Lansac,**

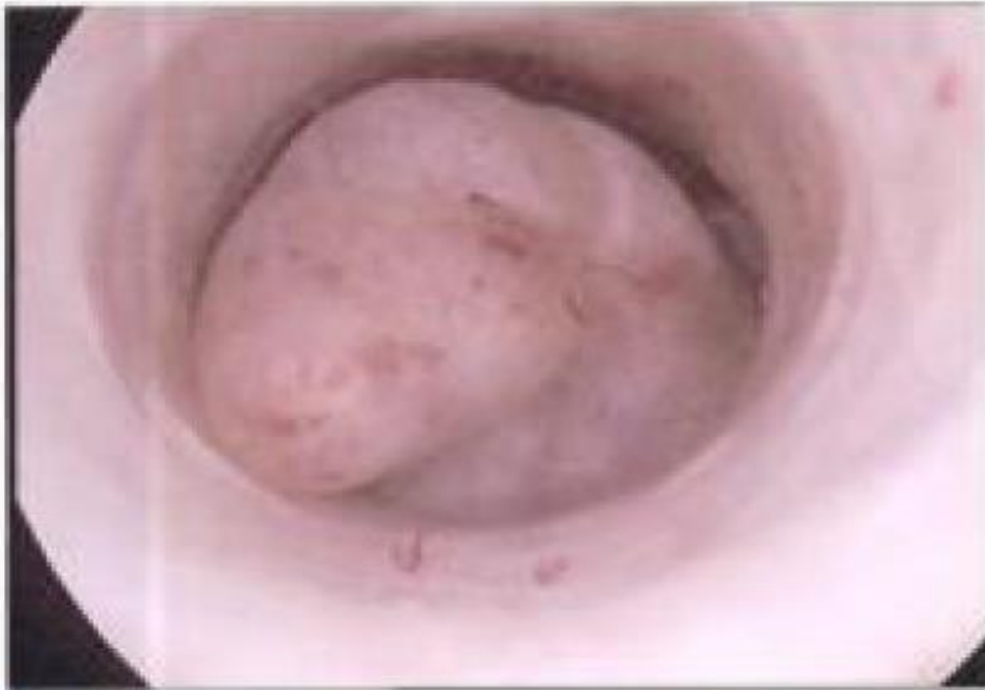


**Fig.08 : Aspect radiologique et macroscopique d'un fibrome sous-muqueux (Lansac, 2012)**

a : Hystérographie d'un myome sous-muqueux

b : Aspect macroscopique du myome sous-muqueux

c : Représentation Schématique décrivant la localisation du fibrome repéré dans l'image radiologique (a)



**Fig.09: Hystérocopie d'un fibrome sous-muqueux (Lansac,**



**Fig.10 : Diagnostic différentiel entre un fibrome utérin (a) et une adénomyose (b) (Meye, 2008)**

Même si il est source d'infertilité et d'avortements, une grossesse peut également se développer en conjonction avec léiomyome utérin (**Fig.26**), cependant elle doit être surveillée minutieusement car plusieurs complications peuvent apparaitre :

- Des saignements au cours du premier trimestre (Coronado et *al.*, 2000) ;
- Un déplacement du placenta : une augmentation des œstrogènes peut provoquer une accélération de la croissance des fibromes, celui-ci pouvant gêner l'activité du placenta ou même le déchirer (Coronado et *al.*, 2000) ;
- Certaines localisations fibromateuses (au niveau de la partie inférieure de l'utérus) peuvent entraver l'accouchement et sont une indication à la césarienne (Hasan et *al.*, 1990) ;
- Un accouchement prématuré peut survenir mais tout dépend de l'emplacement et de la taille du fibrome (Hasan et *al.*, 1990) ;
- Les femmes présentant des myomes utérins au moment de la grossesse ont un risque plus élevé d'être victime d'un avortement spontané (Coronado et *al.*, 2000) ;
- Une nécrobiose aseptique du fibrome peut également se développer (elle concerne 1,5 à 28% des femmes) (Lopes et *al.*, 1999).



**Fig.11 : Échographie représentant l'association entre une grossesse et un fibrome utérin (Meye, 2008)**

### II.1.1.9. Traitements

La prise en charge médicale du fibrome utérin doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patiente et vise à soulager les symptômes qui y sont associés. L'abstention thérapeutique peut être envisagée chez les femmes présentant des fibromes

asymptomatiques de volume modéré et de découverte fortuite. Pour les autres cas, différents moyens thérapeutiques sont possibles:

### ***Traitements non chirurgicaux :***

*Traitements médicamenteux :* ils sont utilisés seuls afin de minimiser les symptômes liés aux léiomyomes utérins (progestatifs, antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique et certains AINS) ou bien comme adjuvants en période préopératoire afin de préparer et faciliter l'acte tels que les agonistes de la GnRH qui permettent de diminuer la taille de la tumeur, un traitement contre l'anémie est également prescrit chez les femmes souffrant d'anémie (Fernandez et *al.*, 2005 ; CNGOF, 2011)

### *Traitements non médicamenteux :*

**a)- l'embolisation :** est une technique Initialement mise au point au cours des années 90 pour des cancers inopérables ou de graves hémorragies de l'accouchement et qui consiste à priver les fibromes de sang grâce à l'injection de microbilles synthétiques dans les artères de l'utérus. Asphyxié, le fibrome ne reçoit ni oxygène ni nutriment.

Ainsi, le ou les fibromes se nécrosent, se réduisent puis peuvent disparaître sans ablation ni opération lourde. Il s'agit d'un acte non chirurgical, réalisé sous anesthésie locale, qui ne laisse aucune cicatrice. Il permet de conserver l'utérus et réduit le délai de convalescence à quelques jours (Fernandez et *al.*, 2005 ; Evans et *al.*, 2007; CNGOF, 2011; Khan et *al.*, 2014).

**b)- La myélose :** est une technique permettant de détruire le tissu fibromateux en y appliquant des aiguilles bipolaires véhiculant du courant électrique qui sont introduites dans l'utérus à travers la cavité abdominale (Fernandez et *al.*, 2005 ; Evans et *al.*, 2007).

### ***-Traitements chirurgicaux :***

Le type de traitement choisi, dépend de l'âge de la patiente et de son désir de maternité (Evans et *al.*, 2007; CNGOF, 2011 Abbara, 2014) :

**La myomectomie :** est un traitement conservateur proposé aux jeunes femmes ayant des projets de conception, elle peut être réalisée selon quatre techniques :

a)- la laparotomie : consiste en le retrait du fibrome par l'ouverture de la cavité utérine. Cette technique est pratiquée dans le cas de la présence d'un nombre conséquent de fibromes de taille importante. Cependant, elle a pour inconvénient de fragiliser le myomètre

b)- La coéloscopie : est la principale indication en cas de myomes interstitiels et sous-également le myomètre, cette technique a pour avantage de laisser des cicatrices de taille réduite, de permettre une exploration du pelvis en cas d'infertilité associée et de minimiser les adhérences post-opératoires.

c)- L'hystérocopie : La résection hystérocopique des fibromes est la technique de référence en cas de myomes sous-muqueux symptomatiques respectant les critères suivants : taille < 4 cm et développement majoritairement intra-cavitaire.

d)- résection par voie vaginale : est pratiquée en cas de fibromes pédiculés accouchés par le col, de fibromes du col ou de fibromes sous séreux pédiculés bas situés et accessibles par le vagin.

**L'hystérectomie** : est un traitement radical et définitive qui peut être envisagée chez la femme âgée, non désireuse d'enfants et qui présentent des qui ont un lourd retentissement sur la santé (Hémorragie, douleurs, compression ....etc.), cette dernière peut être combiné à une ablation des annexes (annexectomie) si celles-ci présentent des formations kystiques ou de l'endométriose. L'utérus peut être réséqué dans sa totalité (hystérectomie totale) ou partiellement (hystérectomie sub-totale).

### **II.1.2. Adénomyose**

#### **II.1.2.1. Définition**

L'adénomyose se définit par la présence de foyers de muqueuses endométriales au niveau du myomètre. C'est une pathologie qui affecte les femmes âgées entre 40 et 50 ans bien que des formes post-ménopausiques ont été également décrites. Elle survient sur un terrain d'hyper-œstrogénie et on la retrouve souvent associée à une hyperplasie endométriale sans atypies, des polypes ou bien des léiomyomes utérins.

##### **II.1.2.1.1. Manifestations cliniques et diagnostic**

Cliniquement, l'adénomyose peut être asymptomatique, diagnostiquée fortuitement sur pièce d'hystérectomie pratiquée pour un autre motif, pour les autres cas les douleurs pelviennes et les hémorragies sont les symptômes prédominants.

De ce fait Le diagnostic Clinique est difficile à établir car elle présente des symptômes similaires à ceux des léiomyomes utérins et même l'imagerie (échographie et IRM) ne permet pas toujours de faire la différence entre les deux (sauf l'hystérogaphie qui la diagnostique dans 80% des cas). L'examen histologique est le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic (Blanc et Cravello, 2004).

### **II.1.2.1.2. Aspect macroscopique et histologique**

Macroscopiquement, l'utérus apparait augmenté de volume dans son ensemble te de façon harmonieuse, la paroi utérine et hypertrophiée et ferme avec de multiples diverticule de faible diamètre parfois remplies de sang coagulé et parsemant les faisceaux fibromusculaires donnant l'impression d'un myomètre troué (Blanc et Poirier, 1999 ; Belaisch, 2003; Blanc et *al.*, 2004).

L'histologie met en évidence des îlots de tissu endométrial situés profondément dans le myomètre. Ces îlots sont en continuité avec l'endomètre et envahissent le myomètre de manière diffuse et locale formant des nodules bien limités ; on parle d'adénomyose nodulaire (Stevens et Lowe, 1997).

### **II.1.3. Polypes**

Tumeur bénigne molle, généralement pédiculée qui se développe à l'intérieur de (Lansac, 2012) :

- Au niveau du col (polype endocervicale) : il peut prendre deux aspects : celui d'un polype muqueux ; de couleur rouge avec un petit pédicule né de l'endocol, de très faible volume (lentille) ou plus important (cerise), ou bien celui d'un polype fibreux ; de couleur rouge plus foncé, déformant l'orifice cervical.
  
- Au niveau de la cavité utérine (polype de l'endomètre) : formé de tissu endométrial, il est de taille variable pouvant remplir toute la cavité utérine. Les polypes endométriaux peuvent être uniques ou multiples.



**Fig.12 : Adénomyose utérine (Stevens et Lowe, 1997)**

- (a) Pièce d'hystérectomie pratiquée chez une patiente pour dysménorrhées et ménorragies sévères, le myomètre apparaît augmenté de volume par la présence d'une adénomyose sévère, localisée à la paroi postérieure de l'organe. Les îlots de tissu endométrial apparaissent de couleur brun-jaune et sont entourés par un myomètre hypertrophié
- (b) Aspect histologique d'un utérus adényomateux présentant un foyer de tissu endométrial situé dans l'épaisseur du myomètre

Cliniquement, les polypes peuvent se manifester par des métrorragies, des ménorragies, des leucorrhées, certaines formes peuvent être asymptomatiques.

#### **II.1.4. Hyperplasie de l'endomètre**

L'hyperplasie endométriale correspond à une prolifération architecturale et cytologique des glandes et du stroma de l'endomètre. L'endomètre est épais dans toute ou une partie de sa surface ; la muqueuse pouvant former des polypes qui s'échappent par le col. En général, l'épaississement de la muqueuse s'arrête au niveau de l'isthme (Lansac, 2012).



L'étiopathogénie de cette maladie reste méconnu bien que la piste d'hyperoestrogénie fut proposée pour en expliquer le mécanisme de développement. L'hyperoestrogénie peut avoir des origines diverses : insuffisance de sécrétion d'un corps jaune inadapté en péri-ménopausé, anovulations hypothalamiques fonctionnelles ou dysovulations apparaissant en période péri-pubertaire ou entrant dans le cadre d'une maladie des ovaires polykystiques, origine organique par tumeur ovarienne sécrétante plus fréquente en péri-ménopause (12% des femmes) qu' à la ménopause, d'autres facteurs de risque tels que le diabète et l'hypertension artérielle y sont également associés (Brun et *al.*, 2006, Lansac, 2012).

Sur le plan clinique, l'hyperplasie endométriale se traduit par des ménorragies survenant préférentiellement en période péri-ménopausique mais il n'est pas rare de l'observer en période d'activité génitale ou même en période pubertaire.

La classification de la Société Internationale de Gynécopathologie adoptée par l'OMS distingue deux groupes d'hyperplasie endométriale : l'hyperplasie sans atypie et l'hyperplasie atypique.

**L'hyperplasie endométriale simple sans atypie** se caractérise par une densification et une augmentation des glandes qui restent homogènes mais présentent un certain degré de kystisation.

**L'hyperplasie endométriale complexe sans atypie** présente également une densification et une augmentation des structures glandulaires qui sont cependant hétérogènes contrairement à la forme précédente.

**L'hyperplasie avec atypie** associe l'aspect d'une hyperplasie simple ou complexe et des atypies cellulaires.

### II.1.5. Endométriose

L'endométriose se définit par la présence de tissu endométrial en position ectopique, elle est décrite pour la première fois en 1860 par le pathologiste autrichien Carl von Rokitansky, ce n'est qu'en 1921 qu'elle est nommée par son nom actuel par le gynécologue Américain John A Sampson (Gallard et *al.*, 2014).

Cette affection bénigne atteint 10 à 15% des femmes en âge de reproduction et peut être responsable d'infertilité, elle se voit particulièrement chez les femmes de race blanche au niveau socio-économique élevé (Nisolle et *al.*, 2007 ; Lansac, 2012).

### II.1.5.1. Localisations

Les localisations les plus fréquentes concernent généralement la région pelvienne donnant différentes formes anatomiques (**Fig. 13** et **14**):

- L'endométriose péritonéale ou ovarienne qui est dite superficielle
- L'endométriose ovarienne kystique également appelé endométriome
- L'endométriose pelvienne dite "profonde" où les lésions pénètrent dans l'espace rétropéritonéal et/ou dans la paroi des organes pelviens (vessie, rectum, vagin, ligaments utérosacrés, uretères...) à une profondeur d'au moins cinq millimètres.
- L'adénomyose peut également être considérée comme une forme d'endométriose interne par opposition à la forme externe dont les lésions se développent en dehors de la cavité utérine bien que celle-ci soit généralement associée à d'autres pathologies

### II.1.5.2. Physiopathogénie

Le facteur ayant une incidence considérable sur le développement de la pathologie reste le facteur génétique. Il existe, en effet, un risque plus important de développer une endométriose pour les filles ou les sœurs de patientes atteintes (Gallard et *al.*, 2014).

Plusieurs théories visant à expliquer cette pathologie ont vu le jour, cependant chacune d'entre elles ne permet pas d'expliquer toutes les formes cliniques de la maladie la plus célèbre reste la théorie du flux rétrograde l'endométriose proviendrait de cellules endométriales viables refluant à travers les trompes pendant les menstruations, s'implantant sur la surface du péritoine et des organes pelviens.

Les cellules endométriales refluees adhèrent, s'implantent, puis prolifèrent pour former ces masses ectopiques d'endomètre, qui formeront alors autant de nouveaux endomètres qu'il y aura de foyers disséminés dans le territoire pelvien.

Cependant cette théorie ne permet pas d'expliquer certaines formes d'endométrioses siégeant dans des territoires extra-péritonéaux (poumon, cerveau ...etc.). De plus, si le reflux de cellules endométriales lors des menstruations est un phénomène physiologique chez 90 % des femmes avec des trompes saines comment expliquer le développement d'endométriose chez les 10% restantes ? Une susceptibilité génétique induisant une faiblesse ainsi qu'une réponse inflammatoire inadéquate expliquerait en partie ceci, ces cellules seraient reconnues comme normales et proliféreraient sans pour autant être éliminées par le système immunitaire (Halme et *al.*, 1984; Gallard et *al.*, 2014).

Une autre théorie avance l'implication d'un processus métaplasique c'est-à-dire la transformation d'un tissu différencié en un autre de localisation anormale. Le péritoine pelvien, l'épithélium germinale ovarien et les canaux müllériens dérivent d'une même entité embryonnaire. L'épithélium de la cavité péritonéale aurait ainsi un potentiel de transformation en tissu endométrial, sous l'influence de divers stimuli. Cette théorie permet ainsi d'expliquer les formes extra-péritonéales de cette pathologie ainsi que les formes survenant chez l'homme sous traitement œstrogénique, chez des filles pré-pubères ou bien encore les localisations pleurale. Cependant, le processus général de métaplasie est censé voir sa fréquence évoluer avec l'âge. Ce n'est pas le cas dans l'endométriose (Velemir et *al.*, 2008).

Enfin, pour d'autres auteurs, l'endométriose résulterait d'une dissémination par voie lymphatique et hémotogène des cellules endométriales. Celles-ci sont en effet retrouvées dans le système vasculaire utérin. Il existe d'autres hypothèses physiopathologiques comme celle des contaminations iatrogènes qui expliquerait, par exemple, les localisations vulvaires pouvant faire suite à une épisiotomie. En parallèle, certaines anomalies hormonales participent à cette physiopathologie : l'endométriose est décrite comme une maladie estrogénodépendante. La croissance et la prolifération des îlots endométriosiques nécessitent une imprégnation estrogénique (Gallard et *al.*, 2014).

L'endométriose est une maladie hormono-dépendante qui a tendance à s'aggraver au fil des cycles à une guérison spontanée à la suite d'une grossesse ou de la ménopause (Lansac, 2012).

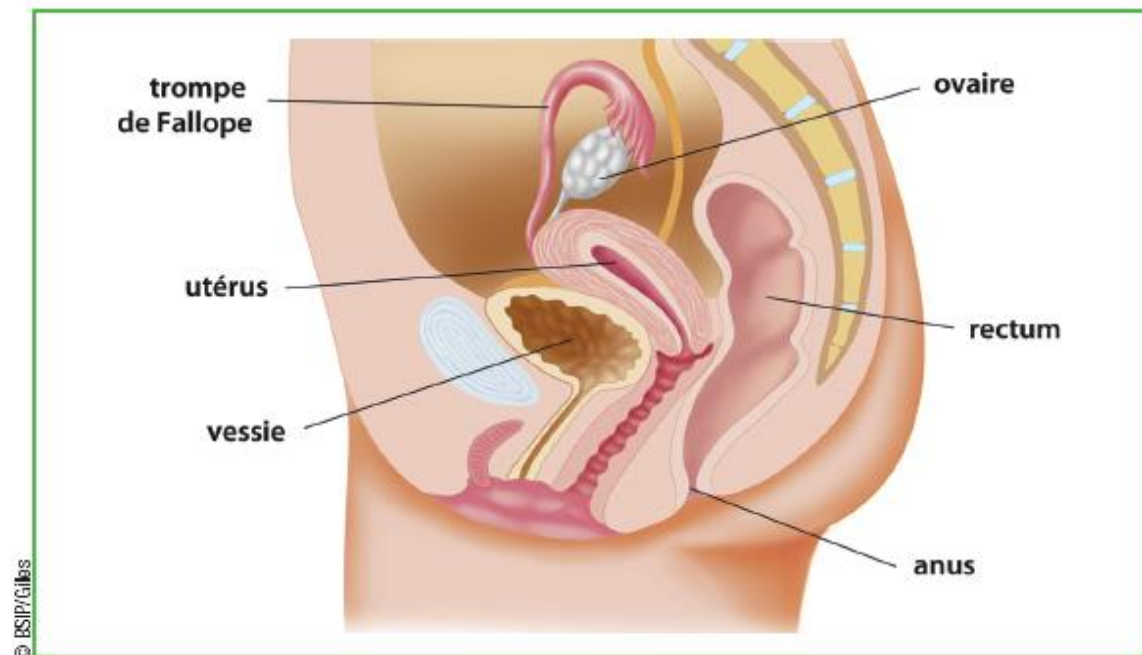


Fig.13 : Exemples de localisations de l'endométriose (Gallard et *al.*, 2014)

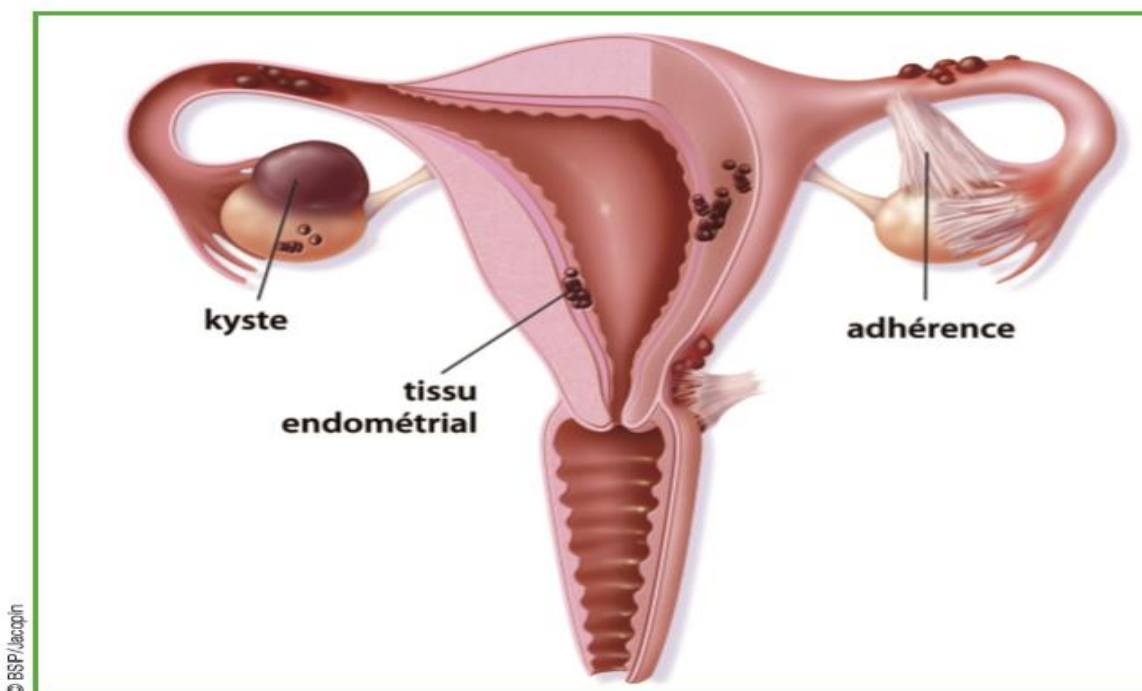


Fig.14 : Les différents aspects de l'endométriose (Gallard et *al.*, 2014)

### II.2. Pathologies malignes

L'utérus peut être touché par un cancer à deux endroits bien distincts: sur le col ou dans le corps. Dans le langage courant, on ne fait souvent pas la différence entre ces deux formes de cancer, et on parle de cancer de l'utérus en général.

#### II.2.1. Cancer du corps de l'utérus

Il existe donc différents types de cancers de l'utérus selon le type de tissu touché (endomètre ou myomètre), les plus fréquents sont les suivants:

##### II.2.1.1. Carcinome de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein et le cancer colorectal. Des facteurs de risque tels que l'obésité, la nulliparité, un environnement hyperœstrogénique conditionné par une puberté précoce et une ménopause tardive ou la prise de traitement hormonaux substitutifs (à base d'œstrogènes), le diabète et l'hypertension, les facteurs génétique, l'hyperplasie endométriale atypique ou encore le tabac et les xénobiotiques (perturbateurs endocriniens en sont un exemple) sont impliqués à différents degrés dans l'émergence de cette pathologie.

Le cancer de l'endomètre évolue localement, pouvant s'étendre aux organes voisins et dans le péritoine, disséminant dans les vaisseaux sanguins et lymphatique. Il se présente sous différentes formes histologiques :

- Adénocarcinome endométrioïde (le plus fréquent)
- Adénocarcinome séreux
- Adénocarcinome à cellules claires (touche des femmes âgées et a un mauvais pronostic)
- Adénocarcinome mucineux
- Adénocarcinome squameux
- Adénocarcinome indifférencié

##### II.2.1.2. Sarcome utérin

Le sarcome utérin est une tumeur maligne de nature conjonctive se développant aux dépend du tissu mésenchymateux (myomètre).

Il en existe quatre formes : les sarcomes stromaux endométriaux, les léiomyosarcomes, les carcinosarcomes (tumeur mullérienne mixte), les adénosarcomes. Dans de cas très rares on peut assister à la transformation des léiomyomes utérins en léiomyosarcomes. Ce Type de tumeur atteint généralement des femme âges de plus de 50 ans avec un très mauvais pronostic de survie (Razafintslane et *al.*, 1997 ; LCS, 2008).

### II.2.2. Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col touche tous les ans dans le monde près de 500 000 femmes dont 80% dans les pays en voie de développement, il constitue la deuxième cause de cancer chez la femme

Il s'agit d'une tumeur maligne qui se développe au niveau des cellules du col de l'utérus, il en existe différents types selon le type de cellules touché :

- Le carcinome épidermoïde est la forme la plus courante ; il touche les cellules superficielles Malpighiennes
- L'adénocarcinome qui touche les cellules glandulaires
- Le carcinome adénosquameux (carcinome mixte) et le carcinome à cellules vitreuses sont des formes rares

Les facteurs de risque participant à la survenue de cette affection sont multiples cependant l'infection au papillome virus (HPV) reste de loin la cause principale, d'autres facteurs tels que le tabagisme, l'activité sexuelle, la multiplicité des partenaires, la multiparité, l'usage des contraceptifs oraux l'exposition à ceratians perturbateurs endocriniens tel que le DES et le niveau socio-économique sont également impliqué à certaine mesure dans sa survenu.

### III. Pathologies de l'ovaire

Les tumeurs de l'ovaire présentent un des problèmes les plus difficiles de la pathologie gynécologique sur le plan clinique, histologique et pronostic du fait de leur polymorphisme.

Ces tumeurs peuvent prendre deux formes :

### III.1. Tumeurs bénignes de l'ovaire

#### III.1.1. Le kyste de l'ovaire

Un kyste est une formation pathologique, formée par une cavité ne communiquant pas avec l'extérieur dotée d'une paroi sans rapport vasculaire avec le contenu, comprenant une substance en partie ou en totalité liquide (Harlicot et Morcel, 2002).

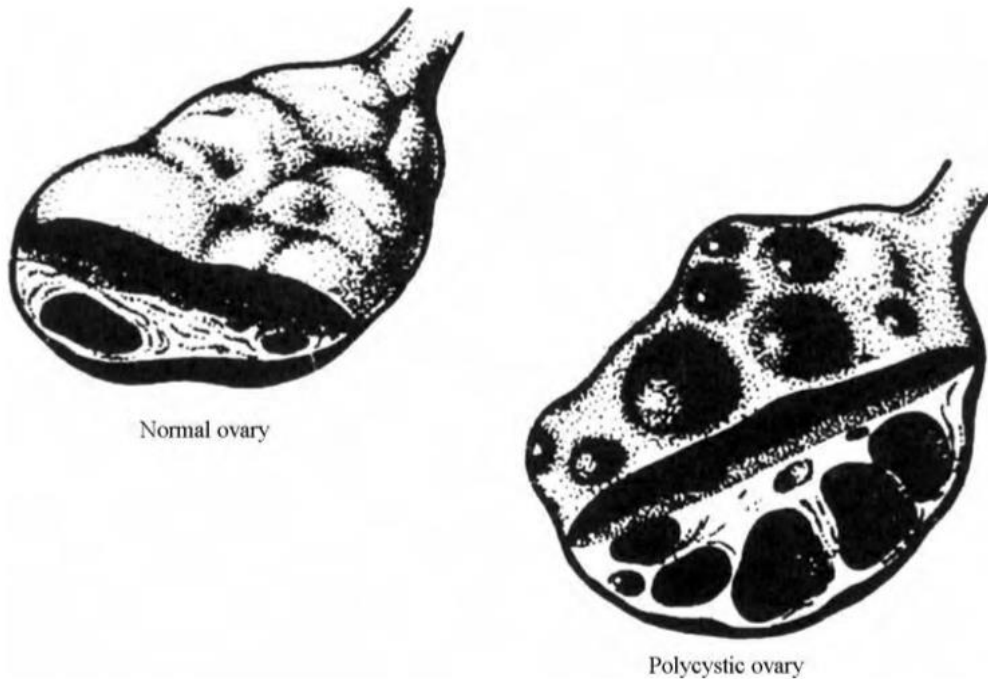
Il constitue un des motifs les plus fréquents de la consultation gynécologique et se présente sous deux formes (Aboubekr, 2014) :

- La forme fonctionnelle : correspond à de gros follicules pré-ovulatoires ou anovulatoires (> 3 cm) ou bien à des corps jaunes kystiques. Cette forme qui est plus fréquente avec une prévalence de 20% en période d'activité génitale et 5% après la ménopause a tendance à régresser spontanément (dans 90% des cas)
- La forme organique : est plus souvent bénigne ; Seules 5 % des masses annexielles organiques diagnostiquées avant la ménopause sont néoplasiques ; et environ 15 % après la ménopause. Les tumeurs peuvent être constituées de trois constituants principaux :

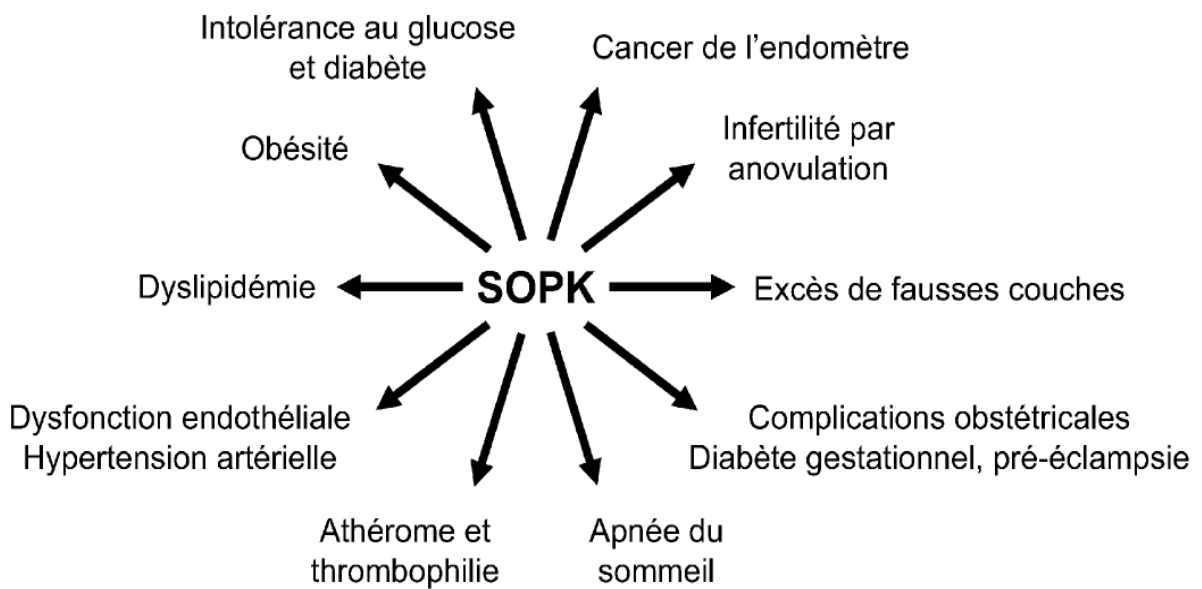
- L'épithélium coelomique (mésothélium)
- Stroma spécialisé
- Cellules germinales

#### III.1.2. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques ou dystrophie ovarienne est une pathologie hormono-dépendante fréquente qui touche entre 6 à 10% des femmes en âge de procréer. Elle a été décrite pour la première fois en 1935 par deux chercheurs Américains répondants aux noms de Stein et Leventhal. Dans cette pathologie l'ovaire apparaît parsemé de lacunes qui ressemblent à des kystes mais qui sont en réalité des follicules n'ayant pas atteint leur maturité (**Fig.15**). De ce fait les femmes qui en souffrent ont des cycles anovulatoires accompagnés d'autres troubles comme des oligo-aménorrhées ou des aménorrhées, une hyper-androgénie qui cause acné et hirsutisme, voire même une infertilité.



**Fig. 15 : Comparaison entre l'aspect d'un ovaire normal et un autre atteint du SOPK (kovacs et Norman, 2007)**



**Fig. 16 : SOPK et symptômes associés (Torre et Fernandez, 2007)**



Des troubles métaboliques et cardiovasculaires semblables à ceux rencontrés dans le syndrome métabolique sont également l'apanage des femmes souffrant de ce syndrome. Le syndrome métabolique associe en effet six symptômes : obésité androïde, dyslipidémie athérogène, hypertension artérielle, résistance à l'insuline, état pro-inflammatoire et prothrombotique (Grundy et *al.*, 2004 ; Torre et Fernandez, 2007 ; Kovacs et Norman, 2007 ; Lansac, 2012; Le Figaro, 2015).

### **III.2. Cancer de l'ovaire**

Le cancer de l'ovaire est une forme de cancer affectant l'ovaire qui se développe généralement à partir du revêtement de surface des ovaires. La forme la plus fréquente reste l'adénocarcinome épithélial, d'autres formes rares tels que les tumeurs germinales ou les tumeurs borderline peuvent également se développer au sein de l'ovaire. Le pronostic est en général mauvais car ce cancer se développe de manière sournoise asymptomatique et est par conséquent découvert tardivement. Le traitement repose sur une chirurgie la plus complète possible associée à la chimiothérapie qui réduit le risque de récurrence. Lorsque le cancer est très évolué, la chimiothérapie améliore la qualité de vie des patientes et augmente la durée de survie (Lansac, 2012).

### Chapitre II : Perturbateurs endocriniens et santé

#### I. Généralités sur les perturbateurs endocriniens

La fonction reproductrice est une fonction fragile pouvant être facilement sujette à des perturbations qui seraient directement ou indirectement reliées à divers facteurs tels que : le mode de vie, la nutrition, la prédisposition génétique ou encore l'exposition à des substances chimiques (Jégou et *al.*, 2009; INSERM, 2010) .

Ainsi, depuis le début des années 90 est née une préoccupation particulière et croissante vis-à-vis d'un groupe de substances chimiques portant le nom de perturbateurs endocriniens (PE), et ceci à la suite d'un ensemble d'observations faite au niveau de la faune sauvage où un certain nombre d'espèces (poissons, oiseaux, reptiles et mammifères) sont concernés par des anomalies du comportement sexuels, une altération de la fertilité ainsi que divers malformation touchant l'appareil reproducteur pouvant conduire à une extinction des population (Diezi, 2009 ; Duval et Simonot, 2010).

##### I.1 Définition

Le terme de perturbateur endocrinien est apparu pour la première fois aux États-Unis à l'occasion d'une réunion organisée par la *W.Alton Jones Foundation* en 1991. Depuis, diverses définitions existent au niveau international mais sont débattues. Selon l'OMS les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants (Duval et Simonot, 2010).

##### I.2. Caractéristiques et mode d'action

Comme il fut exposé précédemment, Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui interfèrent avec le fonctionnement du système endocrinien qui rappelons-le est un système complexe, composé de nombreux organes (**Fig.17**) : pancréas, surrénales, thyroïde, parathyroïdes, ovaires testicules... etc. dont chacun d'entre eux secrète des hormones qui diffusent dans tout l'organisme par le biais de la circulation sanguine assurant une certain équilibre au sein de celui-ci et une bonne coordination des ses fonctions dont la fonction de

reproduction. Les PE agissent de deux manières différentes (Falcu et *al.*, 2000 ; Duval et Simonot, 2012) :

- Soit indirectement en interférant avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action et l'élimination des hormones naturelles
- Ou bien directement en interagissant avec les récepteurs hormonaux agissant comme un œstrogène par activation illégitime des récepteurs d'œstradiol ou comme un anti- androgène par réduction de l'activité transcriptionnelle des récepteurs aux androgènes. Les PE sont des substances ayant des particularités qu'on ne retrouve pas chez d'autres substances toxiques :
  - Elles sont ubiquitaires, présentes dans l'eau, l'air, les sols et par conséquent dans l'alimentation, l'exposition pouvant se faire par différents modes : ingestion, inhalation, absorption, ou même par transfert placentaire ;
  - Elles sont pour la plupart lipophiles, c'est-à-dire qu'elles peuvent se fixer sur le tissu adipeux, elles ont été détectées et dosées dans le sang, le tissu adipeux, le lait maternel, le liquide amniotique, le sang du cordon ou encore le lait maternel qui peut faire transiter 80 à 90% des substances toxiques réalisant chez le nouveau-né une absorption 10 fois plus élevée que chez l'adulte ;
  - La majorité de ces substances sont des polluants organiques persistants qui s'accumulent dans les écosystèmes, avec une biodégradation lente et des effets rémanents, ils sont responsables d'une contamination faible certes, mais persistante ajoutant à ceci un effet d'amplification avec l'augmentation des concentrations à chaque étape de la chaîne alimentaire ;
  - Les PE sont des substances particulières dont la toxicité n'obéit pas au paradigme traditionnel qui veut que les effets d'un poison ou d'une substance toxique soient intimement reliés à sa dose. En effet, la relation entre la dose de ces substances et l'effet produit n'est pas linéaire, on assiste même à des effets plus prononcés à faible dose qu'à forte dose. D'autres notions sont également à prendre en considération telles que : la durée d'exposition et la période d'exposition ou fenêtre d'exposition avec une vulnérabilité plus accrue pendant la période de développement fœtale et les premières années de vie. En outre, ces différentes substances exercent entre elles des effets synergiques et cumulatifs constituant un effet cocktail.

- Enfin les PE sont des composées sournois dont les effets se manifestent à l'âge adulte et pouvant se transmettent au fil des générations et ceci en interférant avec les mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN.

### **I.3. Principales substances identifiées comme PE et sources**

Il existe deux sources potentielles pour les perturbateurs endocriniens :

#### **I.3.1. Source naturelle**

Il s'agit de :

- Phyto-œstrogènes qu'on retrouve dans certains produits végétales tels que le germe de luzerne, le soja, le pois chiche ou encore le froment. Bien que notre organisme soit en mesure d'éliminer aisément ces substances un risque lié à une très forte consommation doit être pris en considération.
- Hormones de synthèse dont la structure est identique à celle des hormones naturelles et dont le but est d'agir sur le système endocrinien et le moduler : les contraceptifs oraux, les traitements hormonaux substitutifs ou encore certains additifs alimentaires pour animaux en sont des exemples.

#### **I.3.2. Source anthropique**

De 1930 à 2004 la production de substances chimiques est passée de 1 million de tonnes à 400 millions de tonnes. Le nombre de substances commercialisées se situe aux alentours de 100.000 dont 30.000 sont produites à plus d'une 1 tonne chaque année en Europe, cette hausse de production s'est accompagnée ces dernières décennies par l'explosion de l'incidence de certaines pathologies qui bien qu'elles soient multifactorielles ont un lien étroit avec l'exposition à ce genre de substances. Ces substance sont devenues banales et font partie de notre quotidien il s'agit de produits utilisés dans l'industrie (produits d'entretien), l'agriculture (pesticides), des biens de consommations (additifs plastiques) ou encore des sous produits comme les dioxines, le tableau suivant présentes quelques exemples de perturbateurs endocriniens les plus connus (Duval et Simonot, 2010).

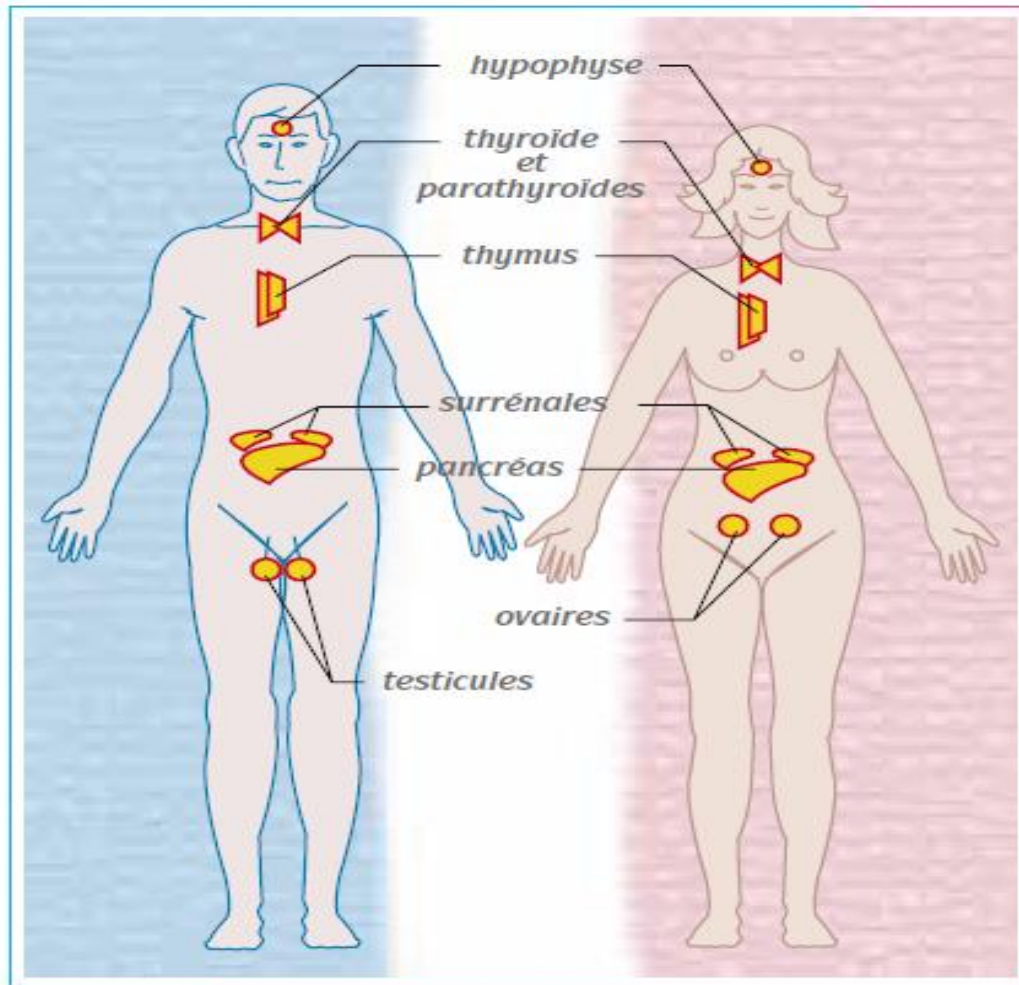


Fig.17 : Principaux organes du système endocriniens (Falcu et *al.*, 2000)

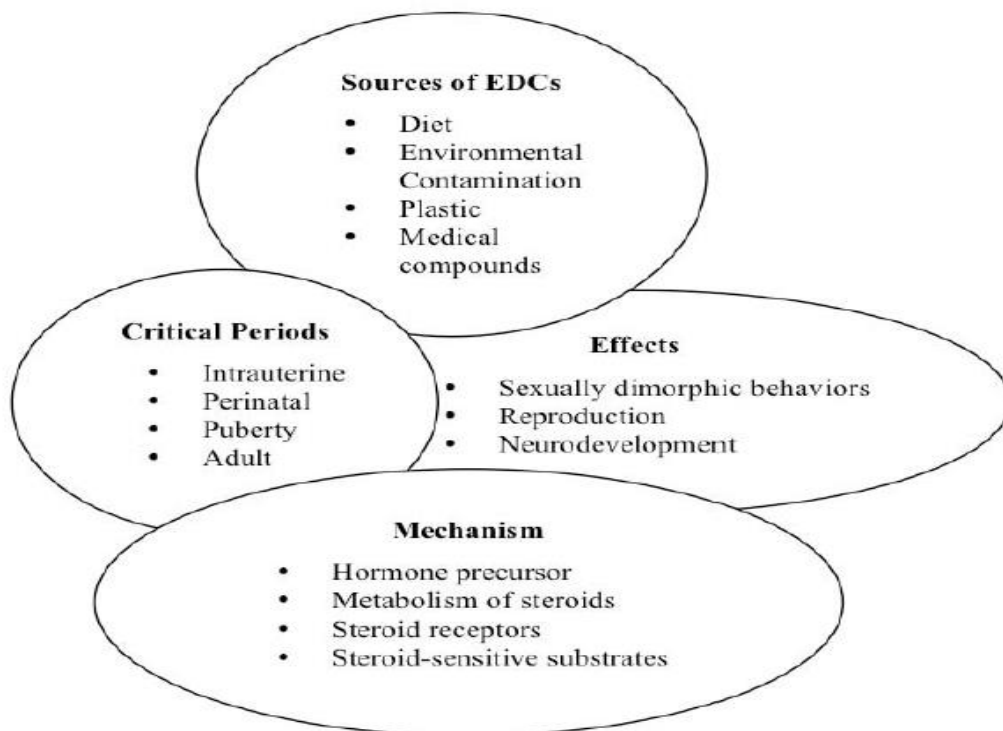
#### I.4. Perturbateurs endocriniens et santé

Le nombre d'études scientifiques traitant des effets avérés ou éventuels d'une exposition aux toxiques hormonaux est assez conséquent. Ces études utilisent pour la plupart des modèles animaux (principalement murins) dont ils extrapolent les observations à l'homme. Toutefois, un certain nombre d'enquêtes épidémiologiques est également disponible traitant des conséquences de ces expositions au sein de la population générale ou de populations à risque (agriculteurs, ouvriers...etc.).

Les pathologies les plus susceptibles d'être attribués à une exposition aux PE sont résumées dans le **tableau 1** :

**Tableau 1 : Pathologies susceptibles d’être la conséquence d’exposition aux perturbateurs endocriniens (Multigner et Kadhel, 2008)**

<b>Infertilité féminine</b>	<b>Prématurité</b>
<b>Fausse couches</b>	<b>Modification des paramètres anthropométriques à la naissance</b>
<b>Endométriose</b>	<b>Modification du sex-ratio</b>
<b>Puberté précoce</b>	<b>Anomalies du développement de l’appareil génital</b>
<b>Cancer du sein</b>	<b>Atteintes du neurodéveloppement</b>
<b>Thélarche</b>	<b>Pathologies thyroïdiennes</b>
<b>Pseudohermaphrodisme</b>	<b>Obésité</b>
<b>Infertilité masculine</b>	<b>Diabète de type II</b>
<b>Cancer de la prostate</b>	<b>Troubles immunitaires</b>
<b>Cancer du testicule</b>	
<b>Dysfonctionnement érectile</b>	



**Fig.18 : Récapitulatif des caractéristiques des perturbateurs endocriniens (Frye et al., 2012)**

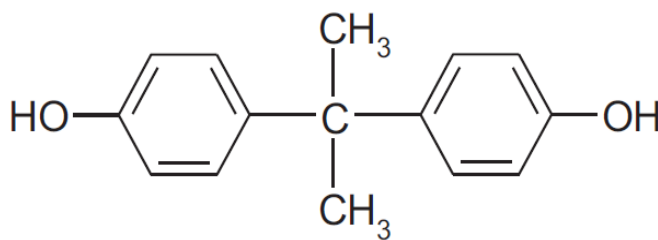
Dans ce qui va suivre nous nous intéresserons de plus près à un type particulier de perturbateurs endocriniens qui a fait couler beaucoup d’encre au cours de ces dernières années : il s’agit du **Bisphénol A**.

## Chapitre III : BPA et impact sanitaire

### I. Caractéristiques du Bisphénol A (BPA)

#### I.1. Qu'est ce que le Bisphénol A ?

Le bisphénol A ou BPA (2,2-bis (4-hydroxyphényle) propane, N° cas 80-05-7) est un composé organique appartenant à la famille des diphenylalcanes hydroxylés ou bisphénols I est issu de la condensation de l'acétone avec deux phénol, sa structure chimique est représenté dans la figure suivante :



**Fig. 19: Structure chimique du bisphénol A (Michalowicz, 2014)**

Découvert en 1891 par le chimiste Russe **Alexandre Diamin**, il fut étudié dans les années 1930 autant qu'œstrogène de synthèse mais a été abandonné au profit d'autres composés du fait de sa faible activité œstrogénique. Ce n'est qu'en 1960 que débute son utilisation massive dans l'industrie plastique et ceci pour la fabrication de plastiques de type polycarbonates et de résines époxydes (INSERM, 2010).

#### I.2. Pureté

La pureté du bisphénol A dépend du fabricant, elle est comprise entre 99% et 99,8%. Les impuretés sont le phénol (< 0,06%) et des ortho- et para- isomères de bisphénol A (< 0,2%) (CE, 2010).

#### I.3. Propriétés physico-chimiques

Le bisphénol A est un solide blanc pouvant se présenter sous forme de poudre, écailles ou cristaux, avec une faible odeur phénolique (Michalowicz, 2014). Ses différentes propriétés physico-chimiques sont présentées dans l'**annexe A**.

### I.4. Sources, production et utilisation

#### I.4.1. Source

Le BPA est une substance uniquement anthropique, aucune publication ne mentionne la présence du BPA d'origine naturelle dans l'environnement (Santé Canada, 2008 ; INERIS, 2010).

#### I.4.2. Production

Le BPA est une substance chimique produite en grande quantité (*High Production Volume*), selon les données fournies par l'industrie (*Plastic Europe*), la production mondiale est supérieure à 3 millions de tonnes par année (INSERM, 2010). En 2006, cette capacité de production a atteint 4 milliards de Kg (INERIS, 2010 ; santé canada, 2008).

#### I.4.3. Utilisation

Le bisphénol A est un produit largement utilisé par l'industrie. Il est principalement utilisé comme monomère pour la fabrication de polycarbonates ainsi que précurseur de certaines résines époxy et de quelques autres polymères.

Le polycarbonate est un polymère utilisé dans l'industrie plastique pour fabriquer un très grand nombre d'objets courants comme les articles de vaisselle réutilisable en plastique, les tétines et les biberons pour bébés, jouets, les DVD, les lunettes, les bouteilles plastiques, toits et phares des voitures, les équipements médicaux, l'électroménager et l'électronique.

Les résines époxydes quant à elles, sont retrouvées majoritairement dans les containers utilisés en milieu marin ainsi que les revêtements intérieurs des canettes et boites de conserve (anses, 2011 ; INERIS, 2010 ; Michalowicz, 2014).

Le bisphénol A intervient également:

- en tant que retardateurs de flamme, les fluides hydrauliques
- en tant que liant, plastifiant, durcisseur pour les peintures, les laques et autres matières de remplissage



- en tant que révélateur pour le papier thermique qui est massivement produit du fait de son utilisation dans les tickets de caisse, les livres, faxes et après recyclage dans la confection de brochures, enveloppes postales, journaux, papiers absorbants, papier toilette et les cartons d'emballage alimentaire

### I.5. Devenir dans l'environnement

L'utilisation massive du BPA dans l'industrie en fait une substance qui est fortement rejetée et donc présente dans l'environnement.

D'après les propriétés physiques et chimiques et des milieux environnementaux dans les quels il est rejeté les études indiquent que le bisphénol-A devrait se répartir principalement dans le sol ou dans l'eau, selon le milieu où il est rejeté (Santé Canada, 2008).

En tant que substance modérément hydrophobe et soluble dans l'eau, le bisphénol-A devrait se répartir dans les phases organiques, comme les sédiments et les particules de sol; une fraction appréciable devrait toutefois aussi être présente dans la phase dissoute (Cousins *et al.*, 2002). Il s'ensuit que le milieu de rejet pourrait être un facteur particulièrement important dans la prévision du comportement de répartition et du devenir de cette substance dans l'environnement.

**Tableau 2 : Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2003)**

Rejet de la substance dans :	Fraction de la substance répartie dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
- L'air (100%)	0,0	5,3	94,5	0,2
- L'eau (100%)	0,0	96,9	0,0	3,1
- Le sol (100%)	0,0	0,7	99,3	0,0
- L'air, l'eau, le sol (33% chacun)	0,0	20,7	78,7	0,6

Ainsi comme le montre le tableau 2 si le bisphénol-A était rejeté exclusivement dans l'eau, il demeurerait en majeure partie (96,9 %) dans la colonne d'eau et seulement une petite fraction de la substance (3,1 %) passerait dans les sédiments. S'il était rejeté dans l'air, dans le sol ou dans les trois milieux en proportions égales, la majeure partie de la substance se retrouverait dans le sol (78,7 à 99,3 %), et des quantités moindres, dans l'eau et les

sédiments. Le bisphénol-A ne devrait pas demeurer dans l'air même s'il était rejeté exclusivement dans ce milieu. Ces résultats ont pu être vérifiés par d'autres études qui ont mesuré la concentration du BPA au niveau de plusieurs milieux, ce qui a amené les chercheurs à conclure que celui-ci était présent un peu partout :

- **Au niveau de l'atmosphère** : Du fait d'une forte utilisation du BPA par l'industrie celui-ci est rejeté dans l'atmosphère dans laquelle il se retrouve à des concentrations conséquentes variables d'une région à une autre ; variant de quelques pictogrammes (pg)/m<sup>3</sup> aux alentours des côtes asiatiques à des concentrations élevées allant jusqu'à 170 à 880 pg/m<sup>3</sup> en Asie, Nouvelle Zélande, USA et Japon). La plus forte concentration reste celle détectée au niveau de certaines régions urbaines indiennes telles que Chenay et Bombay qui se situent aux alentours de 4,55ng/m<sup>3</sup> et ceci du fait d'une forte activité de combustion des matières plastiques au niveau de ces régions (Matsumoto et *al.*, 2005 ; Fu et Kawamura, 2010; Michalowicz, 2014).

- **Au niveau des étendues d'eau** : Le BPA a été également détecté au niveau des océans, rivières et eaux souterraines à des concentrations différentes. Le BPA provient généralement des rejets des usines qui se trouvent aux alentours de ces régions (Stachel et *al.*, 2003 ; Lee et *al.*, 2013 ; Rocha et *al.*, 2013). Les eaux des zones urbaines telle que celle de la région Parisienne apparaissent également fortement contaminées par cette substance, cette contamination provient généralement des retombées atmosphériques, des égouts ou bien des eaux de ruissellements (Cladiere et *al.*, 2013). Les eaux souterraines sont également concernées par la pollution au BPA, des concentrations importantes de l'ordre de 740 µg/dm<sup>3</sup> et de 3,61 mg/dm<sup>3</sup> ont été trouvées au niveau des régions Osaka et de l'ouest de l'Allemagne (Kawagoshi et *al.*, 2003 ; Coors et *al.*, 2003).

## II. Exposition des populations, toxicocinétique et toxicodynamique

### II.1. Modalités d'exposition

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le BPA était présent partout autour de nous et qu'il était utilisé dans presque tous les produits de consommation courante, il existe ainsi plusieurs sources d'exposition pour cette substance.

Selon les agences d'évaluation de risque (EFSA, 2004 et 2006 ; NTP-CERHR, 2008), la principale voie d'exposition de la population générale est alimentaire. Dans ce cas, on connaît deux sources potentielles d'exposition (Santé Canada, 2008 ; Vandenberg et *al.*, 2013) :

- la migration dans les aliments et les boissons à partir des matériaux d'emballage, en particulier les contenants à revêtement interne de résine époxyde
- La migration à partir des contenants réutilisables en polycarbonate, comme les biberons et les petites bouteilles d'eau. Cette migration est d'autant plus importante si le polycarbonate a été utilisé à de nombreuses reprises ou a été au contact de solutions alcalines (Brede et *al.*, 2003 ; Bidermann-Brem et Grob, 2009 ; Michalowicz, 2014).

### II.1.1. Exposition chez l'adulte

Chez l'adulte, plusieurs sources d'exposition sont possibles :

- Principalement alimentaire : à travers la consommation de boissons contenues dans des bouteilles en polycarbonates (Carwile et *al.*, 2009), d'aliments en conserve ( Mariscal-Arcas et *al.*, 2009; Lim et *al.*, 2009b) ou de denrées chauffées au micro-ondes dans leur emballage plastique (Lim et *al.*, 2009a).
- Manipulation de papiers thermosensibles qui est cependant considérés comme négligeable pour le consommateur (EFSA, 2004 ; NTP-CERHR, 2008).
- L'inhalation de poussières contaminées par le BPA. Peu de données existent concernant ce point. Cependant, des travaux récents indiquent que les poussières domestiques peuvent contenir plus de 15 000 µg/Kg de BPA et cette valeur peut même être 5 fois élevée pour les poussières collectées dans les bureaux (Völkel et *al.*, 2008 ; Geens et *al.*, 2009).
- L'application de scellements dentaires à base d'amalgames composés de BPA. En effet, Olea et *al.*, (1996) ont mesurés les concentrations de BPA présentes dans la salive et l'urine de 14 patients ayant reçus des amalgames composés de bis-glycidylméthacrylate et de bisphénol A-diméthylacrylate, celles-ci variaient entre 3000 à 30 000 µg/L.

### II.1.2. Exposition chez l'enfant

Chez le nourrisson, l'exposition se fait essentiellement via :

- Le lait maternisé car comme il fut signalé précédemment le BPA migre dans le lait lorsque le biberon est chauffé aux micro-ondes ou si un liquide bouillant y est versé. D'autres facteurs

interviennent également : le vieillissement du polycarbonate, l'exposition aux UV, le passage au lave-vaisselle, le nettoyage avec des détergents puissants (Anger et Kintz, 2011).

- Le lait maternel car la mère peut en effet se trouver exposée au BPA à partir de la consommation de conserves chauffés, de la présence d'amalgames dentaires ou d'autres sources possibles : manipulation de papiers thermosensibles (notamment chez les caissières) (Zalko et *al.*, 2011), lors de retraits bancaires ou enfin après inhalation de poussières contaminées par le BPA, etc.

### II.2. Imprégnation des populations

Plusieurs études démontrent la présence de niveaux détectables de BPA dans plusieurs milieux biologiques comme le sang, l'urine, le lait maternel, le liquide amniotique ainsi que dans certains tissus humains comme le tissu adipeux (Vandenberg et *al.*, 2007 ; INSERM, 2010).

#### II.2.1. Mesures dans le sang

Afin de déterminer la concentration de BPA présente dans le sang certains auteurs ont réalisé des mesures chez des femmes enceintes ou en suite de couches.

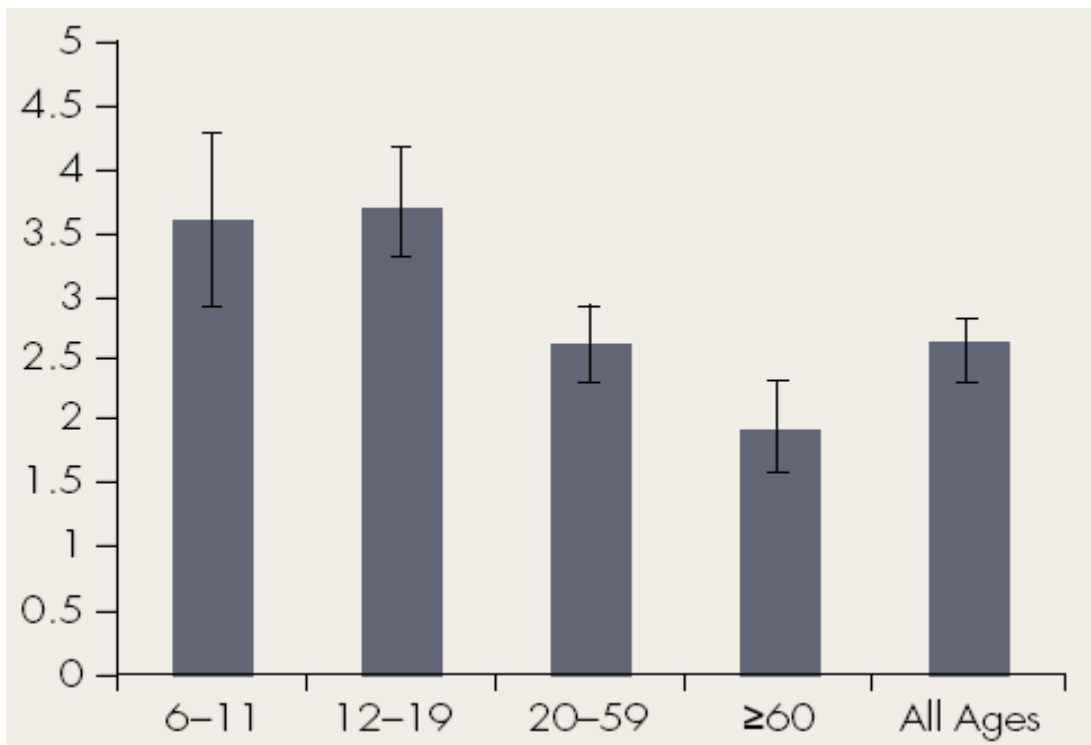
Ainsi, Padmanabhan et *al.*, (2008) ont fait usage de la technique LC-MS/MS pour déterminer les concentrations plasmatiques de BPA chez 40 femmes Américaines au moment de l'accouchement, celles-ci étant comprises entre 0,5 (limite de détection) et 22,3 µg/L avec une moyenne de 5,9 µg/L. Une étude analogue menée cette fois-ci chez 300 femmes coréennes par Lee et *al.*, (2008) a révélé des concentrations plasmatiques comprises entre la limite de détection et 66,48 µg/L et des concentrations ne dépassant pas 8,86 µg/L au niveau du sang du cordon ombilical, cependant, Goodman et *al.*, (2009) ont fait remarquer l'incohérence qui existe entre les valeurs des concentrations plasmatiques décrites précédemment et les données d'exposition (en µg/Kg/j) actuellement disponibles. De plus, une autre étude menée par Mielke et Gundert-Remy, (2009) a démontré qu'une exposition aux doses les plus élevées devrait normalement conduire à des niveaux plasmatiques 100 fois plus faibles que ceux rapportés dans la littérature.

Ceci, a de ce fait, mené de nombreuses équipes de recherche à privilégier l'utilisation des quantités totales de BPA présentes dans l'urine comme marqueur d'exposition.

Ceci, a de ce fait, mené de nombreuses équipes de recherche à privilégier l'utilisation des quantités totales de BPA présentes dans l'urine comme marqueur d'exposition.

### II.2.2. Mesures dans l'urine

Sur la base des analyses réalisées en LC-MS/MS sur les échantillons d'urine de 2517 sujets Calafat et *al.*, (2008) découvrent que 93% des Américains présentent des taux détectables de BPA. La concentration urinaire moyenne tout âge confondu était de  $2,6 \pm 0,3$   $\mu\text{g/L}$ . Cette étude montre par ailleurs que les niveaux de BPA urinaire total diffèrent en fonction de l'âge, de la race, du sexe et du lieu d'habitation (**Fig.20**).



**Fig.20 : Concentrations urinaires de BPA dans différentes tranches d'âge de la population générale aux Etats Unis Valeurs moyennes  $\pm$  écart type, n total = 2517 (Calafat et al., 2008)**

Les mêmes auteurs ont procédé à une autre analyse en LC-MS/MS des urines de 40 nourrissons prématurés placés en soins intensifs. Ceux-ci présentaient des taux de BPA s'élevant à  $30,3 \pm 5,2$   $\mu\text{g/L}$  (Calafat et *al.*, 2009). Ce qui démontre la surexposition aux monomère plastiques à la quelle sont soumis ces bébés sans que la source d'exposition ait pu être déterminée de façon précise.

### II.2.3. Mesures dans le lait et le liquide amniotique

Des teneurs mesurables de BPA ont été retrouvées dans le lait maternel par quelques auteurs. Calafat *et al.* (2008) ont rapporté des concentrations médianes d'environ 1,4 µg de BPA total/L chez 32 sujets. Quant à Engel *et al.* (2006) ont réalisé des mesures sur 21 échantillons de liquide amniotique prélevés au cours d'amniocentèse avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Ainsi, le BPA a été détecté dans 10% des échantillons et les concentrations étaient comprises entre la limite de détection (0,5 µg/l) et 1,96 µg/L au niveau du liquide amniotique.

### II.2.4. Mesures dans le tissu adipeux

Le BPA a été mesuré dans différent tissus chez l'homme y compris le tissu adipeux. Olea *et al.*, (2008) ont montré une teneur moyenne de  $17,46 \pm 14,82$  µg/Kg chez l'enfant.

La rétention du BPA dans le tissu adipeux a été également décrite chez l'animal. Nunez *et al.*, (2001) ont ainsi mesuré les résidus de BPA dans le tissu adipeux de rates ovariectomisées ayant reçu pendant 15 jours une dose sous cutanée de BPA (1mg/j) par le biais d'une pompe osmotique. Les résultats montrent des taux pouvant dépasser 3000 µg/Kg dans le tissu adipeux brun et 100 µg/Kg au niveau du tissu adipeux péri-ovarien.

## II.3. Toxicocinétique

### II.3.1. Absorption

Plusieurs voies d'absorption ont été étudiées :

#### II.3.1.1. Voie orale

Les études menées chez différentes espèces (rat, souris et singe) montrent que le BPA est absorbé rapidement et largement (INRS, 2010). Chez le rat et singe, l'absorption est supérieure à 85%. Chez l'homme, une exposition à des doses faibles (0,025 à 5 mg total) montre que le BPA est totalement et rapidement absorbé par la voie digestive (Tsukioka *et al.*, 2004; Volkel *et al.*, 2002; Volkel *et al.*, 2005).

#### II.3.1.2. Voie cutanée

Les calculs d'estimation réalisés par l'European commission, (2003) dévoilent une valeur de 10% de la dose appliquée. Ces résultats confirment les travaux de Kaddar *et al.*, (2008) à

partir d'un modèle de peau de porc. Cependant des données préliminaires obtenues sur des explants de peau humaine tendent à montrer que ce taux est largement sous-estimé (INSERM, 2010; anses, 2011).

### II.3.1.3. Voie respiratoire

Actuellement, il n'existe pas de données sur la toxicocinétique du BPA après une exposition respiratoire. Cependant quant tenue d'un coefficient de partage octanol/eau (Kow) favorable de 3,2 et d'une étude menée chez des rats exposés de façon répétées pendant 13 semaines qui montre une variation du poids absolu des organes, cette voie d'exposition devrait être prise considération. Le rapport européen de 2008 Quant à lui, fixe le taux d'absorption à 100% à égalité avec celui d'une exposition orale (CE, 2010b).

### II.3.2. Distribution

Après son absorption le BPA se distribue rapidement dans l'ensemble des tissus, celui-ci ne montre pas d'affinité particulière pour un organe donnée. Cependant, il a été démontré chez les rongeurs une accumulation au niveau du foie et des reins après l'administration orale de BPA radiomarqué (anses, 2011).

Les données de toxicocinétiques chez le rat et l'homme montrent un effet du premier passage important indiquent que les résidus plasmatiques sont principalement (92-99%) sous forme de glucuronide (anses, 2011).

Cependant plusieurs études soulignent l'existence d'une différence de toxicocinétique entre le rat et l'homme du fait de l'existence d'un cycle entérohépatique qui rend l'élimination plus lente chez le rat comparativement à l'homme (CE, 2010b; Ineris, 2010) ce qui le fait présenter comme un modèle limité dans l'évaluation des risques du BPA pour l'homme (Mielke et Gundert-Remy, 2009; Ginsberg et Rice, 2009). D'autres auteurs par contre plaident en faveur de la pertinence de ce modèle car selon eux, les conséquences de ce cycle seraient limitée sur le processus de clairance (Doerge *et al.*, 2010a; Doerge *et al.*, 2010b; Taylor *et al.*, 2011).

Les études menées toujours chez le rongeurs montrent que le BPA peu facilement traversée la barrière placentaire avec des concentrations au niveau des tissus fœtaux du

même ordre que dans le compartiment maternel. Dans le compartiment foetal, le BPA est présent sous forme libre qui est minoritaire et sous forme de conjugué glucuronide qui est majoritaire (anses, 2011).

### II.3.3. Métabolisme

Après son absorption le BPA est pris en charge par les enzymes de biotransformation intestinales et hépatiques principalement celles responsable de la conjugaison des xénobiotiques (INSERM, 2010).

Les études de pharmacocinétiques menées chez l'homme et l'animal démontrent l'existence de plusieurs formes de métabolites (anses, 2011), celles-ci sont représentées dans **la figure 21**.

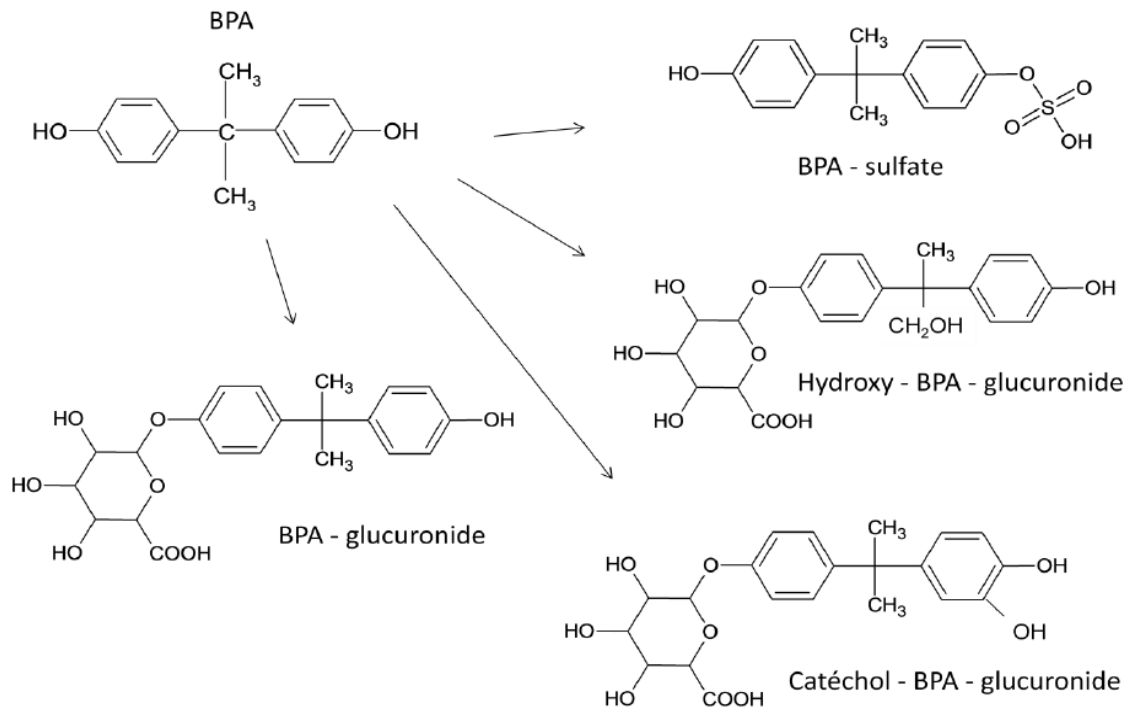
Chez toutes les espèces, La voie métabolique majoritaire est la conjugaison du BPA à l'acide glucuronique pour former le BPA-glucuronide (BPA-GA) qui est représenté dans la figure ci-dessus. Cette conjugaison a lieu principalement dans le foie et à moindre mesure dans l'intestin. Elle est catalysée par L'UGT2B1 chez le rat, alors que chez l'Homme ce sont les isoformes UGT2B15 et UGT2B7 qui sont responsables de cette glucuronidation (Mazur *et al.*, 2010).

Les études de monitoring réalisées à partir d'échantillons d'urine collectés chez des adultes (Ye *et al.*, 2005) indiquent des proportions différentes (9,5% de BPA libre, 69,5% de BPA-glucuronide et 21% de BPA-sulfate) confirmant ainsi une étude antérieure menée par (Völkel *et al.*, 2002) qui démontre que le BPA circulant était presque exclusivement sous forme de conjugué (BPA-GA).

D'autres métabolites ont également été identifiés chez les rongeurs, parmi ceux-ci on cite : le BPA-sulfate et le BPA-hydroxylé (**Fig. 36**), ceux-ci ne représentent généralement que de faibles proportions (5 à 10%) (Anses, 2011).

Le processus de conjugaison permet de réduire la concentration de la forme libre du BPA dans le sang. Toutefois, les études de toxicocinétique menées chez les modèles animal et humain indiquent que le processus n'est pas parfaitement complet et de ce fait une certaine quantité reste libre dans la circulation sanguine.





**Fig.21 : Voies métaboliques majeures du BPA chez les mammifères (Inserm, 2011)**

Cette défaillance est plus importante lorsque l'absorption du BPA a lieu via d'autres voies d'exposition autre que la voie orale comme par inhalation ou par voie transdermique (**Fig.22**). Ainsi le BPA peut circuler librement dans l'organisme sous sa forme non-conjuguée pendant une longue période avant de subir le premier passage hépatique ou a lieu sa conjugaison (Vandenberg et *al.*, 2013).

### II.3.4. Élimination

Toutes les études réalisées chez l'animal montrent une élimination rapide du BPA. Toutefois, elles soulignent l'existence d'une différence inter-espèce dans les processus d'élimination en particulier entre le rongeur et l'homme (INSERM, 2010; Aschberger et *al.*, 2010).

#### II.3.4.1. Chez le rongeur

Contrairement à l'homme, le rongeur présente un cycle entérohépatique dans le processus d'élimination du BPA. En effet, après sa biotransformation au niveau du foie le métabolite résultant (BPA-GA) est éliminé pour partie dans la bile pour être par la suite

hydrolysée par une glucuronidase au niveau de la lumière intestinale et enfin réabsorbé sous forme libre « BPA » par la paroi intestinale (Upmeier *et al.*, 2000 ; Kurebayashi *et al.*, 2003). Ce processus rend l'élimination plus lente chez le rongeur en comparaison avec l'homme, la demi-vie est ainsi comprise entre 24 et 48h (Kurebayashi *et al.*, 2003 ; Upmeier *et al.*, 2000).

La principale voie d'excrétion chez le rat s'effectue *via* les fèces qui représente entre 50 et 83% de la dose administrée, la seconde place est quant à elle occupée par l'urine (10 à 40%) de la dose administrée (anses, 2011).

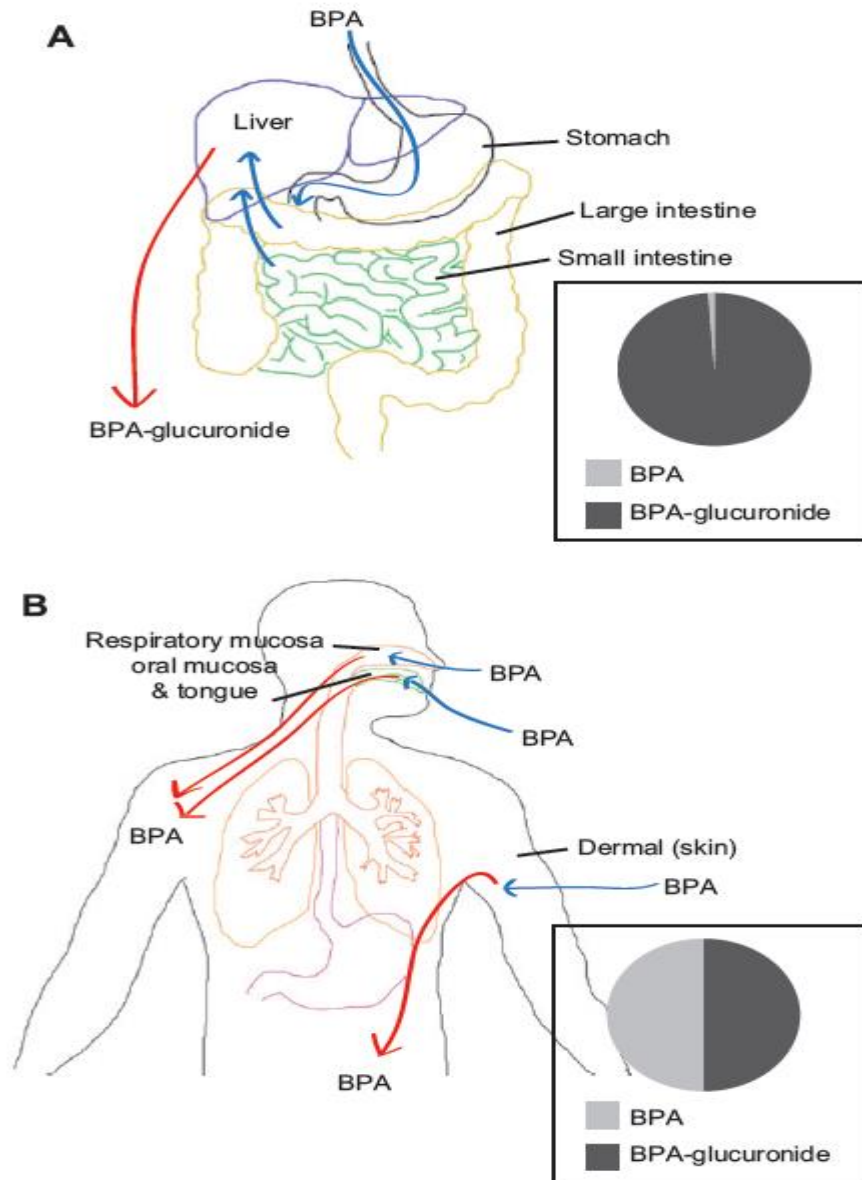
Dans les fèces, le BPA est éliminé sous forme libre qui provient probablement en majorité de l'hydrolyse dans le tractus gastro-intestinal du BPA-glucuronide excrété dans la bile plutôt que du BPA non absorbé. Dans l'urine par contre le BPA subsiste principalement sous forme conjuguée à l'acide glucuronique (82%) puis sous forme libre (14%) et de BPA sulfate (4%) (Aschberger *et al.*, 2010; CE, 2010b).

### II.3.4.2. Chez le singe

Les études menées chez le singe *cynomolgus* démontrent que 85 à 100% de la dose en BPA administrée par voie orale est éliminée par voie urinaire quant à la demi-vie plasmatique elle est estimée entre 3,5 et 9 h chez le singe *rhésus*. Ces données concordent parfaitement avec celles retrouvées chez l'homme (Doerge *et al.*, 2010a; Taylor *et al.*, 2011).

### II.3.4.3. Chez l'homme

Comme il fut mentionné précédemment, le BPA est métabolisé majoritairement en BPA-GA au niveau hépatique qui est par la suite éliminée principalement par voie urinaire. Plusieurs études ont également dévoilé une excrétion de celui-ci dans le lait maternel bien qu'elle soit limitée. La demi-vie plasmatique du BPA total est estimée entre 4 à 6h (Vandenberg *et al.*, 2007).



**Fig.22 : métabolisme du BPA et voies d'exposition (Vandenberg et al., 2013)**

(A) Voie orale : le BPA pénètre dans le tractus gastro-intestinal (flèches bleues), il passe par la suite dans la circulation générale à travers les vaisseaux mésentériques pour atteindre le foie ou a lieu le métabolisme quasi-complet de celui-ci. Il s'introduit ainsi dans la circulation (flèches rouges) dans sa forme conjuguée (BPA-glucuronide à 99% ou autres formes)

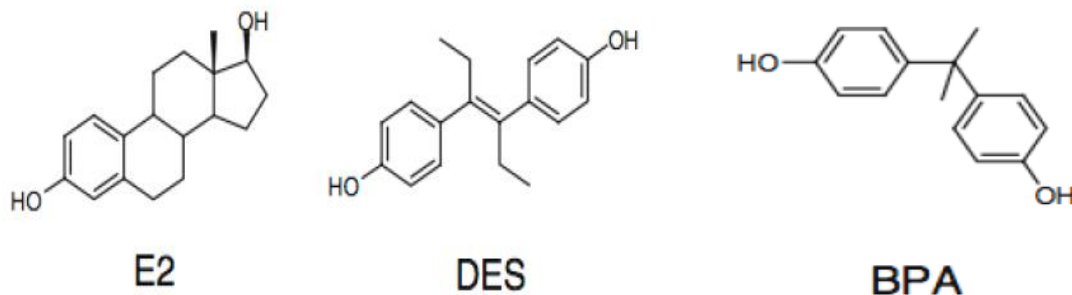
(B) Le passage du Bpa par d'autres voies tel que la voie respiratoire ou cutanée conditionne une voie métabolique différente qui est moins efficace et donc incomplète entraînant des concentrations équivalentes de BPA libre équivalente à celle de la forme conjuguée dans la circulation générale

### II.4. Toxicodynamique (mécanisme d'action)

L'ensemble des mécanismes d'action du BPA restent encore obscures. Cependant, plusieurs études ont été menées dans ce sens afin d'éclairer cette zone d'ombre.

Tout d'abord, le BPA est reconnu comme un agoniste faible des œstrogènes. En effet, avec ses deux noyaux phénoliques (fig.61) celui-ci peut se lier aux récepteurs nucléaires des œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$  (ER  $\alpha$  et  $\beta$ ) tout comme l'œstradiol (E2). Cependant son affinité est 10000 fois moins importante que ce dernier. (Kuiper et *al.*, 1998).

Ainsi, cette faible affinité ne peut en aucun cas expliquer les effets observés à de faibles doses *in-vitro* et *in-vivo* et pour des tissus et des organes non liés à la reproduction. De plus certaines études ont montré des réponses au BPA qui suivent des courbes non monotones et qui de ce fait ne peuvent être expliquées par une action sur un seul type de récepteur. C'est pour ces raisons que plusieurs groupes de recherche ont cherché à mettre en évidence d'autres médiateurs des effets du BPA.



**Fig.23: Structures chimiques de l'œstradiol (E2), du diéthylbestrol (DES) et du bisphénol A (BPA) (INSERM, 2010)**

Le BPA pourrait donc interagir avec d'autres récepteurs nucléaires et membranaires et qui sont représentés par (INSERM, 2010; Bonacorssi et *al.*, 2008; anses, 2011 ; Tohmé et *al.*, 2014) :

- Les récepteurs des œstrogènes membranaires dont la liaison explique certains effets rapides (non génomiques)

- Les récepteurs nucléaires des androgènes (AR) pour les quels le BPA est un antagoniste contrairement aux récepteurs ER<sub>5</sub> (action agoniste et féminisante). C'est l'action synergique du BPA sur ces deux types de récepteur qui pourrait expliquer les effets observés à de faibles doses
- Le récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR)
- Le récepteur transmembranaire des œstrogènes
- Les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR)
- Le récepteur transmembranaire GPR30 impliqué dans la prolifération cellulaire
- Le récepteur gamma apparenté aux récepteurs des œstrogènes (récepteur orphelin ERR $\gamma$ )

### III. Effets du bisphénol A sur la santé humaine

#### III.1 Etat actuel des connaissances

Ces dernières années, le scandale entourant le Bisphénol A a suscité l'intérêt croissant de la communauté scientifique donnant naissance à plusieurs milliers de publications évaluant les effets de cette substance sur des modèles différents pour la plupart animaux (animaux de laboratoire, animaux vivant à l'état sauvage) ou bien *in vitro*. Bien que divergentes dans leur résultats elles sont parvenues pour la majorité à s'accorder sur le fait que le BPA posséderait le potentiel d'induire des troubles au niveau de différentes fonctions. Toutefois, le nombre d'études épidémiologique permettant d'apprécier le degré de nocivité de BPA à échelle humaine reste limité et ne permet de trancher quant à la dangerosité de cette substance.

En résumé les études menées sur les animaux majoritairement sur le modèle murin rapportent des effets néfastes sur les reins et le foie à des doses 100 fois supérieures à la dose journalière tolérée (DJT) qui a été abaissé récemment de 50 $\mu$ g/Kg/j à 4 $\mu$ g/Kg/j par l'EFSA (EFSA, 2015).

D'autres effets liés à des expositions plus modérées au BPA touchant la glande mammaire, le système reproductif, nerveux, immunitaire, métabolique et cardiovasculaire sont également probables. Le potentiel cancérigène du BPA reste cependant discuté (EFSA, 2015).

Dans ce qui suivra nous nous cantonneront à décrire les effets sur la reproduction.

### III.1.1. Effets chez l'animal

Différents effets ont été rapportés, certains sont considérés comme avérés, d'autres suspects ou même controversés:

#### III.1.1.1. Sur le système reproducteur femelle

- Augmentation de la survenue de kystes ovariens (**effet avéré**);
- Apparition d'hyperplasies de l'endomètre ainsi que divers lésions utérines (**effet avéré**);
- Avancement de l'âge de la puberté lors d'expositions prénatale et post natale (**effet avéré**) ;
- Perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope (**effet avéré**) (anses, 2011).
- Altération de l'ovogenèse résultant en différentes anomalies dont la formation de cellules aneuploïdes (Machtinger et Orvieto, 2014) ;
- Perturbation du processus de maturation folliculaire et intensification du phénomène d'atrésie folliculaire (Machtinger et Orvieto, 2014) ;
- Perturbation l'implantation et détérioration de la qualité e cette dernière (Machtinger et Orvieto, 2014).

#### III.1.1.2. Effet sur la glande mammaire

- L'accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA est un effet avéré ;
- Développement de lésions hyperplasiques intra-canalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale (**effet avéré**) ;
- Développement de lésions de type néoplasique (CIS ; carcinomes intracanalaires) après une exposition périnatale au BPA (**effet suspecté**) ;
- L'augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires (lors de co-expositions avec un agent cancérigène) en lien avec une exposition pré ou périnatale (**effet suspecté**) (anses, 2011).

### III.1.2. Effets chez l'humain

Du fait de sa structure phénolique, le BPA est susceptible d'interagir avec la voie de signalisation de divers récepteurs y compris les récepteurs d'oestrogènes (ERs). De ce fait il serait incriminé dans la survenu de divers troubles endocriniens et métaboliques (Konieczna et al., 2015).

Jusqu'à présent le nombre d'études épidémiologiques visant à évaluer les effets d'une éventuelle exposition à échelle humaine reste limité en comparaison avec les études menées sur le modèle animal qui se comptent en plusieurs centaines et sur les quels de grades organisation telles que l'OMS, l'EFSA, l'INSERM, l'ANSES, le NIH... etc se basent pour extrapoler les résultats à l'espèce humaine (WHO, 2010, Rochester et *al.*, 2013).

En 2013, Rochester et *al.*, ont dénombrés près de 91 études évaluant les effets du BPA sur la santé humaine avec pas moins de 53 études publiées au cours de la même année ce qui d' l'intérêt grandissant de la communauté scientifique pour cet axe de recherche.

Les effets rapportés lors de ces études se rapprochent de ceux observés chez le modèle animal. On rapporte ainsi des effets sur : le système reproducteur, le développement embryonnaire et fœtal, le système immunitaire, le système nerveux et le comportement, sur le métabolisme, le stress oxydatif et l'inflammation, l'épigénétique et l'expression des gènes ainsi que sur la cancérogenèse (Rochester et *al.*, 2013 ; Srivastava et *al.*, 2015).

Dans ce rapport, nous nous focaliseront sur les effets reprotoxiques et métaboliques du BPA chez l'espèce humaine et plus particulièrement chez le sexe féminin.

### III.1.2.1. BPA et hormones sexuelles

Le BPA est un perturbateur endocrinien qui par conséquent il est susceptible d'altérer la fonction endocrinienne y compris la synthèse, l'acheminement et l'activité des hormones telles que les hormones sexuelles. Ainsi des associations ont été retrouvées entre des taux urinaire ou sanguins élevés de BPA et la modification des taux de diverses hormones telles que les androgènes à savoir la testostérone, l'androsténédione (Takeuchi et *al.*, 2002; Takeuchi et *al.*, 2004; Kandari et *al.*, 2010), la FSH et la sex hormone binding globulin ( SHBG ) (Mian et *al.*, 2014), la PRL (Hao et *al.*, 2011).

### III.1.2.2. BPA et puberté précoce

Ces dernières Décennies ont assiste à une précocité de plus en plus marquée de l'acquisition des caractères sexuels secondaires caractéristiques de la puberté. Ce phénomène pourrait être relié à certaines substances chimiques perturbatrices telles que le BPA. En effet, un certains nombre d'études s'est intéressé au rôle du BPA autant qu'agent causal de la

puberté précoce. Toutefois, même si un nombre limité d'études retrouve une association positive, la plupart n'ont retrouvées aucune corrélation (Yang et *al.*, 2004 ; Han et *al.*, 2008; Wolff et *al.*, 2008 ; Lee et *al.*, 2009; Wolff et *al.*, 2010 ; Yum et *al.*, 2013).

Ainsi des taux sanguins relativement élevés de BPA ont été détectés chez de jeunes filles souffrant de puberté précoce, ces taux étaient de surcroît corrélés positivement à une augmentation des volumes utérin et ovarien (Qiao et *al.*, 2010). Dans une autre étude menée par Dumaz et *al.*, (2014), une association positive a été également retrouvée entre des taux urinaires de ce perturbateur endocrinien et la survenue d'une forme particulière de puberté précoce ; la puberté précoce centrale idiopathique touchant des petites filles turques âgées de 4 à 8 ans .

### III.1.2.3. BPA et infertilité

Les quelques études menées sur le modèle humain ont révélé des résultats presque similaires à ceux observés chez les animaux. Ainsi, une exposition *in-vitro* d'ovocytes fœtaux au BPA interférerait avec les processus d'appariement et de recombinaison génétique qui ont lieu au moment de la prophase de la première division méiotique résultant à une augmentation du taux de crossing-over et de dégénérescence parmi ces cellules (Brieno-Enriquez et *al.*, 2011).

Une autre étude *in-vitro* menée ultérieurement par la même équipe sur le même type de cellules rapporte une modification du profil d'expression de certains gènes impliqués dans le processus de méiose suite à une culture dans un milieu contenant du BPA (Brieno-Enriquez et *al.*, 2012). La **figure 24 (A)** résume les effets du BPA sur les premières phases d'ovogenèse chez différentes espèces.

Les effets du BPA sur les dernières étapes de la méiose ont été également évalués récemment par Machtiger et *al.*, (2013). En effet, des ovocytes récoltés chez des femmes ayant recours à des techniques de fécondation in vitro (FIV) ou d'insémination intracellulaire (ICSI) ont été cultivés dans deux milieux différents ; l'un dépourvu de BPA et l'autre contenant des doses croissantes de BPA. Il en résulte diverses anomalies telles que : une altération du



cytosquelette, des divisions incomplètes et un taux important de dégénérescence ovocytaire (Fig. 24 (B))

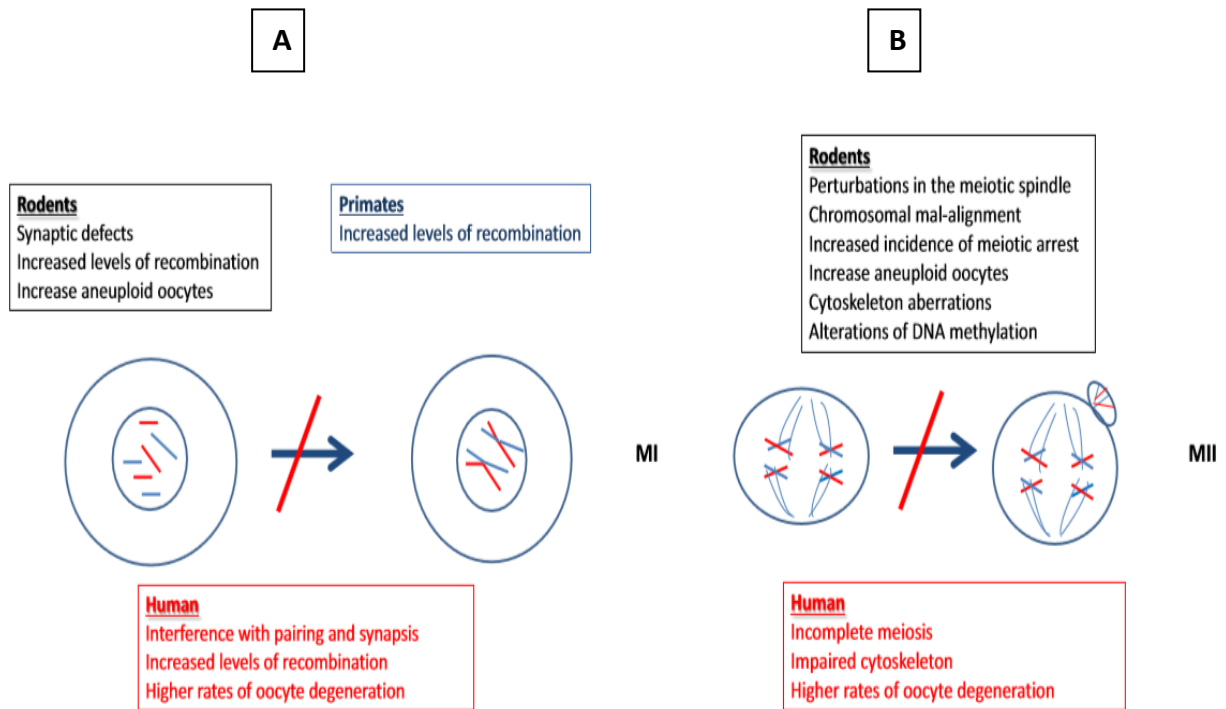
À échelle humaine quelques études épidémiologiques de type cohorte ont été réalisées sur des femmes ayant recours à des méthodes de procréation assistée telles que la FIV, le but de ces études était d'évaluer l'association entre les taux de BPA détectés au niveau urinaires et sanguin de ces femmes et certains paramètres conditionnant le succès de cette méthode et la fertilité en général.

Ainsi, certaines études retrouvent une corrélation entre des taux urinaires ou sanguins de BPA et certaines anomalies telles qu'une baisse des taux circulants d'œstradiol, une altération de la maturation ovocytaire, une diminution de la réserve ovarienne et des échecs répétés d'implantation (Mok-Lin et *al.*, 2010; Fujimoto *al.*, 2011; Ehrlich *al.*, 2012a ; Ehrlich *al.*, 2012b ; Souter *al.*, 2013 ) Tandis que d'autres ne retrouvent pas d'associations pour certains de ces paramètres (Bloom *al.*, 2011, Machtinger et Orvieto, 2014).

Cette divergence de résultats pourrait s'expliquer par la mise en œuvre de stratégies méthodologiques différentes y compris pour le dosage du BPA qui est effectué tantôt sur des prélèvements sanguins tantôt sur des échantillons urinaires en sachant que la composition de ces deux milieux diffère en type de fraction de BPA présente (les urines contiennent les deux fractions conjuguée et libre contrairement au sang qui contient exclusivement la forme libre de cette substance) (Machtinger et Orvieto, 2014).

### III.1.2.4. BPA, Avortement précoce et prématurité

Les fausses couches ou avortements spontanés (FCS) sont des événements assez fréquents chez la population féminine en âge de procréer. En effet, 50% des fécondations sont susceptibles d'être sujettes à un arrêt d'évolution précoce. Selon l'OMS, une fausse couche est « l'expulsion l'extraction hors de la mère d'un embryon ou d'un fœtus pesant moins de 500 g », ce qui correspond à une grossesse de 20-22 semaines. Les Fausses couches à répétition sont quant à eux définis par au moins trois épisodes de fausses couches spontanés consécutives de moins de 14 semaines d'aménorrhées (SA) avec le même partenaire chez une femme de moins de 40 ans. Contrairement aux formes sporadiques celles-ci ne touchent que 1% de la population (LeJeune, 2010 ; LePage et *al.*, 2015).



**Fig. 24 : Effets du BPA sur l'ovogenèse (Machtinger et al., 2014)**

Bien qu'on attribue une origine génétique à ce genre de trouble (anomalies chromosomiques) ; leur origine reste obscure.

Des perturbations hormonales peuvent également être à l'origine des avortements spontanés nous amenant à déduire une possible action des perturbateurs endocriniens cependant le nombre d'étude évaluant les effets de ces substances sur les avortements spontanés reste restreints. Dans le cas du bisphénol A, nous avons répertorié cinq études évaluant l'association entre le BPA et les FCS avec pour résultat l'existence dans la majorité des études d'une association positive entre les taux sériques ou urinaires de BPA et la survenue de fausses couches isolées ou répétitives, Cependant ces études ont pour biais d'avoir un nombre limité de participants (Serguira- Ogasawara et al., 2005 ; Lieu et al., 2011 ; Zheng et al., 2012 ; Lathi et al., 2014; Shen et al., 2015).

Ceci dit, d'autres auteurs sont arrivés à démontrer récemment dans une étude *in-vitro* l'implication de certains perturbateurs endocriniens tel que le bisphénol A dans l'altération du processus de décidualisation de l'endomètre qui survient au cours de la nidation menant ainsi à un échec d'implantation (Forte et *al.*, 2015).

Pour ce qui est de la prématurité, quelques études menées sur des populations de femmes gestantes originaires de Mexique et des états unis ont également retrouvées une corrélation positive entre des taux urinaires élevés de BPA et un risque de réduction de l'âge gestationnel (Cantowine et *al.*, 2010 ; Weinberger et *al.*, 2014 ; Cantowine et *al.*, 2015).

### III.1.2.5. BPA et obésité

Depuis les années 80, la prévalence de l'obésité a pratiquement doublé constituant une véritable pandémie dont la prise en charge devient urgente (Oppeneer et Robien, 2014). Selon l'OMS, l'obésité est un état caractérisé par l'accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle nuisant à la santé (OMS, 2015). En effet l'obésité participe à l'augmentation du risque de développer certaines pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type II et certaines formes de cancer (Tang-Peronard et *al.*, 2013 ; Bailin et *al.*, 2013).

Bien qu'une alimentation non équilibrée riche en aliments à valeur énergétique élevée associée à la sédentarité et à une prédisposition génétique soient considérés comme des facteurs principaux de la prise de poids, la piste des facteurs environnementaux et des perturbateurs endocriniens en particulier est à considérer.

En effet, de nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques tendent à confirmer la possible association entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le développement de l'obésité dans le monde (Oppeneer et Robien, 2014; Chevalier et Fénichel, 2015).

Pour ce qui est du Bisphénol A 18 études épidémiologique ont investigué l'association entre l'exposition au BPA et le risque de développer une obésité chez différentes populations à travers le monde (USA, Italie, Corée du sud, Chine, Japon, Suède) ainsi que les troubles qu'y sont associés tel que le diabète de type 2. Parmi ces études, seul 8 ont rapportés une association positive tandis que les 10 restantes n'ont retrouvé aucune corrélation menant

ainsi à des résultats conflictuels qui ne permettent pas de trancher quant aux effets du BPA sur l'obésité (Oppeneer et Robien, 2014).

### III.1.2.5. BPA et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est parmi les pathologies endocriniennes les plus fréquentes chez la femme en âge de procréation qui est caractérisée par une hyperandrogénie, une résistance à l'insuline et des annovulations répétées (Caserta et *al.*, 2014). La physiopathologie de ce trouble reste mal comprise et semble être multifactorielle.

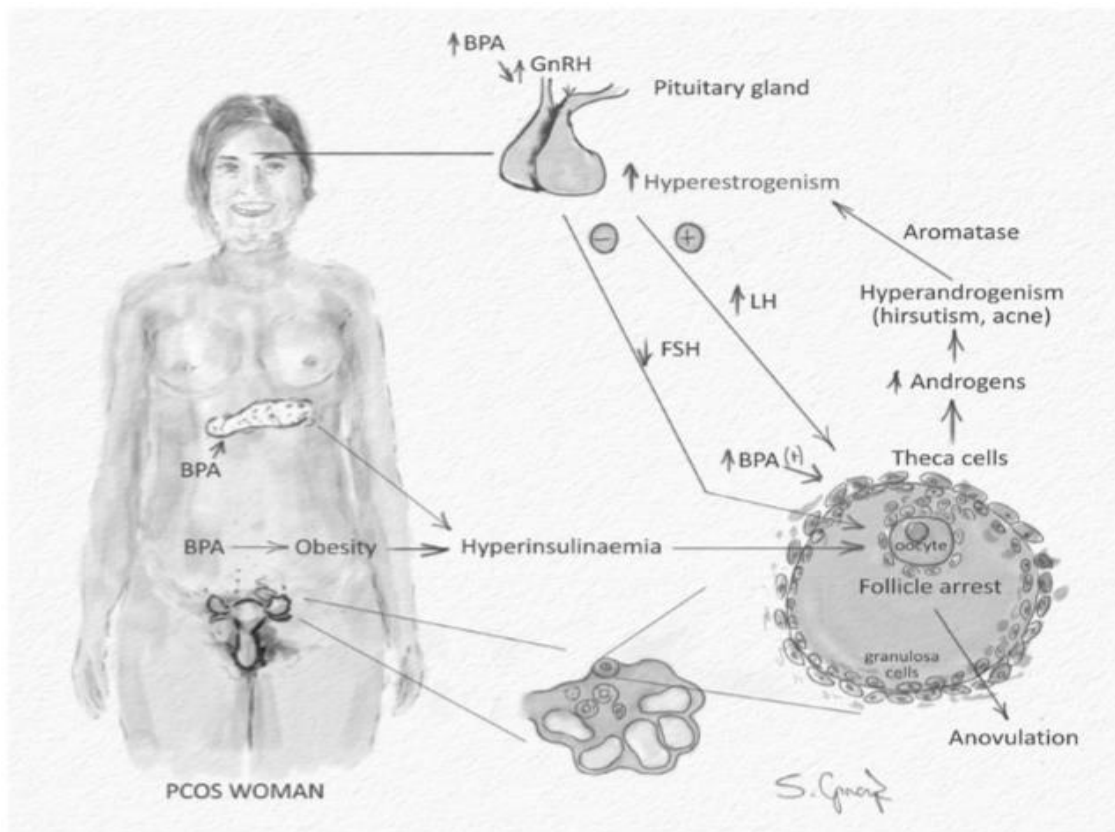
Le rôle du BPA autant que perturbateur endocrinien intervenant dans le développement de cette pathologie a été proposé récemment (Tarantino et *al.*, 2013). En effet, Plusieurs études ont rapportées des taux élevées de BPA chez des femmes en préménopause souffrant de SOPK en comparaison avec des femmes saines qui présentaient une régularité d'ovulation (Kandaraki et *al.*, 2011 ; Tarantino et *al.*, 2013). De plus, ce fait a été confirmé chez le modèle animal dont l'exposition périnatale au BPA a conduit au développement du même syndrome à l'âge adulte (Fernandez et *al.*, 2010 ; Aghajanova et Giudice, 2011). Cependant les mécanismes à travers les quels le BPA interviendrait pour produire cet effet reste obscures, quelques pistes ont été proposées :

- l'exposition au BPA produirait une activation exagérée du générateur hypothalmique pulsatile de GnRH qui aurait pour conséquence d'augmenter la sécrétion de la LH et de diminuer en contre partie celle de la FSH par l'hypophyse menant vers une hyperandrogénie (Barontini et *al.*, 2001 ; Fernandez et *al.*, 2009 ; Fernandez et *al.*, 2010).
- Le BPA peut également stimuler la production d'androgènes par les cellules thécales de l'ovaire causant une hyperandrogénie puis une hypoestrogénie (Zhou et *al.*, 2008).
- le BPA a également la capacité d'interagir avec les récepteurs qui se trouvent à la surface des adipocytes stimulant les cellules bêta du pancréas à produire de l'insuline en excès produisant une accumulation importante des lipides au niveau du tissu adipeux.

Tous ces mécanismes participent à altérer et détériorer la folliculogénèse menant à l'annovulation qui est caractéristique du syndrome de Stein-Leventhal (Rutkowska et Rachon, 2014).

### III.1.2.6. BPA et cancer du sein

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes dans le monde. Un bon nombre de facteurs a été proposé pour expliquer l'étiologie de ce trouble, les perturbateurs endocriniens ont font partie et le BPA en particulier du fait du caractère hormo-dépendant de ce cancer.



**Fig.25 : Mécanismes d'action du BPA dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (Rutkowska et Rachon, 2014)**

L'effet potentiel du BPA sur le cancer du sein a été évalué à maintes reprise *in-vitro* et *in-vivo*, à l'issu de ces études différents effets prônant le potentiel carcinogène du BPA sur le tissu mammaire ont été retrouvés y compris : une altération de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et du développement de la glande mammaire engénéral et ceci à de faibles dose lorsque l'exposition a lieu pendant la période prénatale, néonatale et pubertaire (Gao et *al.*, 2014 ; Seachrist et *al.*, 2015).

À échelle humaine, Seule une étude a rapporté une association entre taux sériques élevés de BPA et l'augmentation de la densité mammaire qui est un facteur de risque pour le développement du cancer du sein (Sprague et *al.*, 2013).

Aucune association n'a été cependant retrouvée dans deux autres études qui évaluaient l'association entre taux urinaire et sérique du BPA chez des femmes souffrant de cancer du sein (Yang et *al.*, 2009 ; Trabert et *al.*, 2014).

### III.1.2.6. BPA et troubles de l'endomètre

Jusqu'à présent, le nombre d'études évaluant l'association entre BPA et troubles touchant l'endomètre tels que l'hyperplasie endométriale, l'endométriose ou le cancer de l'endomètre reste limité.

En effet, la seule étude à s'être penchée sur l'existence d'une possible association entre l'exposition au BPA et l'hyperplasie de l'endomètre n'a pas retrouvé de résultats concluants permettant de tirer des conclusions. Hiroi et *al.*, ont ainsi étonnement découvert des taux significativement faibles de BPA chez des femmes souffrant d'hyperplasie endométriale qui étaient de surcroît plus faibles pour la forme complexe que la forme simple et même en comparaison avec le groupe témoin (Hiroi et *al.*, 2004).

L'endométriose est une pathologie gynécologique caractérisée par la migration de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine, et dont le développement et l'expansion dépend étroitement des hormones. De plus il a été déjà démontré chez le modèle animal l'existence d'une association positive entre une exposition in utero aux œstrogènes ou aux substances qui s'y apparentent comme le BPA et le risque de développer une endométriose à l'âge adulte (Missmer et *al.*, 2004 ; Sigmorile et *al.*, 2010 ; Wei et *al.*, 2016 ).

Du côté des études épidémiologiques, nous avons retrouvé jusqu'à présent 4 études de type transversales et cas-témoin traitant de la relation entre l'exposition au BPA et l'endométriose et aboutissant à des résultats conflictuels rapportant tantôt une corrélation entre des taux urinaires ou sanguins de BPA mesurés chez des populations féminines en âge de procréer et le risque de développer l'endométriose (Cobellis et *al.*, 2009 ; Upson et *al.*, 2014) et tantôt aucune association (Itoh et *al.*, 2007 ; Buck Louis et *al.*, 2013).

Bien que le BPA n'est pas répertorié comme substance génotoxique ou cancérogène on penserait qu'il pourrait être impliqué dans la tumorigenèse d'origine hormonale et ceci à travers son action de perturbateur endocrinien surtout si l'exposition se produit pendant des périodes critiques de développement et de différenciation tissulaire (Caserta et *al.*, 2014).

Cependant les dernières études menées sur l'effet carcinogène du BPA sur l'utérus présenteraient des limitations méthodologiques et ne permettent pas de tirer des conclusions. En effet, les études menées sur le modèle murin ont donné des résultats conflictuels et contradictoires qui dépendraient surtout de l'espèce ou de la souche de l'animal utilisé pour l'expérimentation, de la fenêtre d'exposition ou encore de la dose administrée. Ainsi, bien qu'on ait noté des changements morphologiques au niveau vaginal en rapport avec une exposition au BPA, les études examinant le potentiel carcinogène du BPA sur l'utérus sont très limitées et n'ont pas permis jusqu'à maintenant de rapporter des manifestations tumorales évidentes (Newbold et *al.*, 2009 ; Mendoza-Rodriguez et *al.*, 2011 ; Rochster et *al.*, 2013 ; Caserta et *al.*, 2014; Seachrist et *al.*, 2015).

À l'heure actuelle aucune étude épidémiologique ne s'est intéressée proprement dit à la relation entre exposition au BPA et l'occurrence du cancer de l'utérus avec ses différentes formes mis à part Hiroi et al qui en 2004 n'ont cependant retrouvé des taux significativement faibles de BPA chez des femmes ménopausées souffrant de cancer endométrial en comparaison avec des femmes saines ou souffrant d'hyperplasie endométriale ( Hiroi et *al.*, 2004).

### **III.1.2.7. BPA et fibromes utérins**

Le Leiomyome utérin ou communément appelé fibrome utérin est une pathologie gynécologique bénigne dont l'occurrence est fréquente parmi la population féminine et qui serait étroitement liée à une perturbation de l'homéostasie hormonale.

L'implication des perturbateurs endocriniens y compris le BPA dans l'apparition de ce trouble a été abordée à maintes reprises dans la littérature. Jusqu'à présent seulement 10 études pour la plupart épidémiologiques ont traité la relation entre exposition au BPA et le développement de cette tumeur bénigne donnant lieu comme pour les autres pathologies à des résultats conflictuels qui ne concordent pas entre ces études.

Ainsi, bien qu'on est arrivé à mettre en évidence *in-vitro* et *in-vivo* l'implication de ce perturbateur endocrinien dans la tumorigenèse, les résultats de certaines études épidémiologiques ne suivent pas forcément ces observations et n'y concordent pas (Newbold et al., 2009 ; Han et al., 2011; Wang et al., 2012; Zhou et al., 2013; Shen et al., 2013 (a); Shen et al., 2013 (b); Pollack et al., 2014; Shen et al., 2014; Othman et al., 2015; Shen et al., 2015).



## **Deuxième partie**

### **Étude pratique**

### I. Objectifs de l'étude

Du fait de l'inexistence d'enquêtes épidémiologiques traitant des effets délétères du BPA sur la santé humaine en Algérie, la présente étude vise à évaluer l'impact d'une exposition chronique au BPA sur la fonction reproductrice de la population féminine Algérienne en âge de procréer.

Pour répondre à cet objectif nous avons mené deux enquêtes successives :

- la **première enquête** consiste en une étude épidémiologique **rétrospective** estimant la prévalence ou la fréquence de la survenue de différentes pathologies à caractère hormono-dépendant parmi la population féminine en âge de procréer admise au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) de Gynécologie-obstétrique de Sidi-Bel-Abbès sur une période de 10 ans (de 2004 à 2014). Cette enquête préliminaire nous a permis de sélectionner la pathologie la plus fréquente et d'en faire le sujet d'étude de la deuxième enquête.

- La **deuxième enquête** qui est une étude de type **Cas-témoin** a pour buts de :

- Déterminer les facteurs de risques potentiels impliqués dans la survenue du fibrome utérin qui est la pathologie gynécologique hormono-dépendante la plus fréquente ;
- Etudier l'association entre exposition au BPA et la survenue des fibromes utérins.

### II. Matériel et méthodes

#### II. 1. Caractéristiques de l'enquête rétrospective

La population d'étude a été constituée sur la base de l'ensemble des sujets féminins admis au niveau de l'EHS en Gynécologie et Obstétrique de Sidi-Bel-Abbès pour divers troubles gynécologiques à caractère hormono-dépendant sur une période allant de 2004 à 2014. Une autorisation préalable du responsable de l'établissement a été obtenue afin d'accéder au bureau des archives qui comprend la documentation nécessaire à notre première enquête.

La sélection de ces sujets s'est faite à partir des registres des protocoles opératoires du même établissement. L'analyse rétrospective des données issues de ces registres a permis d'identifier divers troubles gynécologiques à la fois malins et bénins, ces derniers sont représentés par :

- La néoplasie mammaire ;
- l'adénofibrome et le kyste mammaire ;
- La néoplasie utérine ;
- l'hyperplasie endométriale ;
- le fibrome utérin ;
- l'endométriose ;
- la néoplasie ovarienne ;
- le kyste ovarien ;

L'étude des données recueillies a permis d'analyser les principaux points suivants :

- Estimer la fréquence de survenue de ces pathologies parmi la population féminine ;
- Repérer la ou les tranches d'âge les plus touchées par ces troubles ;
- Déduire la pathologie gynécologique hormono-dépendante la plus fréquente.

L'ensemble de l'analyse statistique des données recueillies à savoir le calcul des fréquences correspondantes aux différentes pathologies, et la répartition des patientes selon les différentes tranches d'âge a été réalisé par le biais du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0.

### II. 2. Caractéristiques de l'enquête Cas-témoin

#### II.2.1. Population d'étude

##### II.2.1.1. choix et recrutement des participantes

L'enquête Cas-témoin a permis de recruter un total de 286 participantes âgées entre 25 et 52 ans admises au niveau de l'EHS de Gynécologie et Obstétrique de Sidi-Bel-Abbès pour divers motifs gynéco-obstétriques sur une période allant du mois d'Octobre 2014 au mois de Juin 2016. La population d'étude a été répartie en deux groupes distincts :

- **Le groupe cas** comprenant un total de cent et quarante trois (143) patientes admises au service de gynécologie pour un problème de fibromes utérins nécessitant une intervention chirurgicale.
- **Le groupe témoin** est quant à lui composé du même nombre de participantes à savoir 143 femmes ne présentant pas d'antécédents de fibromes utérins et admises au niveau du même établissement pour d'autres motifs.

Cette deuxième enquête a compris ainsi, un total de 286 de femmes volontaires dont le consentement a été obtenu. La taille de l'échantillon requise pour cette étude a été calculée au préalable grâce à la formule mathématique suivante :

$$n = t^2 * p * (1-p) / m^2$$

Où :

- **n**: Représente la taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs pour un événement et un niveau de risque fixé ;
- **t**: Est le niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95 % sera 1,96) ;
- **p**: Représente la probabilité de réalisation de l'événement en l'occurrence, la prévalence de la pathologie étudiée pour le léiomyome utérin qui est estimée entre 20 et 25% selon la littérature récente (Okogbo et *al.*, 2011 ; Fonseca-Moutinho et *al.*, 2013)
- **m**: Marge d'erreur (généralement fixée à 5 %).

En choisissant une prévalence P égale à 20%, la taille minimum de la population requise pour l'étude était estimée à **n=245** ce qui rend notre population de 286 participantes largement dans les normes.

### II.2.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'inclusion de l'ensemble des participantes dans notre étude a été réalisée par un échantillonnage aléatoire qui cependant obéit à quelques critères :

- **Chez le groupe Cas (fibrome utérin)** : le recrutement des participantes s'est fait sur la base d'un ensemble d'indices évocateurs de la présence de léiomyomes utérins chez ces mêmes patientes, ces indices ont été repérés à la suite d'un examen clinique complet comportant : un interrogatoire minutieux, une échographie abdomino-pelvienne et un examen anatomo-pathologique confirmant la nature de la tumeur.

Les femmes participant à notre enquête devaient également être en âge de procréation, non ménopausées, seules les femmes admises au niveau de l'EHS de Gynéco-Obstétrique de la Wilaya de Sid-Bel-Abbès ont été incluses dans cette étude.

Toutes les participantes ne répondant pas à ces critères ont été systématiquement écartées de notre enquête.

**Chez le groupe Témoin** : les participantes appartenant au groupe témoin devaient quant à elles être indemnes de fibromes utérins et de toute pathologie utérine, admises au niveau du même établissement mais pour d'autres motifs gynéco-obstétriques. Aussi, elles doivent

être en âge de procréer, non ménopausées tout comme pour les cas. L'appariement des deux groupes s'est fait sur la base de l'âge des participantes.

Toute participante dont le profil n'obéit pas à ces critères est automatiquement écartée de l'enquête.

### **II.2.2. Méthodologie**

#### **II.2.2.1. Recueil des données épidémiologiques et cliniques et détermination des facteurs de risque**

La collecte des différentes données épidémiologiques et cliniques relatives au fibrome utérin s'est faite par la consultation des dossiers médicaux mais également par le biais d'un questionnaire en langue Française minutieusement élaboré à partir de notre revue de la littérature.

Les fiches d'enquête composant ce questionnaire sont présentées en **annexe B**, ces dernières comportent des questions fermées et ouvertes ayant trait:

- aux caractéristiques socio-démographiques et socio-économiques des participantes ;
- à leur niveau d'éducation ;
- au motif de consultation ayant mené à la découverte de la pathologie ;
- à leurs antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux ;
- aux antécédents obstétricaux et caractéristiques de leur cycle menstruel et aux éventuels symptômes pouvant accompagner ce dernier ;
- aux données de l'examen clinique pour les patientes souffrant de fibrome utérin comprenant : l'état général de la patiente, le nombre de fibromes découvert à l'échographie, leur localisation, leur taille, les troubles urinaires et digestifs pouvant y être associés... etc. ;
- à l'exposition à divers polluants présents dans le tabac, les produits cosmétiques ou certains emballages comprenant du BPA tel que les bouteilles en plastiques ou les conserves alimentaires ;
- aux caractéristiques anthropométriques de notre population d'étude : taille, poids et l'indice de masse corporel (IMC) ;

- aux traitements symptomatiques et curatifs prescrits aux patientes souffrant de léiomyomes utérins.

Ainsi, le même questionnaire a été adressé à l'ensemble des participantes de l'étude quelque soit leur groupe d'appartenance (cas ou témoins).

Les entrevues avaient lieu lors des séances de consultation ou d'hospitalisation des participantes en arabe dialectal Algérien afin de faciliter la compréhension et de garantir des réponses qui reflètent les habitudes et la réalité de chaque patiente.

Pour des raisons d'éthique, la participation à l'enquête était volontaire et un consentement verbal préalable devait être obtenu pour chaque participante interviewée. La garantie de l'anonymat et la confidentialité des données recueillies à partir de ces entrevues étaient également de rigueur.

### **II.2.2.2. étude de l'influence de l'alimentation et de l'environnement sur le développement des fibromes**

L'étude de l'association entre les habitudes alimentaires et le risque de développer des fibromes utérins a été réalisée par le biais d'une enquête alimentaire faisant partie intégrante du questionnaire précédent (**annexe B**).

Les données de la consommation alimentaire ont été collectées via la méthode de fréquence de consommation des aliments.

Cette méthode constitue l'approche la plus simple d'utilisation bien qu'elle demande un travail de préparation en amont. Elle consiste en une liste d'aliments aux quels sont associés des catégories de fréquence de consommation (en nombre de fois par jour, par semaine, par mois,...etc.), le répondant devant choisir une de ces catégories.

En se basant sur les données de la littérature et des habitudes alimentaires de la population Algérienne, nous avons choisis un ensemble de variables alimentaires dont la fréquence de consommation serait susceptible d'influencer la survenue des fibromes utérins à savoir :

- les différents types de graisses :

- graisses animales (viande rouge, beurre, produits laitiers et poisson) ;

- graisses végétales : huile d'olive, huile de table, margarine ;

- les différentes sources de fibres et vitamines : fruits et légumes ;

À ces variables alimentaires ont été ajoutées d'autres variables reflétant une exposition aux contaminants environnementaux comme le tabac ou encore le BPA ou d'autres perturbateurs endocriniens potentiellement présent dans l'alimentation ou les produits de consommation courante tels que :

- **les conserves** : l'emballage des conserves est constitué dans son revêtement interne de résine époxyde qui est fabriquée à partir de BPA ;

- **l'eau en bouteille** : les bouteilles en plastique peuvent également contenir du BPA qui peut facilement migrer de l'emballage vers l'eau et la contaminer ;

- **les cosmétiques** : contiennent un cocktail de produits chimiques y compris des perturbateurs endocriniens tels que le BPA et les parabènes contenus dans les préparations cosmétiques ;

Ainsi, pour chaque variable, les participantes devaient indiquer la fréquence de consommation de chaque aliment ou produit par les mentions : faible, moyenne ou importante :

- la mention **faible** correspondant à une consommation occasionnelle ou hebdomadaire ;

- la mention **moyenne** indiquant une consommation moyenne de l'ordre de 2 à 3 fois par semaine ;

- et enfin, la mention **importante** étant relative à une consommation quotidienne et importante de l'aliment ou bien du produit ;

La mesure de certaines variables anthropométriques tels que le poids et la taille ont été inclus également dans notre enquête, ces dernières ont été mesurées par le biais d'instruments standardisés tels que un pèse personne (BEURRER®) et un ruban mètre. Ces deux variables ont ainsi permis de calculer l'IMC afin de rechercher une éventuelle association entre obésité et fibrome utérin.



### **II.2.2.3. Dosage plasmatique du BPA**

#### ***a) Population étudiée***

Pour des raisons financières et de disponibilité des kits de dosage, seules 80 patientes parmi les 286 ont bénéficié d'un dosage plasmatique du BPA qui a été réalisé au laboratoire de biotoxicologie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de Sidi-Bel Abbès.

Pour ce faire, 40 cas atteints de fibrome utérin et 40 femmes témoins appariés selon l'âge ont été sélectionnés aléatoirement parmi la population initiale pour participer à cette partie de l'enquête.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étant les mêmes que pour la population d'origine.

#### ***b) Prélèvement sanguin***

Tous les prélèvements sanguins ont été réalisés au moment des entrevues après avoir obtenu le consentement verbal des volontaires.

Ainsi, cinq millilitres (5mL) de sang sont prélevés au pli du coude pour chaque participante à l'aide d'une épicrotine stérile. Le sang est collecté dans des tubes avec un anticoagulant de type EDTA.

#### ***c) Préparation des échantillons***

Après le prélèvement, les échantillons sanguins sont automatiquement centrifugés à 4000 tours pendant 5 min afin de séparer le culot du surnageant le quel sera décanté puis conservé dans des tubes sec à très basse température de l'ordre de -23° C jusqu' au moment de l'analyse.

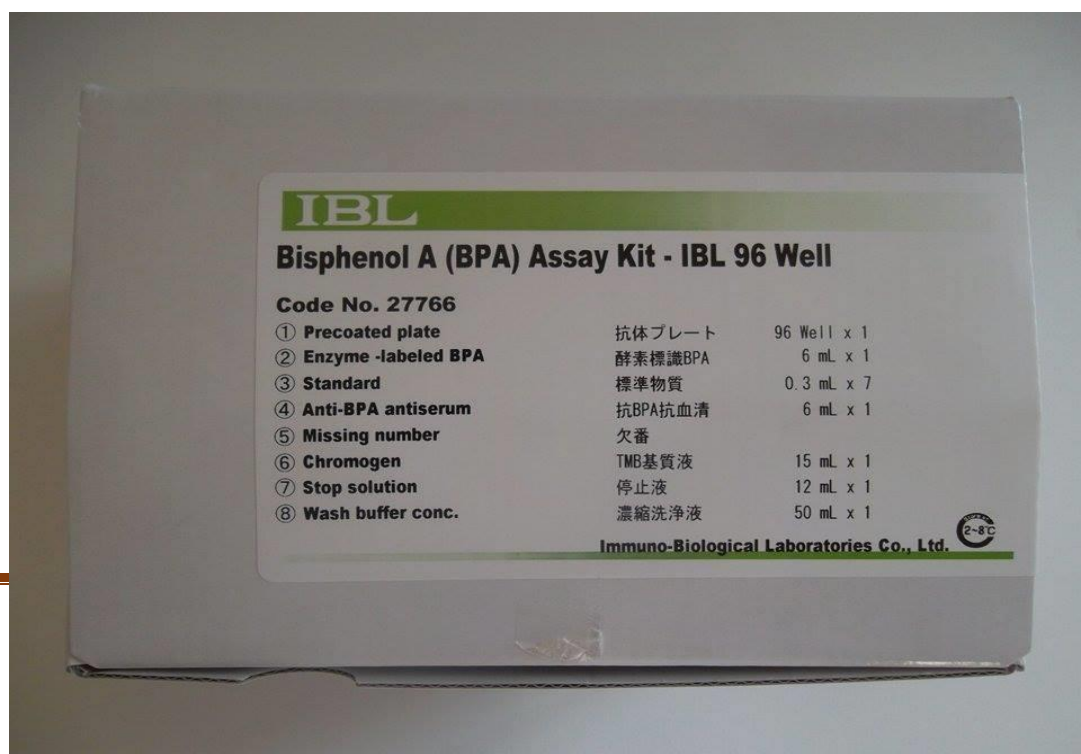
#### ***d) Réactifs et dispositifs requis pour le dosage plasmatique du BPA***

##### **- A - Kit IBL pour le dosage sanguin du BPA**

Les réactifs nécessaires pour le dosage du BPA sont fournis dans un seul coffret de la marque Japonaise IBL (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) (**Fig.26**). Pour les besoins de notre enquête nous nous sommes ainsi procuré deux kit afin de réaliser le dosage chez les 80 participantes (40 cas et 40 témoins).

Chaque kit comprend les éléments suivants (**Fig.27**) :

- **Precoated plate** ou Plaque de micro-titration : Comprend 96 puits coatés avec des anticorps secondaires de lapin anti BPA de type IgG, Les puits sont organisés en 12 barrettes sécables ;
- **Labeled BPA** (HRP conjugated BPA) ou conjugué enzymatique : Solution de molécules de BPA (Ag) couplées à une enzyme de type peroxydase (la HRP : Horsradish Peroxidase ou peroxydase de Raifort) ;
- **Standard** ou Etalon : Ensemble de solutions contenant des antigènes de BPA de concentration connues : 0 ng/mL ; 0,3ng/mL ; 1 ng/mL ; 3 ng/mL ; 10 ng/mL ; 30 ng/mL ; 100 ng/mL ;
- **Anti-BPA antiserum** : Préparation d'anticorps primaires monoclonaux dirigés spécifiquement contre les antigènes de BPA ;
- **Chromogène** : Solution de TMB : Tétraméthylbenzidine, il s'agit d'un substrat chromogène émettant un signal coloré si la réaction avec la peroxydase est positive ;
- **Stop Solution** : Solution d'acide sulfurique (1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) permettant l'arrêt de la réaction ;
- **Wash buffer** : Il s'agit d'un tampon phosphate salin ou PBS permettant le lavage de la plaque de micro-titration ;



**Fig. 41 : Kit ELISA pour le dosage sanguin du BPA**

**Fig. 26 : Kit ELISA pour le dosage sanguin du BPA**



**Fig. 27 : Éléments constituant le kit ELISA IBL pour le dosage sanguin du BPA**

- 1 : plaque de micro-titration à 96 puits, 2 : Conjugué BPA, 3 : Standards,  
4 : Anti-BPA antiserum, 5 : Chromogène, 6 : Solution Stop, 7 : wash buffer

**- B- Autres équipement et matériels requis**

## Partie pratique

---

- Un spectrophotomètre lecteur de micro-plaques calibré ( $450\pm 10\text{nm}$ ) (TECAN-Sunrise : (Fig28.)
- Agitateur incubateur de plaques ( $37\pm 1^\circ\text{C}$ ) (BMC THERMOSTAR : Fig.29)
- Vortex mélangeur de tubes (Heidolph- Reax top)
- Bécher et éprouvette graduée
- Tubes à essai pour le chromogène
- Des micropipettes de précision variables et calibrées ( $20\ \mu\text{l}$  et  $100\ \mu\text{l}$ ) munies d'embouts jetables
- Bouteille de lavage ou laveur automatique de plaques
- Du papier absorbant
- De l'eau déionisée ou distillée
- Du papier graphique logarithmique ou logiciel de traitement des données (**Graph Pad Prism version 6**)



**Fig. 29 : Agitateur-incubateur de plaques (BMG-THERMOstar)**



**Fig. 30: Vortex mélangeur (Heidolph-Reax top)**

***Principe du dosage immuno-enzymatique par la technique ELISA***

L'ELISA (acronyme de l'Anglais Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ou dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée est une technique courante dans la recherche biologique pour sa sensibilité, spécificité et son faible coût en comparaison à d'autres méthodes. Elle permet à la fois de détecter et de quantifier des protéines (antigènes, anticorps, hormones,...etc.) spécifiques dans un mélange complexe de protéines.

La technique est basée sur la réaction anticorps-antigène et utilise une enzyme couplée à un anticorps ou un antigène qui lorsqu'elle rencontre un substrat chromogène produit un virage de couleur synonyme de la positivité de la réaction et donc de la présence de la molécule recherchée dans l'échantillon (antigène, anticorps, hormone,...etc.).

Cette technique se décline en plusieurs variantes, dans ce qui suit nous nous restreindront à développer le principe de l'ELISA Compétitive variante utilisée pour le dosage du BPA dans les échantillons sanguins de nos participantes.

Le kit ELISA BPA d'IBL est un dispositif de dosage immuno-enzymatique en phase solide basé sur le principe de liaison compétitive.

Les puits de micro-titration sont revêtus d'anticorps de lapin de type IgG qui se lient à des anticorps monoclonaux dirigés contre un site antigénique unique de la molécule de BPA (contenues dans l'Anti-BPA antiserum). Ainsi, Un aliquot de l'échantillon à doser contenant théoriquement des molécules de BPA est tout d'abord incubé dans les puits en présence d'un conjugué enzymatique qui combine une molécule de BPA conjuguée à une enzyme de type peroxydase de Raifort (Horseradish peroxidase) et des anticorps primaires monoclonaux contenus dans l'anti-BPA antiserum. Les molécules de BPA de l'échantillon et celles conjuguées à la peroxydase entrent en compétition pour se lier aux anticorps primaires qui se fixent à leur tour aux anticorps secondaires revêtant les puits de micro-titration.

Après lavage, un substrat chromogène est ajouté afin de révéler la positivité de la réaction en émettant un signal coloré.

La compétition se joue donc entre les antigènes marqués (en quantité connue) et non marqués (en quantité à déterminer) pour leur liaison aux anticorps.

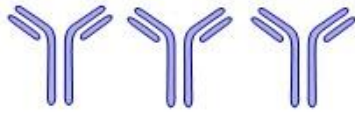
Ainsi, plus les antigènes à doser sont nombreux, plus leur proportion parmi les antigènes retenus par les anticorps est importante, et plus le signal sera faible. Inversement,

si la concentration initiale de l'antigène est faible, le signal sera fort. La **Fig.31** résume le principe du dosage

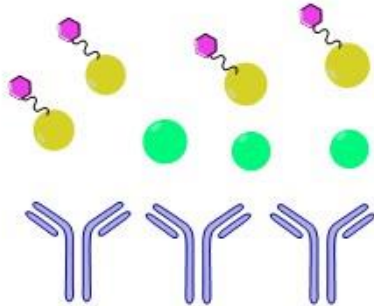
### **a) Procédure du test**

Le protocole du dosage est précisé dans le prospectus fourni par le fabricant du kit (**annexe C**) ; il se présente comme suite :

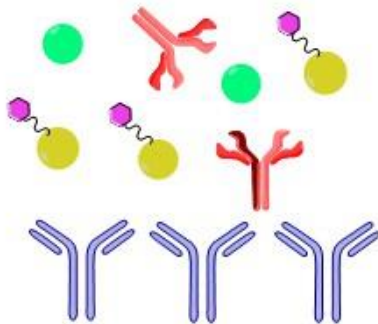
- L'ensemble des réactifs du kit doivent être portés à température ambiante (20 à 25 °C) avant de débiter le test ;
- Disposer le nombre de puits de micro-titration désiré dans le support en veillant à préparer deux barettes (16 puits) pour l'élaboration de la courbe étalon y compris deux puits pour les blancs ;
- Déposer respectivement 20µL des solutions standards de concentrations 0, 0.3, 1, 3 et 10, 30 et 100 ng/mL dans les puits A1-A2, B1-B2, C1-C2, D1-D2, E1-E2, F1-F2 et G1-G2, les puits H1-H2 sont réservés pour les blancs (voir tableau dans **Annexe C**) ;
- Déposer dans les 80 puits restants 20µL de chaque échantillon (de la 3<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> colonne). Chaque échantillon devant être dupliqué ;
- Ajouter 50µL du conjugué puis 50µL de l'antisérum anti-BPA à chaque puits auquel les standards ou bien les échantillons à doser ont été déposés ;
- Sceller la plaque puis procéder à une agitation de 5 min avec un agitateur de plaques. La plaque est par la suite incubée pendant 55 min à température ambiante (entre 20 et 30°C) ;
- Décanter le contenu des puits et les rincer 7 fois avec la solution de lavage préalablement préparé (dilution de 50mL du Wash buffer dans 1950mL d'eau distillée ou desionisée). La sensibilité et la précision du test sont fortement dépendantes de la bonne réalisation des étapes de lavage. Après lavage, tapoter les puits sur du papier absorbant afin d'éliminer les gouttelettes résiduelles (**Fig.32**).



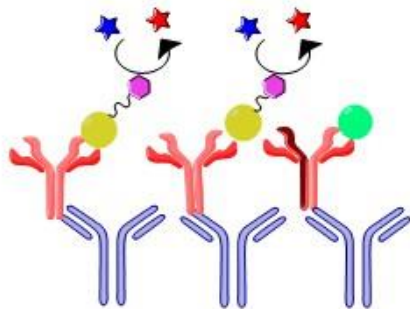
des **anticorps secondaires** de type **IGg** sont adsorbés aux niveaux des puits de microtitration



l'échantillon à doser contenant théoriquement des molécules de BPA est tout d'abord incubé dans les puits en présence d'un congugué enzymatique composé d'une molécule de BPA couplée à une enzyme de type **peroxydase de Raifort (Horseradish peroxidase)**



un **anticorps primaire** est ajouté au mélange, celui-ci est dirigé spécifiquement contre un seul site antigénique de la molécule de **BPA**



La **compétition** se joue donc entre les **antigènes marqués** (en quantité connue) et **non marqués** (en quantité à déterminer) pour leur liaison aux anticorps. Un **substart chromogène** est ajouté il permet de libérer un signal coloré en cas de fixation du conjugué. L'intensité du signal permet de déduire la concentration des molécules BPA dans l'échantillon à doser



Anticorps secondaire



Anticorps primaire monoclonal anti BPA



Molécule de BPA



Molécule de BPA conjugué à une HRP



Réaction du substrat chromogène

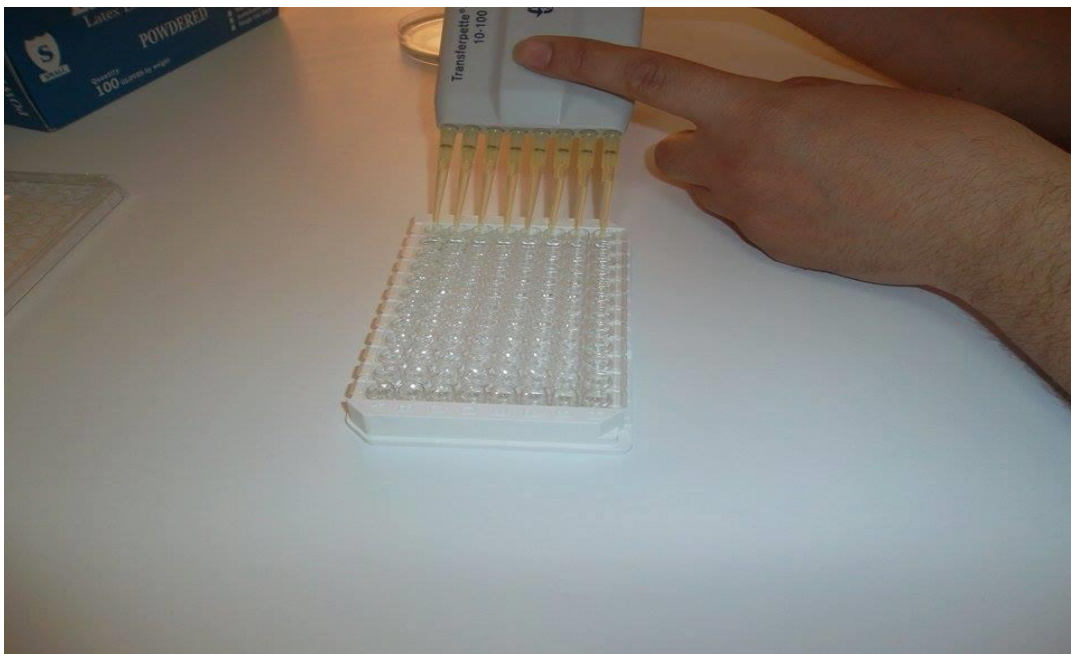
Fig.31 : Principe du dosage du BPA sanguin par le kit ELISA d'IBL (Schéma conçu avec ChemDraw Professional version 15.0)



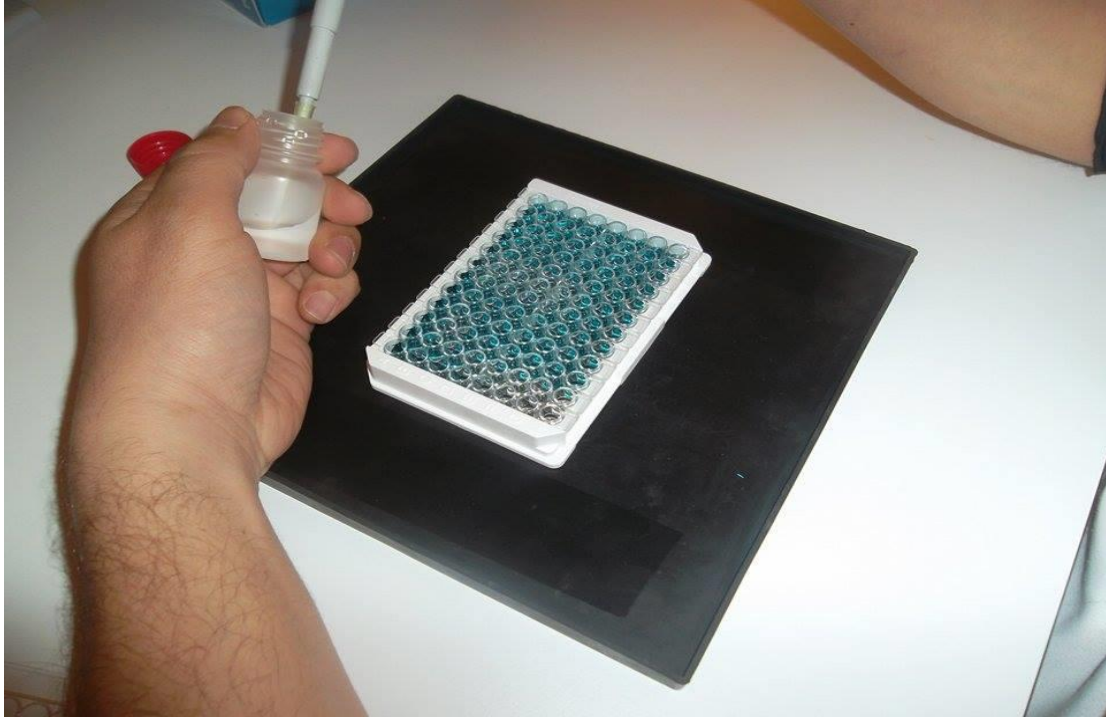
## Partie pratique

---

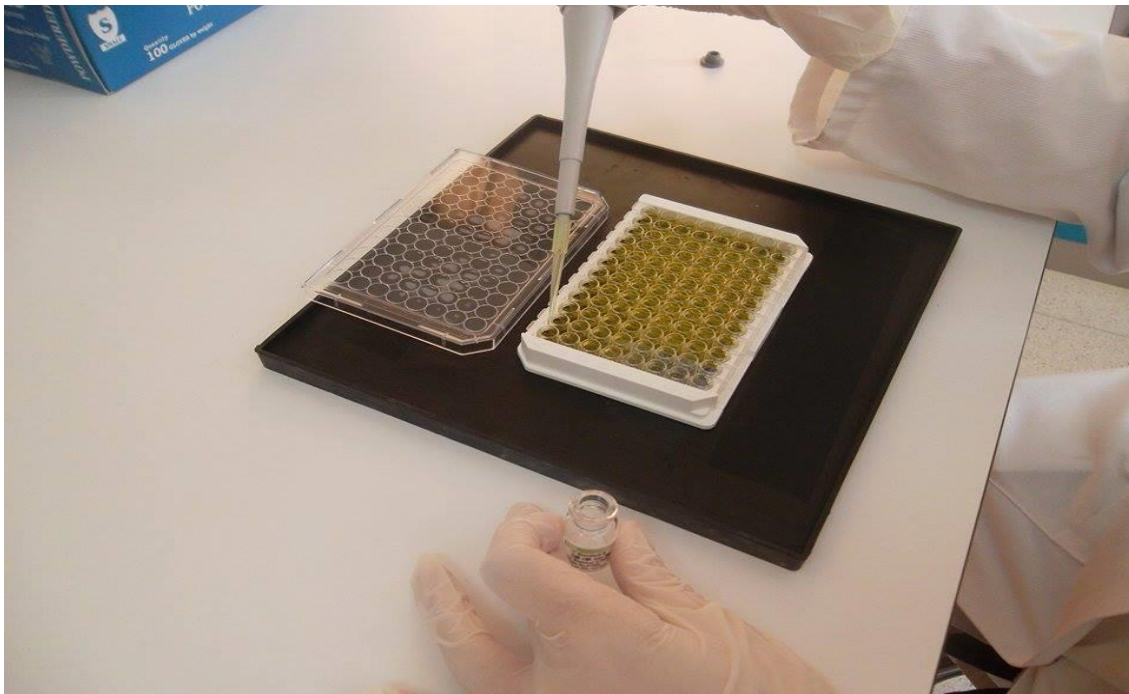
- Ajouter 100  $\mu$ L du substrat chromogène à chaque puits (**Fig.33**) ;
- Incuber la plaque pendant 30 min dans un endroit sombre ou dans un incubateur pour plaques à température ambiante (entre 20 et 30°C);
- Stopper la réaction enzymatique en ajoutant 100 $\mu$ L de solution d'arrêt à chaque puits. La couleur des puits aura tendance à changer du bleu au jaune après l'ajout de la solution Stop (**Fig.34**) ;
- Veiller à bien nettoyer la plaque des impuretés, des gouttelettes résiduelles et des bulles d'air pouvant siéger à l'intérieur des puits et ceci avant de procéder à la lecture de la plaque de micro-titration ;
- Lire la densité optique des puits à  $450\pm 10$ nm à l'aide d'un spectrophotomètre lecteur de micro-plaques dans les 30 minutes qui suivent l'ajout de la solution d'arrêt. Il est même conseillé d'effectuer la lecture directement après l'ajout de la solution d'arrêt afin d'obtenir des résultats optimaux (**Fig.35**).



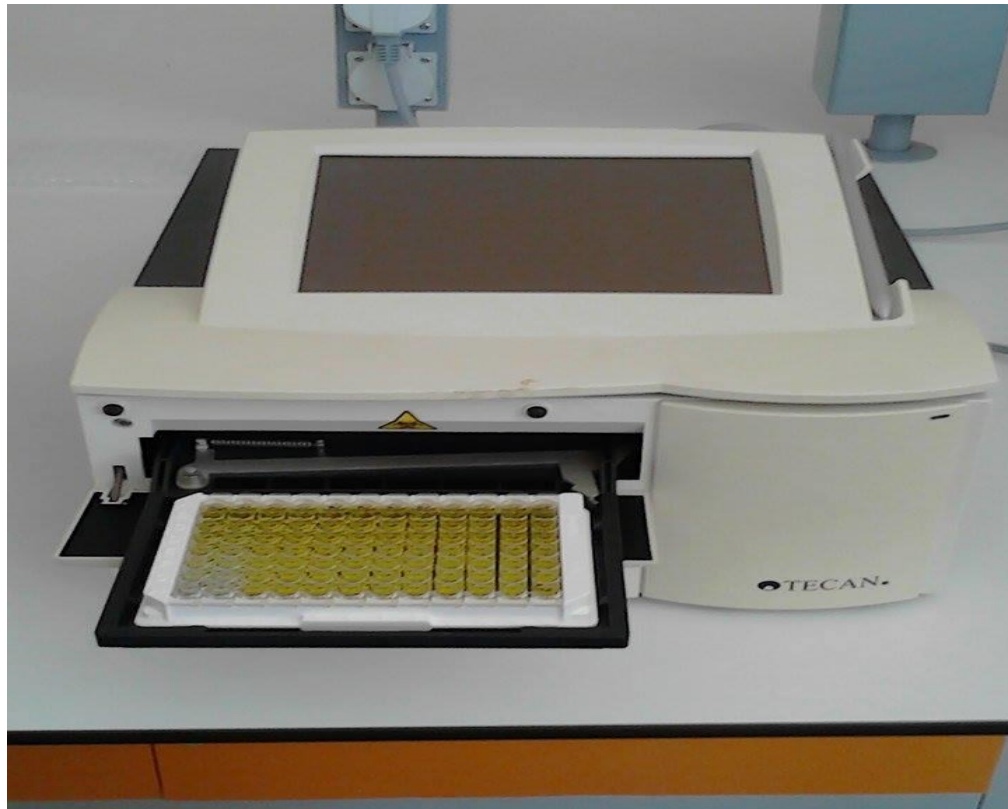
**Fig.32: Lavage de la plaque ELISA de micro-titration**



**Fig.33 : Ajout du substrat chromogène**



**Fig.34 : Ajout de la solution d'arrêt**



**Fig.35 : Lecture de la plaque de micro-titration**

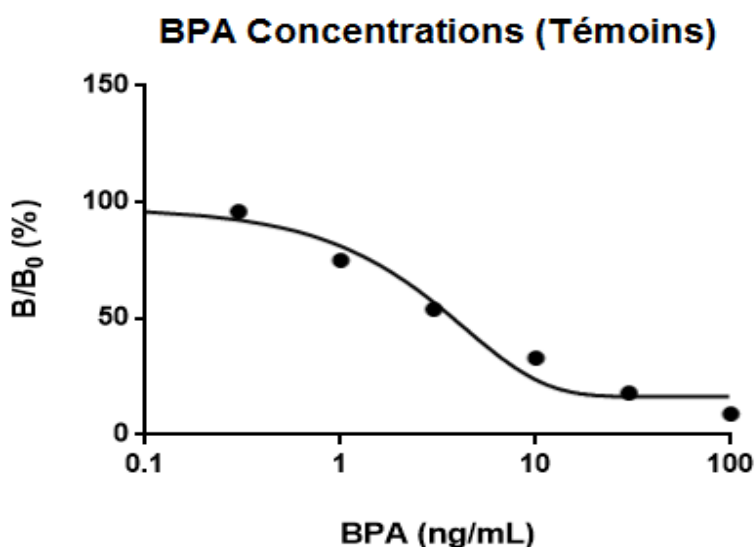
***b) Calcul des concentrations***

- Calculer la moyenne des absorbances ou densité optique (DO) pour les premiers doublets de puits (A1 et A2). La valeur obtenue sera dénommée B<sub>0</sub>

- Pour tous les autres puits (standards et échantillons), calculer le rapport B/B<sub>0</sub> en suivant la formule suivante :

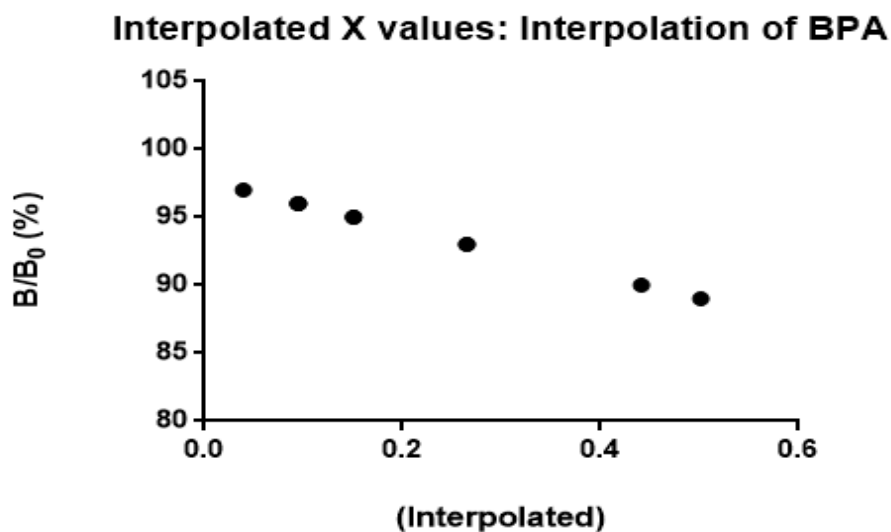
$$B/B_0 (\%) = \frac{\text{Absorbance de chaque puits}}{B_0} \times 100$$

- Après avoir obtenu toutes les valeurs des rapports  $B/B_0$  (%) pour les différents calibrateurs (standards), reporter ces dernières ainsi que les concentrations  $y$  correspondant sur un papier semi-logarithmique ou un logiciel de traitement de données.
- La courbe d'étalonnage obtenue est de type Sigmoïde comme représentée dans la figure suivante :



**Fig.36 : Modèle de courbe obtenue après calcul des résultats du test**

L'ajustement de la courbe de calibration et l'interpolation des valeurs de chaque échantillon ( $B/B_0$ ) a été réalisé par le biais du logiciel **GraphPad Prism version 6.03**. Celle-ci permet de déterminer les concentrations de BPA correspondants à partir de la courbe d'étalonnage. Une fonction logistique à 4 paramètres a été utilisée pour le lissage de la courbe (**Fig.37**).



**Fig.37 : Lissage de la courbe par le biais du logiciel GraphPad Prism version 6.03**

Les valeurs des concentrations de BPA chez les cas et les témoins obtenus après ajustement de la courbe sont présentées en **annexe D**

### ***c) Caractéristiques du test***

Selon le fabricant, la spécificité du test vis-à-vis du BPA sous sa forme libre est de 100%, des réactions croisées avec d'autres formes de bisphénol sont également possible, le test a la capacité de détecter Le BPA-glucoronide avec une spécificité de 85%, le BPA-Na-Sulphate (68%), le bisphénol B (8,5%), le bisphénol F (0,2%) et la 17 $\beta$ -œstradiol ( $\leq 0,02\%$ ).

### ***II.2.2.3.2. Association niveaux sanguins de BPA et sévérité de la pathologie utérine fibromateuse***

Afin d'étudier l'association entre la sévérité de la pathologie utérine myomateuse et les taux de BPA circulants dans le sang de nos sujets nous avons regroupé ces derniers en trois catégories distinctes définies par Han et *al*, (2011) selon la taille et le nombre des tumeurs détectées au moment du diagnostic comme suite :

- **Le groupe 1** : regroupe toutes les femmes souffrant de pathologie myomateuse **atténuée** qui est définie par la présence d'un ou deux fibromes de moins de 3cm de diamètre ;
- **Le groupe 2** : comprend toutes les patientes souffrant de pathologie fibromateuse **modérée** qui présentent de 1 à 2 tumeurs myomateuses dont la taille est comprise entre 3 et 5 cm ;
- **Le groupe 3** : concerne toutes les femmes souffrant de pathologie myomateuse **sévère** qui en d'autre terme présentent une ou plusieurs formations tumorales dont la taille excède les 5 cm.

### II.2.2.4. Analyse statistiques des données

La saisie de l'ensemble des données collectées au cours de l'étude ainsi que leur analyse statistique a été réalisée par le biais du logiciel **IBM SPSS Statistics version 21.0**.

Une première analyse descriptive des données de l'enquête rétrospective a permis de déduire les fréquences de chaque pathologie hormono-dépendante sur une période allant de 2004 à 2014 ainsi que la distribution des patientes selon l'âge au moment où le diagnostic a été posé.

L'analyse descriptive des données de la deuxième enquête (cas-témoin) a porté sur divers paramètres concernant le statut socio-économique des participantes, la présentation clinique de la pathologie, leurs habitudes alimentaires ainsi que leur degré d'exposition au BPA. Les résultats sont présentés pour les deux enquêtes sous forme de proportions (pourcentages) pour les variables qualitatives et exprimés en moyenne  $\pm$  écart type pour les variables quantitatives.

La recherche d'association entre variables catégorielles a été évaluée au moyen du test de Chi-Carré ( $\chi^2$ ). La comparaison des variables continues quant à elle a été entreprise par le biais des tests de Student et de Mann-Withney-Wilcoxon.

Le choix du test adéquat a été conclu sur la base du type de distribution de la variable continue (paramétrique ou non paramétrique) et ceci à la suite de la réalisation de deux autres tests de Shapiro et de Kolgomorov-Smirnov permettant d'évaluer la normalité de distribution de la variable.

L'évaluation de la force d'association des différents facteurs de risque y compris alimentaires en rapport avec le léiomyome utérin et le développement de la pathologie a nécessité tout d'abord la réalisation d'une analyse univariée afin de sélectionner les facteurs les plus susceptibles d'avoir un impact sur le développement du léiomyome utérin au sein de notre population d'étude et de permettre ainsi, la construction d'un modèle statistique multivarié de type régression logistique conditionnelle utilisé dans le cas d'enquêtes de type cas-témoin apparié. Ce type d'analyse nous a permis de calculer des rapports appelés **Odds Ratio** (OR) ou rapports de cotes avec leur intervalle de confiance IC à 95% en utilisant une procédure de sélection dite descendante permettant d'éliminer successivement les variables non significatives liées à la maladie en partant d'un modèle initial comprenant toutes les variables retenues à la suite de la première étape de sélection (analyse univariée) (Bouyer et *al.*, 1993; Camproux, 1999; Sanharawi et Naudet, 2013).

Le seuil de signification statistique ou **P-value** est fixé à la valeur de 0,05.

### III. Résultats

#### III.1. Résultats de l'enquête rétrospective

##### III.1.1. Répartition des pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendant

À l'issue de cette première enquête basée sur les données archivées des patientes admises au niveau de l'EHS de gynécologie-obstétrique de 2004 à 2014, nous avons découvert que près de 2838 patientes souffraient de pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendant tout type confondu.

---

**Tableau 3 : Répartition des fréquences des pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendant Durant une décennie (2004-2014)**

Pathologie	Effectifs (N)	Fréquence (%)
Néoplasie du sein	<b>680</b>	<b>23,96</b>
Nodule du sein ( adénofibrome)	225	7,93
Kyste mammaire	2	0,07
Néoplasie de l'utérus	349	12,30
Fibrome	<b>925</b>	<b>33,59</b>
Hyperplasie endométriale	7	0,25
Polype	32	1,13
Endométriose	4	0,14
Néoplasie de l'ovaire	199	7,01
Kyste ovarien	381	13,42
Néo de la vulve	14	0,50
Kystes de la zone vulvaire	20	0,70
Total	2838	100

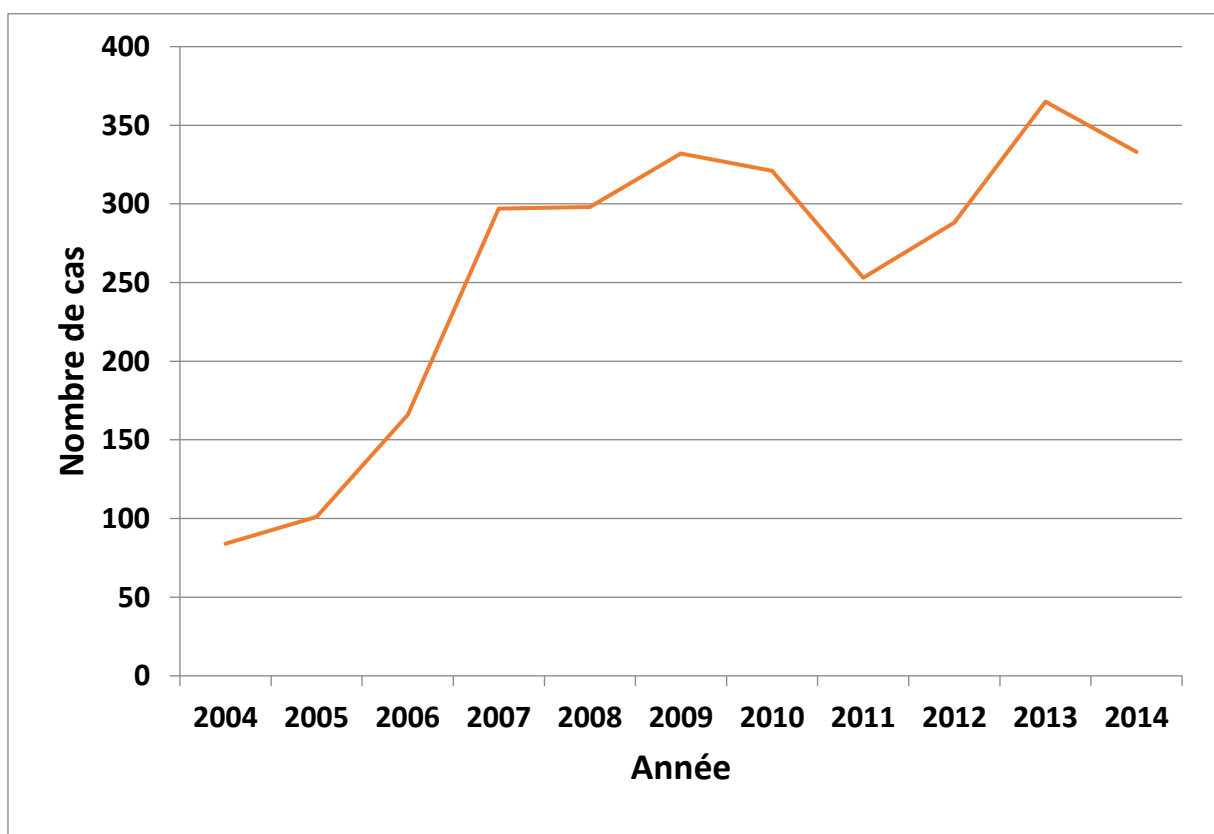
---



La pathologie la plus fréquente reste de loin le leiomyome utérin ou fibrome utérin avec un total de 925 femmes atteintes durant la dernière décennie soit une fréquence de 33,59% suivi du cancer du sein avec un total de 680 patientes ce qui correspond à une fréquence de 23,96% sur l'ensemble des pathologies rapportées (**Tableau 3**).

### III.1.2. Évolution de la fréquence des pathologies hormono-dépendantes de 2004 à 2014

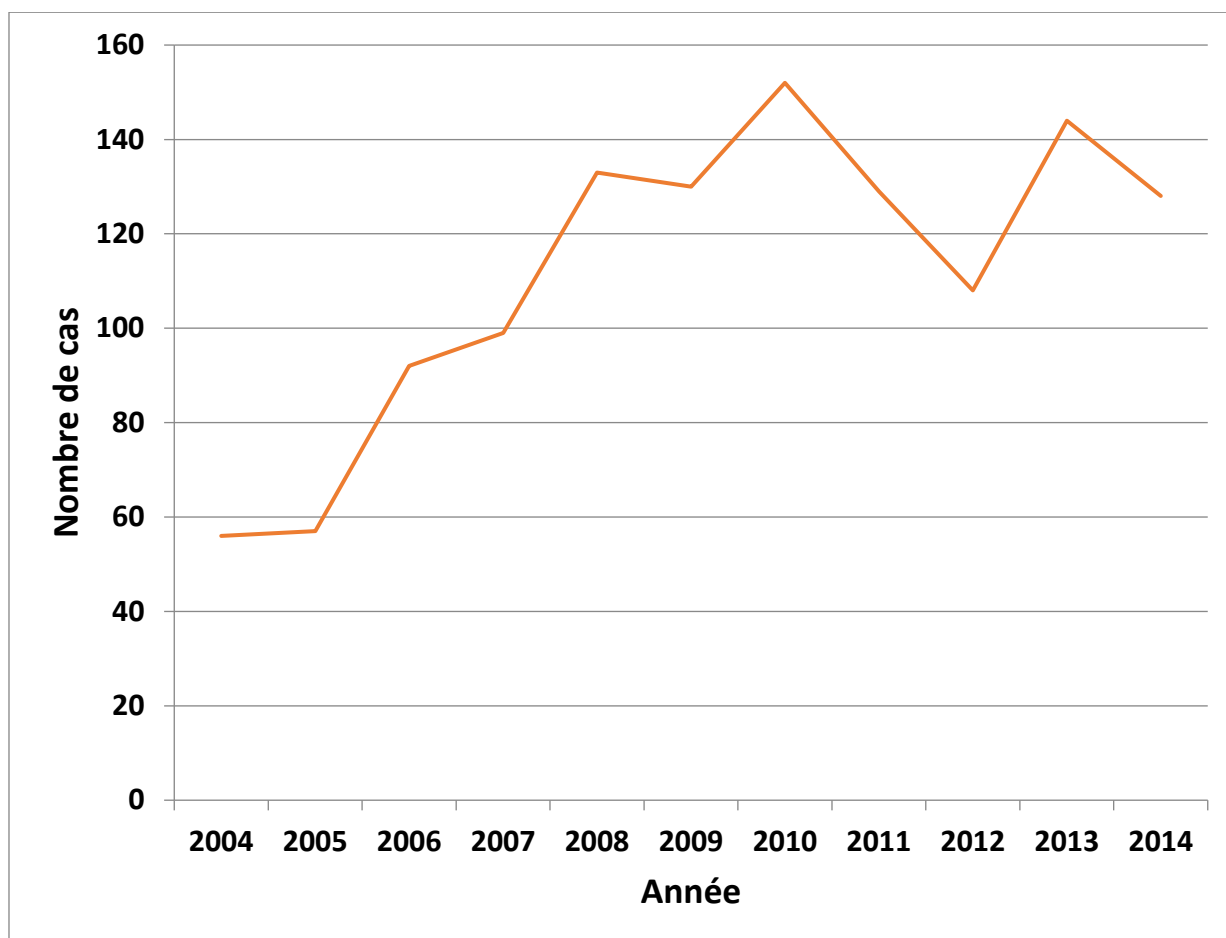
Sur la période allant de 2004 à 2014 nous avons retrouvé une évolution conséquente du nombre de femmes atteintes de pathologies hormono-dépendantes tout type confondu passant de 84 à 333 patientes ce qui représente à peu près le quadruple du nombre initial soit une augmentation de près de 25% (**Fig.38**) Le pic le plus important a été enregistré en 2013 avec 365 patientes.



**Fig. 38: Évolution de la fréquence des pathologies hormono-dépendantes au cours de la dernière décennie (2004-2014)**

### III.1.2.1. Évolution de la fréquence du cancer de l'utérus

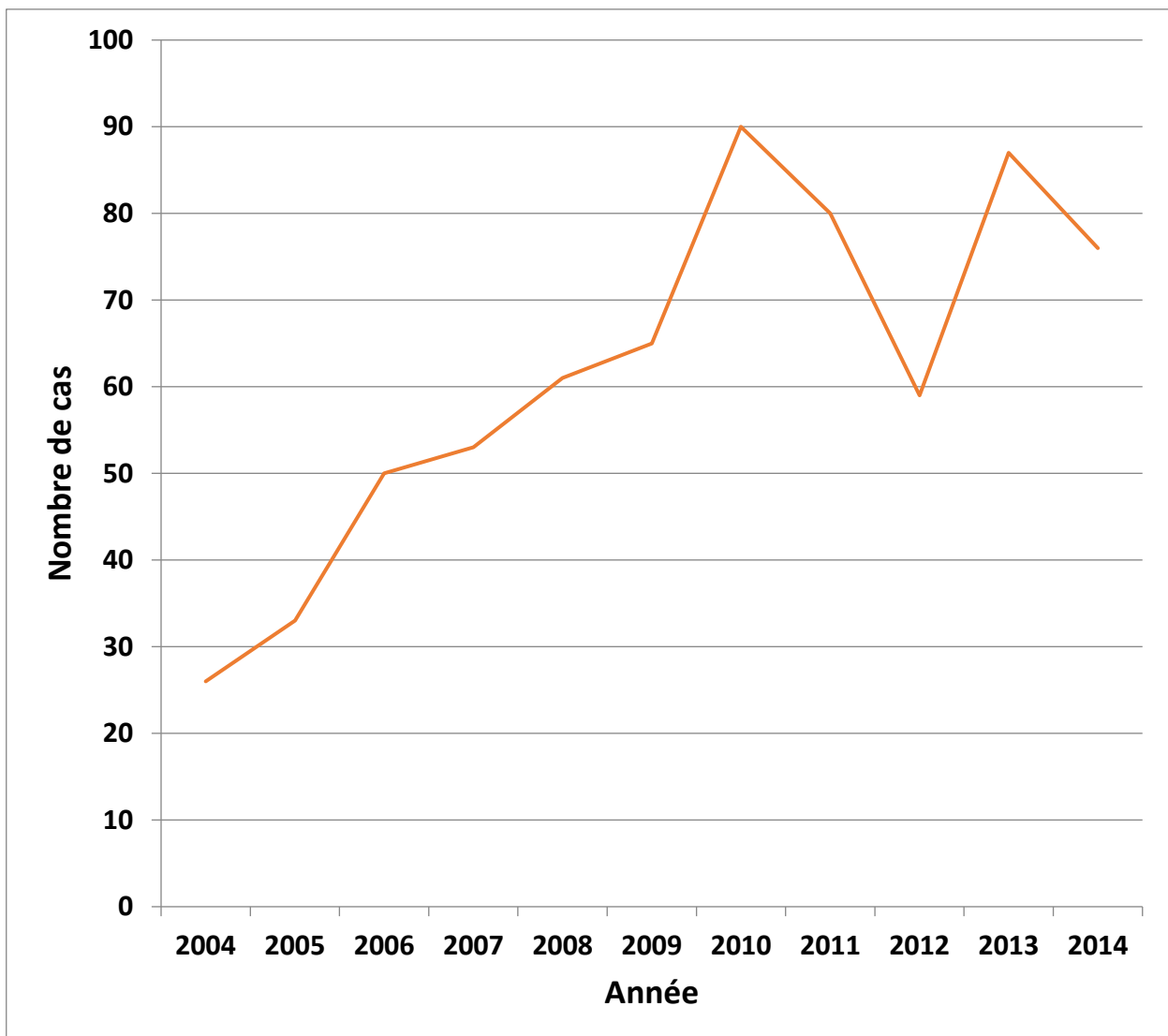
De 2004 à 2014 on observe la même tendance d'évolution de la fréquence du cancer de l'utérus tous types confondus (cancer de l'endomètre et cancer du col). Celle-ci ayant doublé passant de 56 à 128 cas (**Fig.39**).



**Fig. 39 : Évolution de la fréquence du cancer de l'utérus au cours de la dernière décennie (2004-2014)**

### III.1.2.2. Évolution de la fréquence du cancer du sein

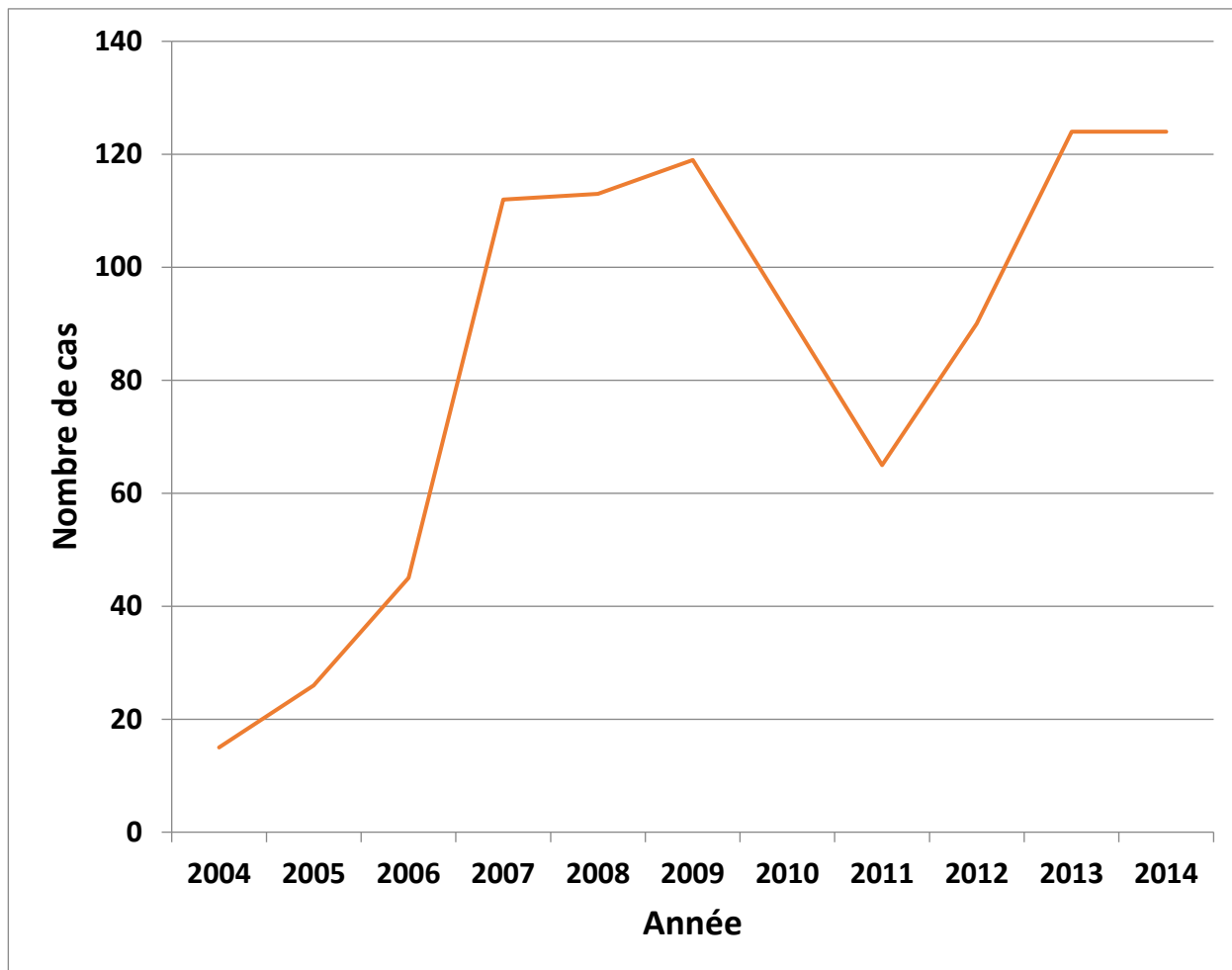
Le cancer du sein reste la forme de cancer la plus meurtrière chez le sexe féminin. Selon notre enquête, en l'espace de 10 ans la fréquence de ce cancer a triplé passant de 26 à 76 cas (Fig.40).



**Fig.40 : Évolution de la fréquence du cancer du sein au cours de la dernière décennie (2004-2014)**

### III.1.2.3. Évolution de la fréquence du fibrome utérin

Le fibrome utérin représente la tumeur gynécologique bénigne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. De 2004 à 2014 Le nombre d'hystérectomies en rapport avec les fibromes utérins et de myomectomie a marqué une ascension fulgurante passant de 15 à 124 cas (Fig.41).

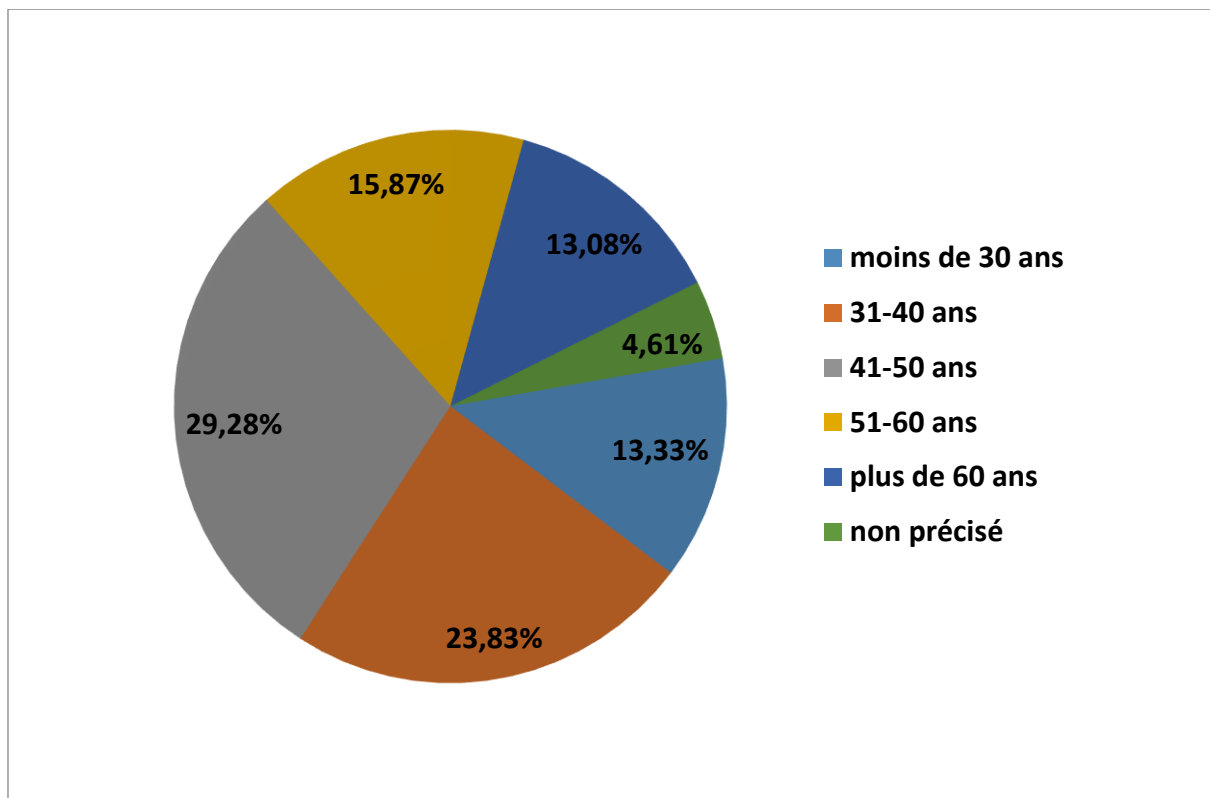


**Fig.41 : Évolution de la fréquence des fibromes utérins au cours de la dernière décennie (2004-2014)**

### III.1.2. Répartition des femmes atteintes de pathologies gynécologiques à caractère hormono-dépendant selon l'âge

#### III.1.2.1. Répartition générale

La **Figure 42** fait état de la distribution selon l'âge de l'ensemble des femmes admises au niveau de l'EHS pour divers troubles gynécologiques à caractère hormono-dépendant durant 10 ans (de 2004 à 2014). Parmi les 2753 cas recensés, nous avons enregistré une prédominance des patientes appartenant à la tranche d'âge des 41-50 ans (29,28%), période de la vie qui est caractérisée par l'entrée des femmes dans la péri-ménopause. Ce genre de pathologies semble moins fréquent avant 30 ans (13,08%) et après 60 ans (13,33%).

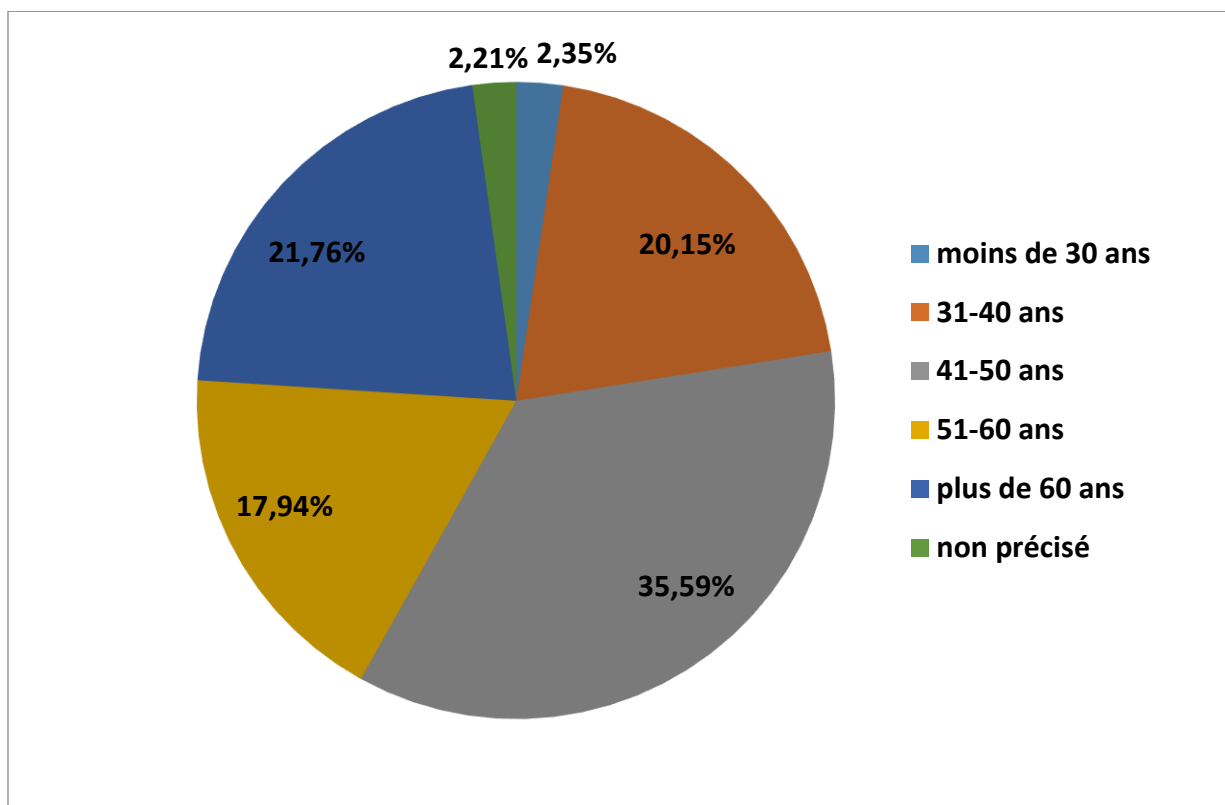


**Fig.42 : Répartition des femmes atteintes de troubles gynécologiques à caractère hormono-dépendant selon l'âge**

Les figures qui suivent représentent la répartition des âges pour les deux pathologies les plus fréquentes : le fibrome utérin pour les (formes bénignes) et le cancer du sein (pour les formes malignes).

### III.1.2.2. Répartition des femmes atteintes de cancer du sein selon l'âge

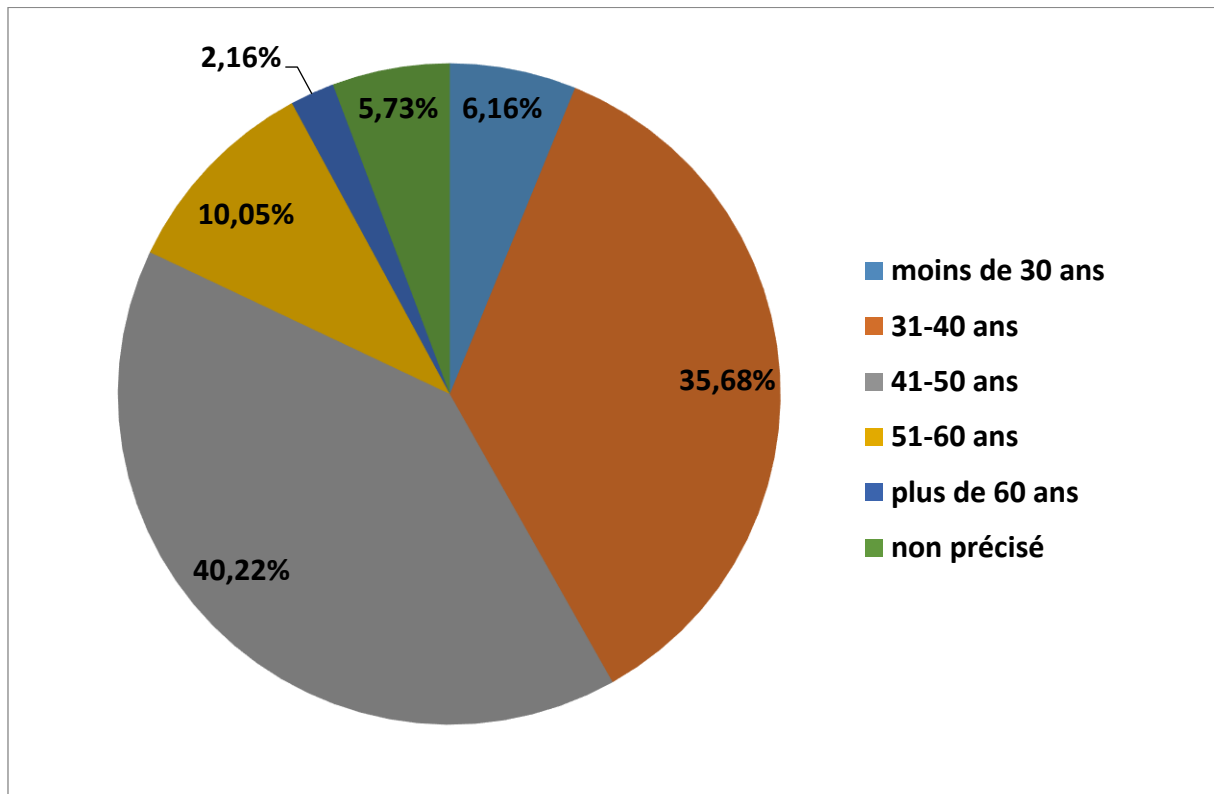
Comme pour la répartition générale, La tranche d'âge la plus dominante dans notre échantillon est celle des femmes âgées entre 41 et 50 ans (soit 35,59%) suivie de la tranche d'âge des 31-40 ans (20,15%). Le cancer du sein est moins fréquent avant l'âge de 30 ans (2,35%) et après la soixantaine (2,21%) (**Fig.43**).



**Fig.43 : Répartition selon l'âge des patientes atteintes de cancer du sein durant 10 ans (2004-2014)**

### III.1.2.3. Répartition des femmes atteintes de léiomyome utérin du sein selon l'âge

Selon les résultats de notre enquête la présence de fibromes est résolument importante chez les femmes appartenant à la tranche d'âge des 41-50 ans (40,22%) suivie de la tranche des 31-40 ans (35,68%). Similairement aux autres pathologies à caractère hormonale, le léiomyome utérin est moins fréquent avant 30 ans (6,16%) et après 60 ans (2,16%) (Fig.44).



**Fig.44 : Répartition selon l'âge des patientes opérées pour fibrome utérin durant une décennie (2004-2014)**

À l'issue de notre première enquête nous avons constaté que le léiomyome utérin était la pathologie la plus fréquente parmi les divers troubles à caractère hormonal recensés.

Malgré son caractère bénin, cette pathologie est tellement fréquente, coûteuse et invalidante sur le plan sanitaire pour les femmes qui en sont atteintes qu'il était essentiel pour nous d'en rechercher les causes possibles.

### III.2. Résultats de l'enquête cas- témoin

#### III.2.1. Données sociodémographiques

##### III.2.1.1. Répartition selon l'âge

###### - Population générale

De la période allant d'Octobre 2014 à Juillet 2016, nous avons recruté un total de 286 femmes âgées entre 25 et 52 ans réparties en deux groupes ; cas et témoin avec un nombre similaire de patientes (N=143) pour chaque groupe. Les deux groupes ont été appariés selon l'âge.

L'âge moyen de l'ensemble des participantes était de 39,2±4,7 ans. L'âge médian se situait aux alentours de 40 ans.

---

**Tableau 4 : Répartition des patientes de l'enquête cas-témoin selon l'âge**

Age (Années)	Population globale (N=286)	Groupe Témoin (N=143)	Groupe Fibrome (N=143)
<b>Moyenne ± écart type</b>	39,2±4,7	38,9±4,2	39,4±5,1
<b>Médiane</b>	40	40	39
<b>Tranches d'âge</b>	N (%)	N (%)	N (%)
≤ 30 ans	12 (4,2)	6 (4,2)	6 (4,2)
31- 40 ans	150 (52,4)	79 (55,2)	71 (49,7)
41-50 ans	121 (42,3)	57 (39,9)	64 (44,8)
> 50 ans	3 (1,0)	1 (0,7)	2 (1,4)

N : Effectif, (%) : fréquence

En analysant le tableau on remarque bien que les femmes les plus touchées par cette pathologie sont préférentiellement âgées entre 31 et 50 ans avec une prédominance de la tranche des 31- 40 ans (52,4%).



Chez le groupe cas, la moyenne d'âge des participantes atteintes de tumeurs fibromateuses est de 39,4± 5,1 ans. La médiane a été estimée aux alentours de 39 ans.

Chez le groupe témoin, La moyenne d'âge a été estimée à 38,9 ± 4,2 ans et la médiane à 40 ans.

### III.2.1.2. Répartition selon la provenance

#### - Selon la ville de résidence

Le tableau suivant présente la répartition des participantes à l'étude selon leur ville de résidence.

**Tableau 5 : Répartition des participantes selon leur ville de résidence**

Région de résidence	Population globale (N= 286)	Groupe témoin (N= 143)	Groupe fibrome (N= 143)
	N (%)	N(%)	N(%)
<b>Sidi-Bel Abbès</b>	<b>237(82,9)</b>	<b>123(86,0)</b>	<b>114(79,7)</b>
Oran	3(1,0)	0(0)	3(2,1)
Tlemcen	2(0,7)	1(0,7)	1(0,7)
Mascara	6(2,1)	2(1,4)	4(2,8)
Saïda	6(2,1)	3(2,1)	3(2,1)
Mostaganem	1(0,3)	0(0)	1(0,7)
Tiaret	3(1)	0(0)	3(2,1)
Annaba	1(0,3)	0(0)	1(0,7)
Skikda	1(0,3)	0(0)	1(0,7)
Aïn Témouchent	3(1)	1(0,7)	2(1,4)
Nâama	1(0,3)	0(0)	1(0,7)
Non précisé	22(7,7)	13(9,1)	9(6,3)

N : Effectif, (%) : fréquence

Une majorité des participantes à l'étude résidaient dans la région de Sidi- Bel Abbès (82,9%) pour la population globale, (86%) pour le groupe témoin et (79,7%) pour le groupe fibrome. Les autres régions représentées sont Oran, Tlemcen, Ain Témouchent, Mascara, Saida, Mostaganem, Tiaret, Nâama, Annaba et Skikda.

### - Selon la zone de résidence

L'analyse des données récoltées a montrée que près de 52,8% de l'ensemble des participantes à l'étude vivait en zone citadine. La proportion des cas vivant en zone urbanisée (55,2%) étant légèrement plus importante que celle des témoins (50,3%) (**Tableau 6**).

---

**Tableau 6 : Distribution de la population d'étude selon la zone de résidence**

<b>Zone de résidence</b>	<b>Population Totale (N=286)</b>	<b>Groupe témoin (N=143)</b>	<b>Groupe fibrome (N=143)</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>
<b>Zone urbaine</b>	<b>151(52,8)</b>	<b>72 (50,3)</b>	<b>79 (55,2)</b>
<b>Zone rurale</b>	113 (39,5)	58 (40,6)	55 (38,5)
<b>Non-précisé</b>	22 (7,7)	13 (9,1)	9 (6,3)

**N : Effectif, (%) : fréquence**

### III.2.1.3. Répartition selon le statut marital

81,1% des sujets participants à l'étude étaient mariés contre 13,3% qui se déclaraient célibataires, ces derniers appartenaient exclusivement au groupe des femmes atteinte de tumeurs fibromateuses et représentaient 26,6 % des participantes de ce groupe, celui-ci comprenant également plus de femmes divorcées (7,7%) et de veuves (2,8%) que le groupe des témoins. Le **tableau 7** décrit la répartition de notre population d'étude en se référant au statut marital des participantes :

**Tableau 7 : Distribution de la population d'étude selon le statut marital**

Statut marital	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)
	N (%)	N(%)	N(%)
Célibataire	38(13,3)	0	38 (26,6)
Mariée	232 (81,1)	142 (99,3)	90 (62,9)
Divorcée	12 (4,2)	1 (0,7)	11 (7,7)
Veuve	4(1,4)	0	4(2,8)

N : Effectif, (%) : fréquence

### III.2.1.4. Répartition selon la situation professionnelle

La majorité de nos sujets étaient des femmes au foyer n'exerçant aucune activité professionnelle (85%). La proportion de femmes sans emploi était plus importante dans le groupe témoin (88,8%) que chez le groupe des femmes souffrant de myomes utérins (81,1%). Le **tableau 8** donne plus de précisions quant à la distribution des sujets des deux groupes selon la situation professionnelle.

### III.2.1.5. Répartition selon le niveau d'instruction

La répartition de l'ensemble des sujets de l'étude en fonction du niveau d'instruction est présentée dans le **tableau 9**. La majorité de nos sujets avaient un niveau d'instruction secondaire (33,5%) plus important chez les témoins (40,4%) que chez les cas (26,6%) ( $p < 0,05$ ). Le taux d'analphabétisme était similaire chez les deux groupes aux alentours de 8%. Les femmes ayant un niveau d'instruction élevée ne représentaient quant à elle que 10,2% avec une prédominance chez le groupe témoin (10,6%) par rapport au groupe cas (9,8%).

**Tableau 8 : Distribution de la population d'étude selon la situation professionnelle**

Statut marital	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)
	N (%)	N(%)	N(%)
<b>Sans emploi</b>	<b>243(85,0)</b>	<b>127(88,8)</b>	<b>116 (81,1)</b>
<b>Fonctionnaire</b>	32 (11,2)	13 (9,1)	19 (13,3)
<b>Fonction libérale</b>	10 (3,5)	3 (2,1)	7 (4,9)
<b>Retraîtée</b>	1(0,3)	0	1(0,7)

N : Effectif, (%) : fréquence

Tableau 9 : Répartition de la population d'étude en fonction du niveau d'instruction

Niveau	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)
	N (%)	N(%)	N(%)
<b>analphabète</b>	24(8,5)	12 (8,5)	12 (8,4)
<b>Primaire</b>	69 (24,3)	29 (20,6)	<b>40 (28,0)</b>
<b>Moyen</b>	61 (21,5)	28 (19,9)	33 (23,1)
<b>Secondaire</b>	<b>95(33,5)</b>	<b>57(40,4)</b>	38(26,6)
<b>Universitaire</b>	29(10,2)	15(10,6)	14(9,8)
<b>Non-précisé</b>	6(2,1)	0	6(4,2)

N : Effectif, (%) : fréquence

### III.2.2. Données gynéco-obstétriques

#### III.2.2.1. Parité

Les résultats relatifs à la parité montrent que la majorité de nos participantes sont multipares (31,8%). Cependant il faudra souligner que la multiparité était plus fréquente chez les témoins que chez les cas (53,1% et 10,5% respectivement). Ces derniers présentaient à contrario une forte proportion de femmes nullipares (57,3%). Cette différence entre les deux groupes semble hautement significative ( $p < 0,001$ )

Le **tableau 10** présente la répartition des sujets de l'étude en fonction de la parité

Tableau 10 : Répartition des participantes à l'étude en fonction de la parité

Parité	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	P-Value
	N (%)	N(%)	N(%)	
<b>Nullipare</b>	84(29,4)	2 (1,4)	<b>82 (57,3)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Primipare</b>	34 (11,9)	9 (6,3)	25 (17,5)	
<b>Paucipare</b>	77 (26,9)	56 (39,2)	21 (14,7)	
<b>Multipare</b>	<b>91(31,8)</b>	<b>76(53,1)</b>	15(10,5)	

N : Effectif, (%) : fréquence

Nullipare : femme n'ayant eu aucun accouchement

Primipare : femme ayant eu un accouchement

Paucipare : femme ayant eu entre 2 et 3 accouchements

Multipare : femme ayant eu 4 accouchement et plus

### III.2.2.2. Gestité

Le tableau qui suit illustre la répartition des femmes participant à notre enquête en fonction du nombre de grossesses à terme ou gestité. Ainsi les mêmes résultats rapportés pour la parité ont été observés avec une prédominance de la multigestité chez les témoins en comparaison avec les cas (66,4% et 14% respectivement).

En contre partie, la nulligestité est plus fréquente chez les femmes atteintes de tumeurs fibromateuses (49%). Cette différence semble également hautement significative ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 11: Répartition des participantes à l'étude en fonction de la gestité**

Garité	Population	Groupe témoin	Groupe fibrome	<i>P-Value</i>
	Totale (N=286)	(N=143)	(N=143)	
	N (%)	N(%)	N(%)	
<b>Nulligeste</b>	70(24,5)	0	<b>70 (49,0)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Primigeste</b>	38 (13,3)	9 (6,3)	29 (20,3)	
<b>Paucigeste</b>	63 (22,0)	39 (27,3)	24 (16,8)	
<b>Multigeste</b>	<b>115(40,2)</b>	<b>95(66,4)</b>	20(14,0)	

**N : Effectif, (%) : fréquence**

**Nulligeste : femme n'ayant eu aucune grossesse**

**Primigeste : femme ayant eu une grossesse**

**Paucigeste : femme ayant eu entre 2 et 3 grossesses**

**Multigeste: femme ayant eu 4 grossesses et plus**

### III.2.2.3. Fausses couches spontanées (FCS)

Au moment de l'étude Une grande majorité de nos participantes n'ont connu aucun épisode de fausses couches spontanées (72% pour la population globale, 65,7% pour les témoins et 78,3% pour les cas). Il faut noter également que Les femmes appartenant au groupe témoins avaient connu plus d'épisodes d'avortements que celles du groupe fibrome, cette différence étant même significative ( $p < 0,05$ ) (**Tableau 12**).

### III.2.2.4. Grossesse arrêtée

La majorité des femmes interrogées pour l'étude n'ont eu aucun épisode de grossesse arrêtée ce qui correspond à 97,9% pour la population globale, 97,2% pour les témoins et 98,6% pour les cas. A (**Tableau 13**).

Tableau 12 : Répartition des participantes à l'étude en fonction du nombre de FCS

Nombre de FCS	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	<i>P-Value</i>
	N (%)	N(%)	N(%)	
<b>Aucune</b>	<b>206(72,0)</b>	<b>94(65,7)</b>	<b>112 (78,3)</b>	<b>0,04</b>
<b>1</b>	53 (18,5)	29 (20,3)	24 (16,8)	
<b>2</b>	19 (6,6)	14 (9,8)	5 (3,5)	
<b>3 et plus</b>	8(2,8)	6(4,2)	2(1,4)	

N : Effectif, (%) : fréquence

### III.2.2.5. Mort-in utéro (MIU)

Les mêmes résultats ont été notés pour le nombre de cas de MIU rapportés par les participantes de notre étude.

Tableau 13 : Répartition des participantes en fonction du nombre de grossesses arrêtées

Nombre de grossesse arrêtée	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	<i>P-Value</i>
	N (%)	N(%)	N(%)	
<b>Aucune</b>	<b>280(97,9)</b>	<b>139(97,2)</b>	<b>141 (98,6)</b>	<b>0,34</b>
<b>1</b>	6 (2,1)	4 (2,8)	2 (1,4)	

N : Effectif, (%) : fréquence



Tableau 14 : Répartition des participantes en fonction du nombre de MIU

Nombre de FCS	Population	Groupe témoin	Groupe fibrome	<i>P-Value</i>
	Totale (N=286)	(N=143)	(N=143)	
	N (%)	N(%)	N(%)	<b>0,09</b>
<b>Aucune</b>	<b>277(96,9)</b>	<b>136(95,1)</b>	<b>141 (98,6)</b>	
<b>1</b>	9 (3,1)	7(4,9)	2 (1,4)	

N : Effectif, (%) : fréquence

### III.2.2.6. Caractéristiques du cycle menstruel

#### - Régularité du cycle menstruel

À la suite de l'analyse statistique des données relatives à la régularité du cycle menstruel chez les sujets de notre enquête, nous avons noté une différence hautement significative ( $p < 0,001$ ) entre les deux groupes de l'étude chez lesquels on remarque une plus grande proportion de femmes souffrant d'irrégularité menstruelle chez le groupe fibrome (33,6%) en comparaison avec le groupe témoin pour lequel les femmes présentaient majoritairement des cycles réguliers (99,6% pour les témoins contre 66,4% pour les cas).

Tableau 15 : Répartition des répondantes selon la régularité du cycle menstruel

Caractéristique du cycle menstruel	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	P-Value
	N (%)	N(%)	N(%)	
régulier	226(79,0)	131(91,6)	95 (66,4)	0,0001
irrégulier	60 (21,0)	12(8,4)	48 (33,6)	

N : Effectif, (%) : fréquence

#### - *Symptômes du syndrome prémenstruel*

Le syndrome prémenstruel (SPM) est une condition survenant habituellement de 2 à 7 jours avant les règles même plus (jusqu'à 14 jours) et prenant fin avec l'arrivée de celles-ci ou dans les quelques jours qui les suivent, il est caractérisée par la survenue d'un ensemble de symptômes comprenant un gonflement et une tension au niveau des seins (mastodynies), un gonflement du bas ventre (ballonnement), une irritabilité, une rétention hydrique (œdème)...etc.

En ce qui concerne notre enquête, nous avons constaté que les patientes atteintes de tumeurs fibromateuses étaient plus enclin de présenter des symptômes liés au syndrome prémenstruel tels que des mastodynies (75,5% contre 67,8% chez les témoins), des ballonnements (72,0% contre 79,7% chez le groupe témoin), et une irritabilité (72,0% contre 66,4% chez les témoins).

Les œdèmes cycliques étaient retrouvés chez près de 17,5% des femmes atteintes de myomes utérins se plaignaient d'œdèmes cycliques contre seulement 4,9% des témoins ( $p=0,001$ ).

**Tableau 16 : Répartition des participantes en fonction de la symptomatologie liée au SPM**

Symptomatologie	Population Totale (N=286) N (%)	Groupe témoin (N=143) N(%)	Groupe fibrome (N=143) N(%)	P-Value
Mastodynie	154(53,8)	46 (32,2)	<b>108 (75,5)</b>	<b>0,0001</b>
Ballonnement	132 (46,2)	29 (20,3)	<b>103 (72,0)</b>	<b>0,0001</b>
Irritabilité	151 (52,8)	48 (33,6)	<b>103 (72,0)</b>	<b>0,001</b>
Œdème cyclique	32(11,2)	7(4,9)	<b>25(17,5)</b>	

N : Effectif, (%) : fréquence

SPM : Syndrome prémenstruel

### - *Abondance des menstruations*

Sur les 143 femmes atteintes de fibromes utérins 48,3% se plaignaient de règles abondantes contre seulement 10,5% des témoins. Cette différence semble de plus hautement significative ( $p < 0,001$ )

### - *Présence de caillots sanguins*

Sur l'ensemble des patientes souffrant de tumeurs fibromateuses près de 68,5% retrouvaient des caillots sanguin dans leur flux menstruel contre seulement 4,9% des témoins. La différence notée entre les deux groupes est hautement significative ( $p < 0,001$ ).

### - *Dysménorrhées*

Les douleurs cycliques étaient plus fréquentes chez les patientes atteintes de leiomyomes utérins en comparaison avec les femmes qui n'en souffre pas (59,4% contre 15,4%). La différence notée étant de plus hautement significative ( $p < 0,001$ ).

---

**Tableau 17: Répartition des répondantes en fonction de l'abondance des menstruations**

	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	P-Value
	N (%)	N(%)	N(%)	
<b>Abondance</b>	84(29,4)	<b>15(10,5)</b>	<b>69 (48,3)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Caillots sanguins</b>	105(36,7)	<b>7(4,9)</b>	<b>98 (68,5)</b>	<b>0,0001</b>
<b>Dysménorrhées</b>	107(37,4)	<b>22(15,4)</b>	<b>85 (59,4)</b>	<b>0,0001</b>

**N : Effectif, (%) : fréquence**

### **-Durée des menstruations**

Une différence hautement significative ( $p < 0,001$ ) a été notée dans la durée moyenne de persistance des menstruations entre les deux groupes expérimentaux. Ainsi nous avons constaté un allongement de cette durée estimé à  $(6,12 \pm 1,67)$  jours chez les femmes atteintes de fibromes en comparaisons avec les témoins qui présentaient une durée moyenne de  $(5,25 \pm 0,88)$  jours.

**Tableau 18 : Comparaison de la durée des menstruations chez les participantes à l'enquête**

Durée des menstruations (jours)	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	P-Value
Moyenne±DS	5,69±1,40	<b>5,25±0,88</b>	<b>6,12±1,67</b>	<b>0,0001</b>
Min	3	3	3	
Max	12	<b>8</b>	<b>12</b>	

DS : Deviation Standard, Min : Minimum, Max : Maximum

### **II. 2.2. 7. Âge de survenue de la ménarche**

Aucune différence significative ne fut notée entre les deux groupes expérimentaux concernant l'âge moyen de survenue des premières règles ( $p > 0,05$ ).

Tableau 19: Âge moyen de survenue des premières règles

Age de la ménarche	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	P-Value
Moyenne±DS	13,30±1,45	13,29±1,36	13,31±1,54	0,085
Min	9	9	9	
Max	19	19	19	

DS : Deviation Standard, Min : Minimum, Max : Maximum

### II. 2.2. 8. Prise de contraceptifs hormonaux

L'analyse statistique des données de notre échantillon a révélée une plus forte proportion de femmes prenant des contraceptifs hormonaux chez le groupe témoin que chez le groupe cas (79,7% contre 39,2% respectivement) (**tableau 20**).

La durée de prise de ce type de contraceptifs semble également différer fortement entre les deux groupes expérimentaux ( $p < 0,001$ ) avec une utilisation plus prolongée enregistrée chez les témoins en comparaison avec les femmes atteintes de léiomyomes utérins (**Tableau 20**).

**Tableau 20 : Durée moyenne de prise de contraceptifs hormonaux chez les participantes**

	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	<i>P-Value</i>
Prise de CO	170(59,4)	<b>114(79,7)</b>	<b>56 (39,2)</b>	<b>0,0001</b>
Durée (mois) Moyenne±DS	45,52±66,47	67,18±68,12	22,70±56,45	<b>0,0001</b>
Min (mois)	0	0	0	
Max (mois)	300	300	276	
Non précisé	15	04	11	

DS : Deviation Standard, CO : Contraceptifs Oraux, Min : Minimum, Max : Maximum

### III.2.3. Données cliniques

#### III.2.3.1. Circonstances de découverte de la pathologie utérine myomateuse

La Figure 64 présente les différents motifs de consultations menant à la découverte de la maladie utérine fibromyomateuse :

##### - *Saignements*

Parmi les différentes circonstances de découverte, Les saignements utérins constituent le motif de consultation le plus fréquent chez les patientes atteintes de tumeurs myomateuses (42% de l'ensemble des cas). En ce qui concerne les différents types de saignements retrouvés chez ces patientes, c'est les ménométrorragies qui semblent être les plus fréquentes (20%). Toutefois, nous avons également constaté qu'une grande majorité de nos patientes ne présentaient pas de saignements au moment de la découverte de cette pathologie (58%).

##### - *Douleurs pelviennes*

Sur les 143 patientes interrogées 35,7% présentaient des douleurs abdominales au moment de la découverte de la pathologie myomateuse utérine.

### - *Pesanteur pelvienne*

Seuls 8,4% des patientes interrogées se plaignaient de pesanteurs pelviennes au moment du diagnostic.

### - *Leucorrhées*

Seuls 2,1% de l'ensemble des patientes interrogées se plaignaient de leucorrhées au moment du diagnostic.

### - *Découverte fortuite*

Près de 35% des patientes interrogées avaient des fibromes asymptomatiques et avaient découvert leur maladie en allant consulter pour une autre cause n'étant pas forcément en rapport avec la présence de tumeurs myomateuses. Le plus souvent c'est le bilan d'infertilité qui révèle ce genre pathologie.

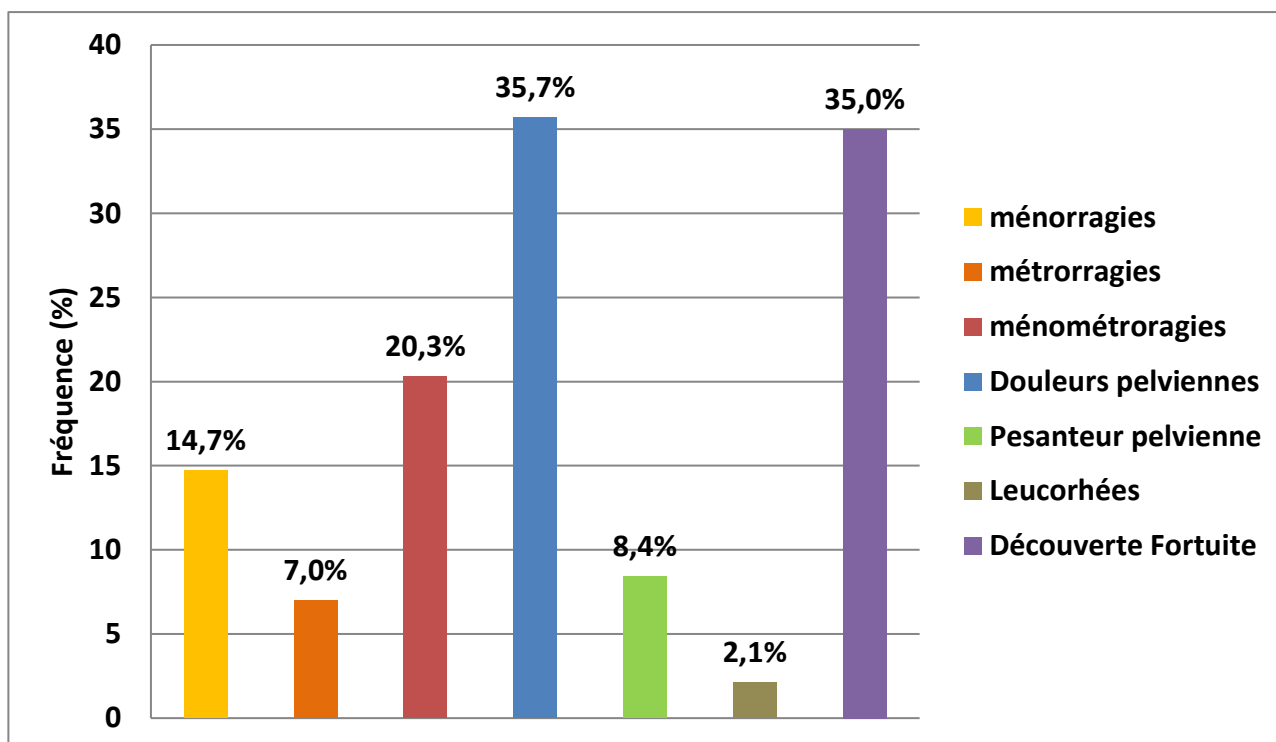
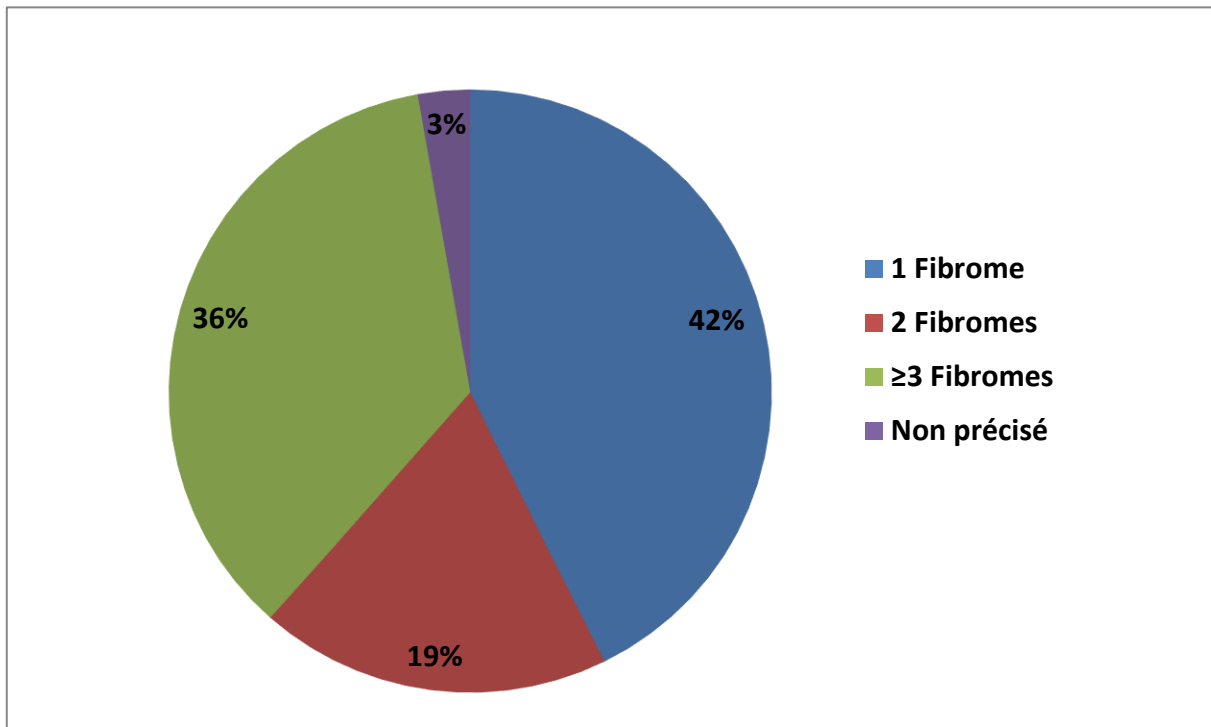


Fig.45 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte



### III.2.3.2. Nombre de fibromes

Selon les dossiers consultés, 42,7% des femmes hospitalisées au cours de l'enquête présentaient un seul fibrome, 18,9% deux fibromes et 35,7% un utérus polymyomateux (plus de 3 formations tumorales) (**Fig.46**)



**Fig.46 : Répartition des cas selon le nombre de fibromes retrouvés au moment du diagnostic**

### III.2.3.3. taille des fibromes

La taille moyenne des tumeurs fibromateuses retrouvées au moment de l'exploration par échographie pelvienne a été estimée à  $5,85 \pm 2,66$  Cm avec des extrêmes de 2 et 15 Cm (**tableau 21**).

### III.2.3.4. Localisation des fibromes

**Tableau 21 : Taille moyenne des tumeurs utérines  
fibromateuses chez les participantes**

Taille (Cm)	Groupe fibrome (N=143)
Moyenne±DS	5,85±2,66
Min	2,00
Max	15,00
Non précisé (N)	13

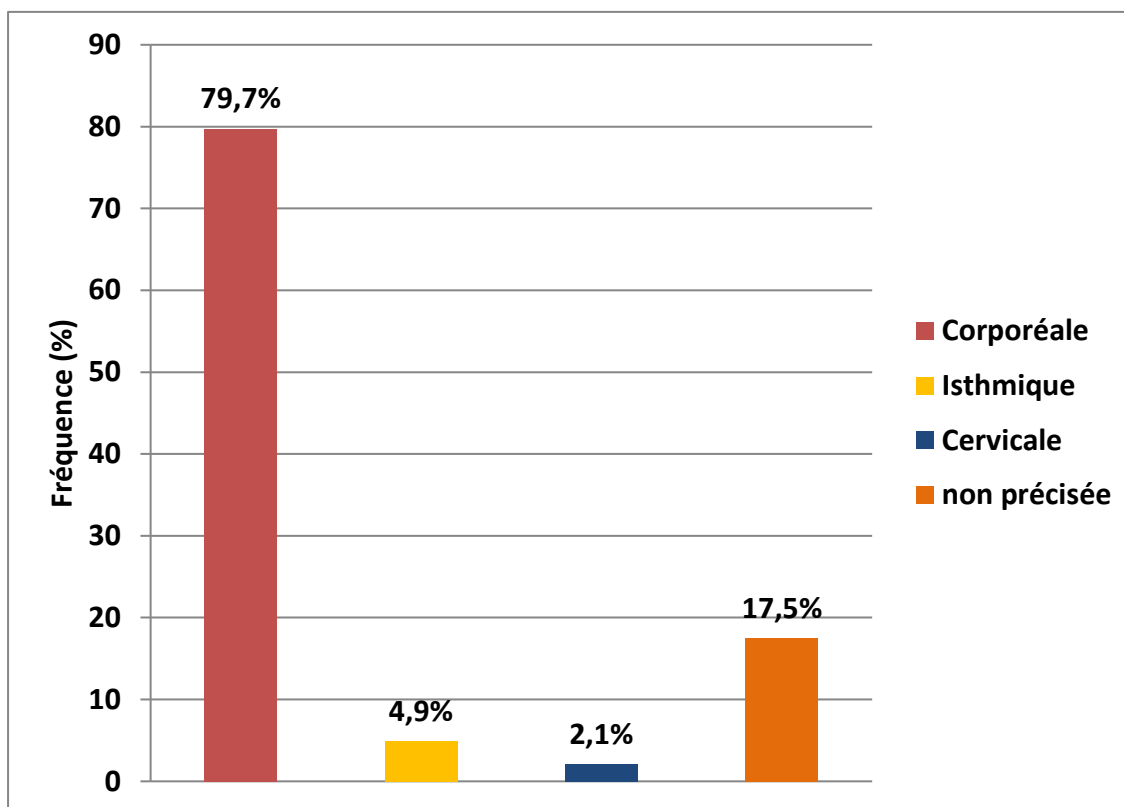
Les **figures 47** et **48** représentent la répartition des cas en fonction de la localisation des fibromes utérins :

#### ***- Localisation par rapport aux différents segments de l'utérus***

Trois types de localisations ont été enregistrés chez les patientes admises au service de gynécologie, elles sont représentées par la localisation corporeale, isthmique et cervicale. Près de 79,7% des patientes admises pour intervention chirurgicale présentaient des fibromes corporeales.

La localisation isthmique arrive en deuxième position avec toutefois seulement 4,9% des patientes concernées.

La localisation cervicale représente quant à elle seulement 2,1% de l'ensemble des localisations enregistrées au cours de notre enquête.



**Fig.47 : Répartition des différentes localisations des tumeurs fibromateuses par rapport aux différents ségments de l'utérus**

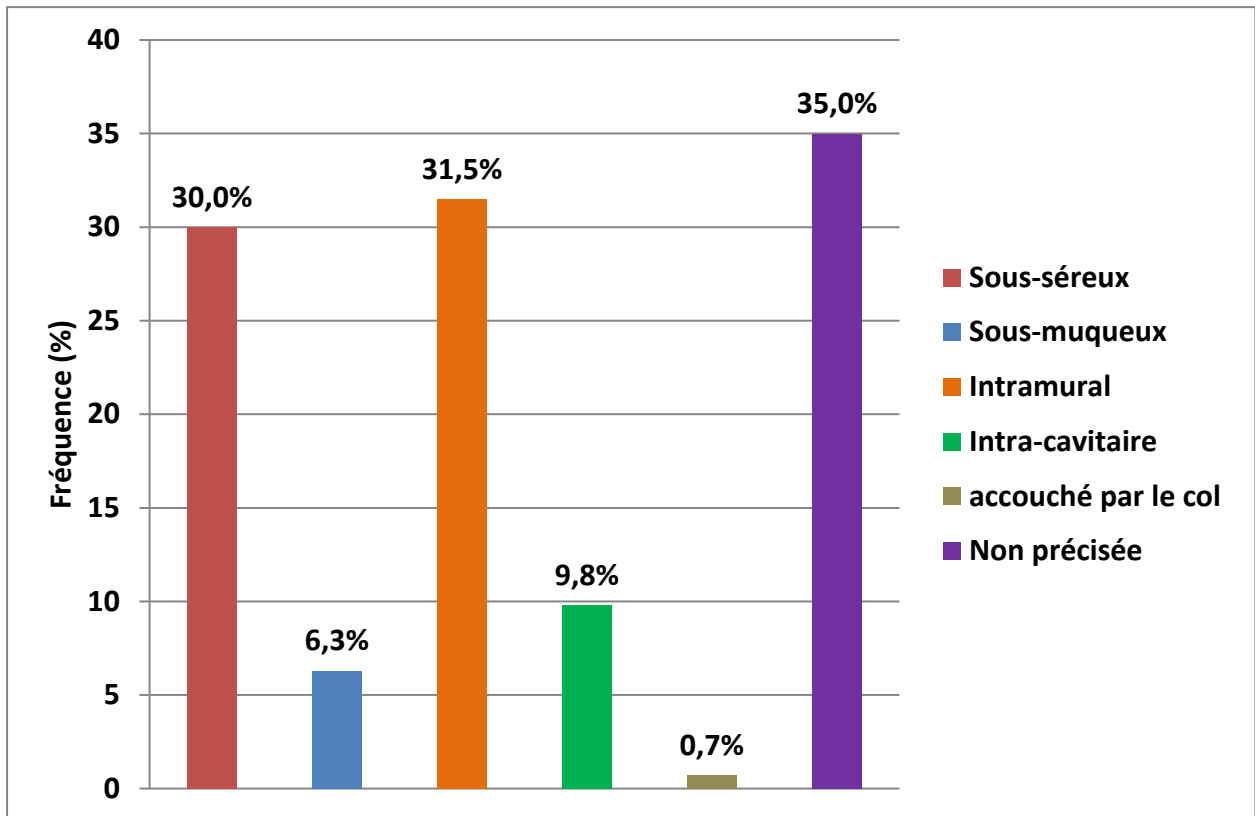
#### ***Localisation par rapport aux différentes tuniques***

Au total cinq différents types de localisations ont été enregistrés, les figures suivantes représentent les proportions de chaque localisation :

Les fibromes sous-séreux sont de loin les plus fréquents avec une fréquence de 30% de femmes touchées.

Les fibromes interstiels arrivent en deuxième position avec une proportion de 31,5% de femmes présentant ce type de localisation.

Les fibromes intra-cavitaires, sous-muqueux et accouchés par le col représentent quant à eux respectivement 9,8%, 6,3% et 0,7% de l'ensemble des localisations chez les femmes souffrant de léiomyomes utérins.



**Fig.48 : Répartition des différentes localisations des tumeurs fibromateuse par rapport aux différentes tuniques de l'utérus**

### III.2.3.5. Fibrome et troubles urinaires

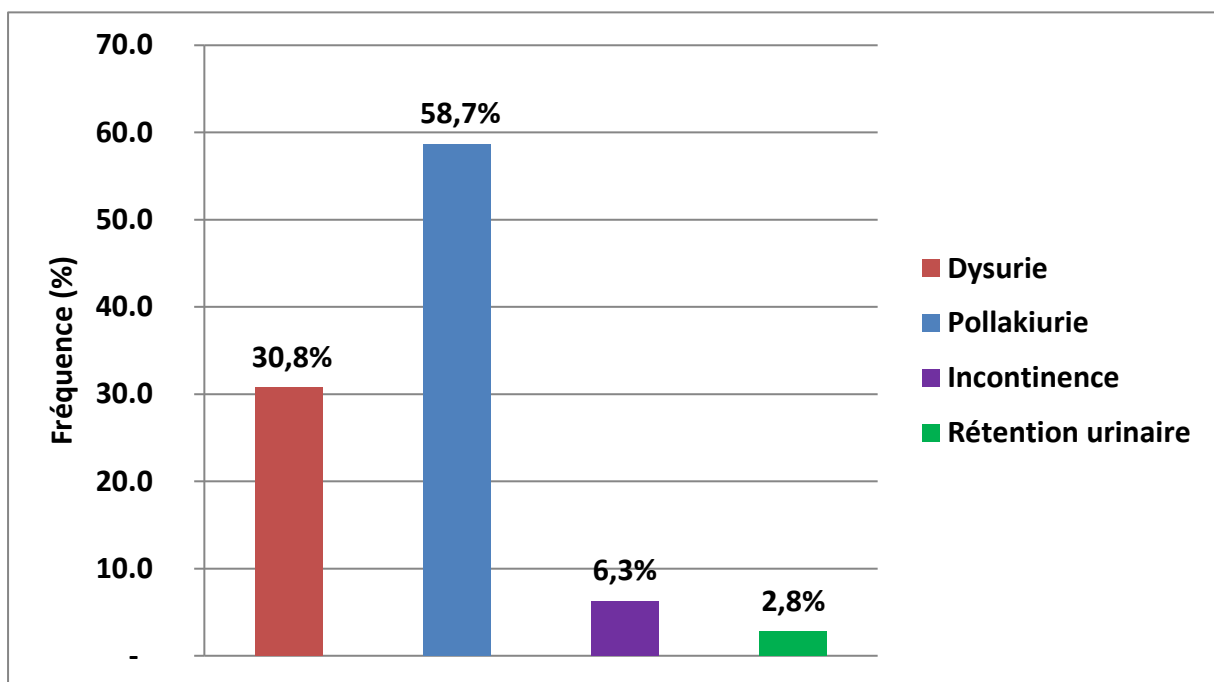
Les symptômes urinaires les plus fréquents rencontrés chez les femmes présentant une pathologie utérine myomateuse sont représentés par : la pollakiurie, l'incontinence urinaire ou la rétention urinaire, des dysuries ont également été rencontrées chez ces patientes (**Fig.49**).

- **Dysuries** : près de 30,8% des cas interrogés se plaignaient de douleurs au moment des mictions

- **Pollakiurie** : sur un total de 143 patientes 58,7% se plaignaient d'une fréquence excessive de mictions qui était plus fréquente la nuit.

- **Incontinence urinaire** : sur la série des 143 patientes seulement 6,3% avaient relatés des pertes incontrôlables et involontaires d'urine.

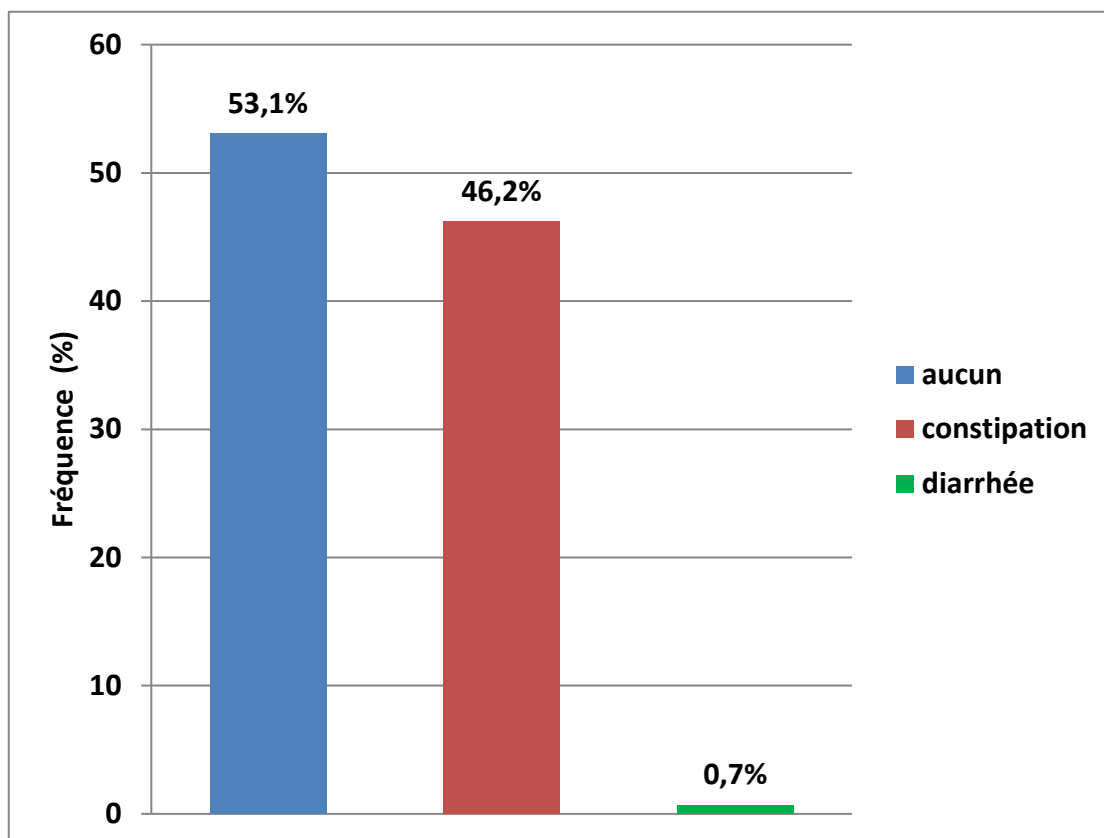
- **Rétention urinaire** : quelques cas de rétention urinaire (2,8%) ont été retrouvés au cours de notre enquête parmi les femmes se plaignant de tumeurs myomateuses



**Fig.49 : Répartition des différents troubles urinaires chez les femmes atteintes de léiomyomes utérins**

### III.2.3.6. Fibrome et troubles digestives

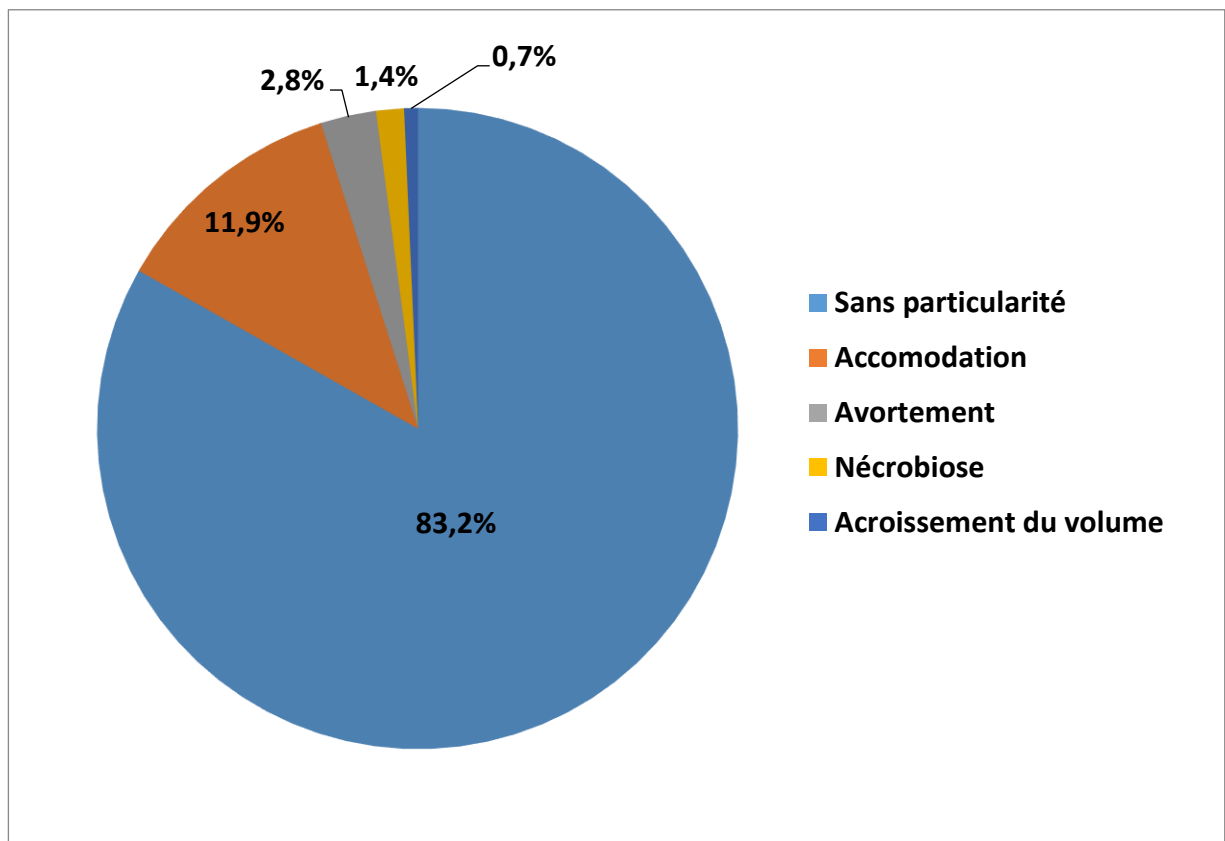
La majorité des femmes interrogées ne présentaient aucune gêne digestive au moment du diagnostique (53,1%), 46,2% se plaignaient de constipations et une seule patiente (0,7%) de diarrhées (**Fig.50**)



**Fig.50 Répartition des différents troubles digestives chez les femmes souffrant de fibromes utérins**

### III.2.3.7. Fibrome et grossesse

Près de 16,8% des patientes interrogées avaient connu une grossesse en présence de leurs fibromes : pour 11,9% d'entre elles le fibrome s'était accommodé à la grossesse et ne l'avait pas entravé, 2,8% avaient connu un épisode d'avortement, 1,4% avaient été sujette de nécrobiose et 83,2% avaient vu leur tumeur s'accroître de volume au moment de la grossesse (Fig.51).



**Fig.51 : Répartition des différentes complications de la grossesse en présence de fibromes utérins**

### III.2.3.8. Fibrome et infertilité

La majorité de nos patientes ne souffraient pas de troubles de l'infertilité (54,5%), 26,6% présentaient une infertilité primaire et 18,9% une infertilité secondaire (**Fig. 52**).

### III.2.3.9. Fibromes et autres associations

Les différentes associations accompagnant la pathologie utérine fibromateuse sont présentées dans la **figure 53**.

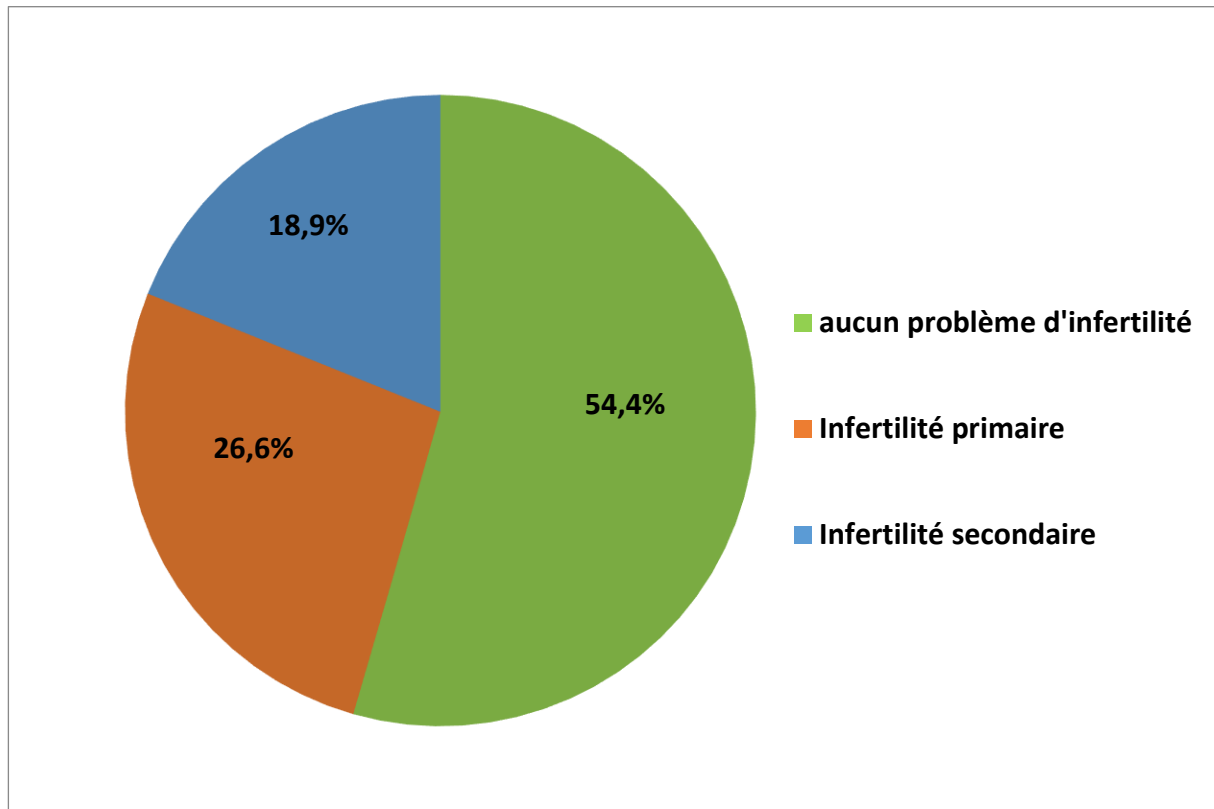


Fig.52: Association fibrome et types d'infertilité

- **Fibromes et kystes ovariens** : environ 9,1% des patientes incluses dans notre enquête présentaient un kyste ovarien.
- **Endométriose** : sur un total de 143 cas seuls 1,4% présentaient une endométriose associée à leurs léiomyomes utérins.
- **Leucorrhées** : près de 11,2% de nos patientes présentaient des leucorrhées abondantes associées à leurs fibromes.
- **Anémie** : jusqu'à 45,5% des femmes souffrant de léiomyomes utérins présentaient une anémie due probablement aux hémorragies causées par la présence de ce type de tumeurs.
- **Autres associations** : 2,8% des cas présentaient d'autres associations telles qu'une adénomyose ou un hydrosalpinx.



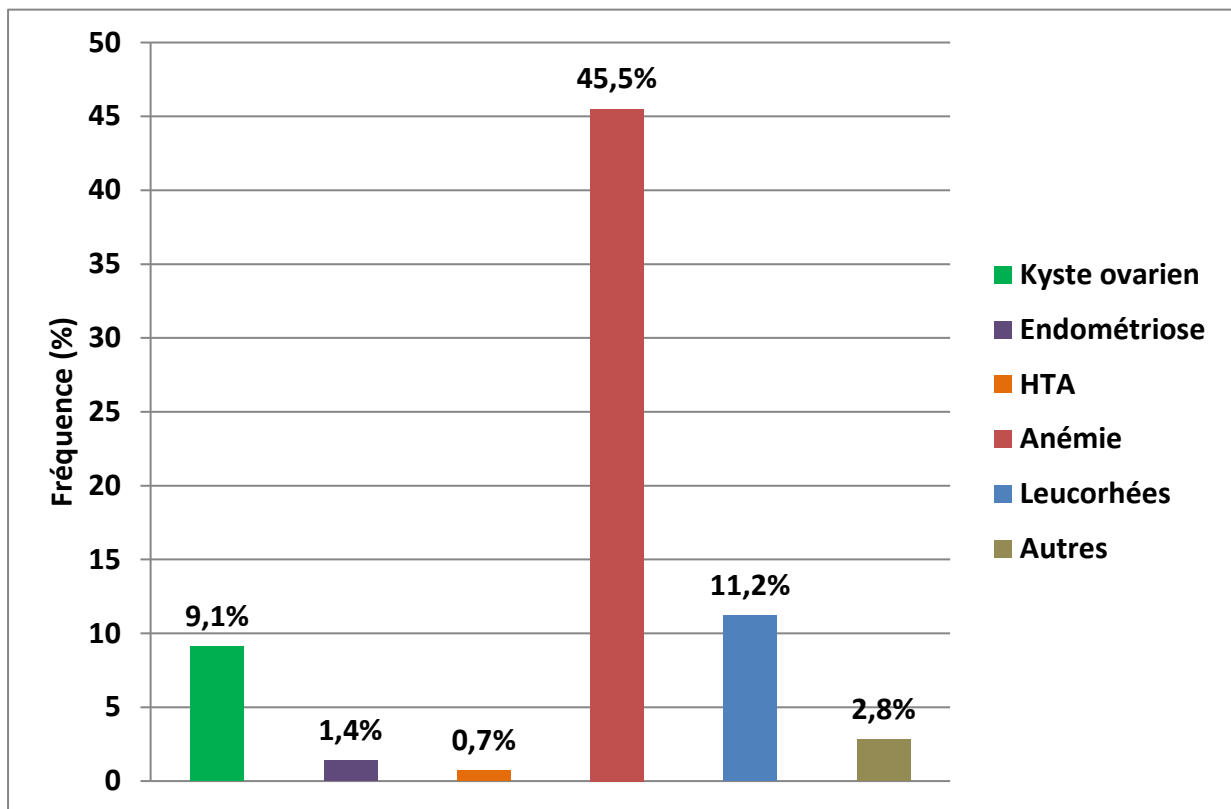


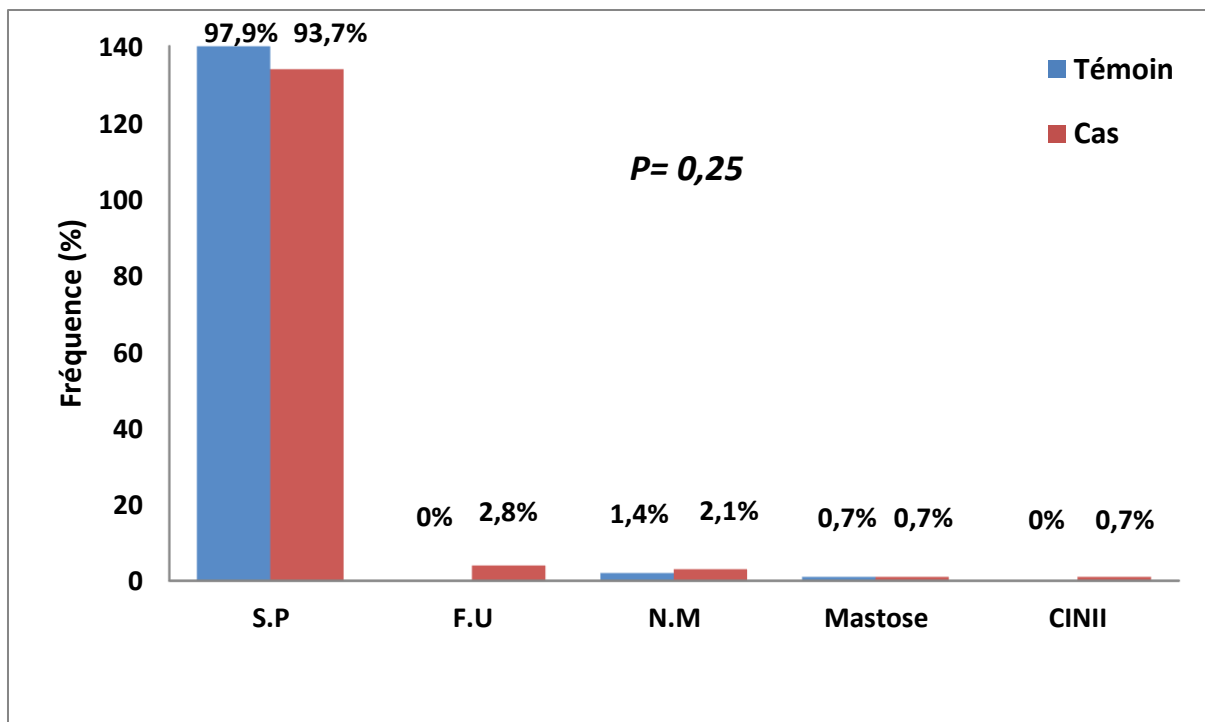
Fig.53: Fibrome et autres associations

### III.2.3.10. Fibrome et antécédents

#### - Antécédents médicaux

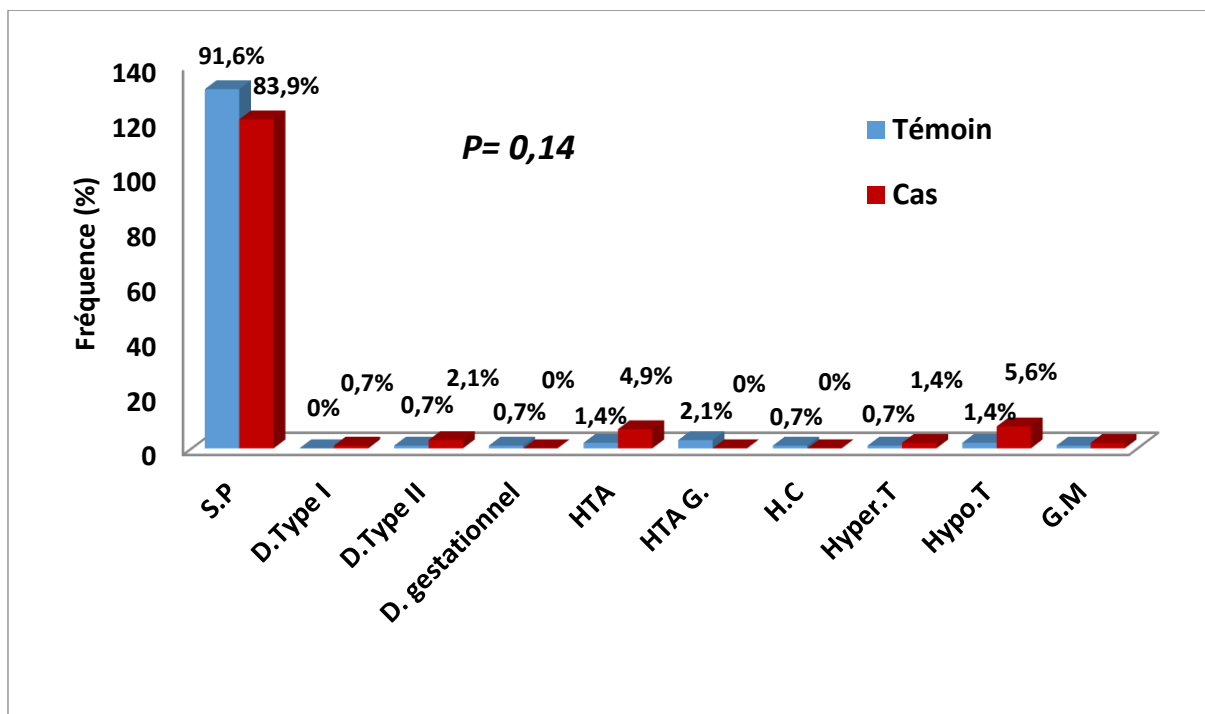
La grande majorité des femmes interrogées ne présentaient pas d'antécédents médicaux et ceci pour les deux groupes (97,9% des témoins et 93,3% des cas), seuls 2,8% des cas avaient eu des antécédents de tumeurs myomateuse utérine. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes ( $p > 0,05$ ) (Fig.54).

Concernant les pathologies endocriniennes et métaboliques, seuls quelques cas ont été enregistrés au cours de notre enquête contre une majorité écrasante qui était indemne de ce genre de pathologies (91,6% des témoins et 83,9% des cas). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes expérimentaux ( $p > 0,05$ ) (Fig.55)



**Fig.54 : Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents médicaux gynécologiques**

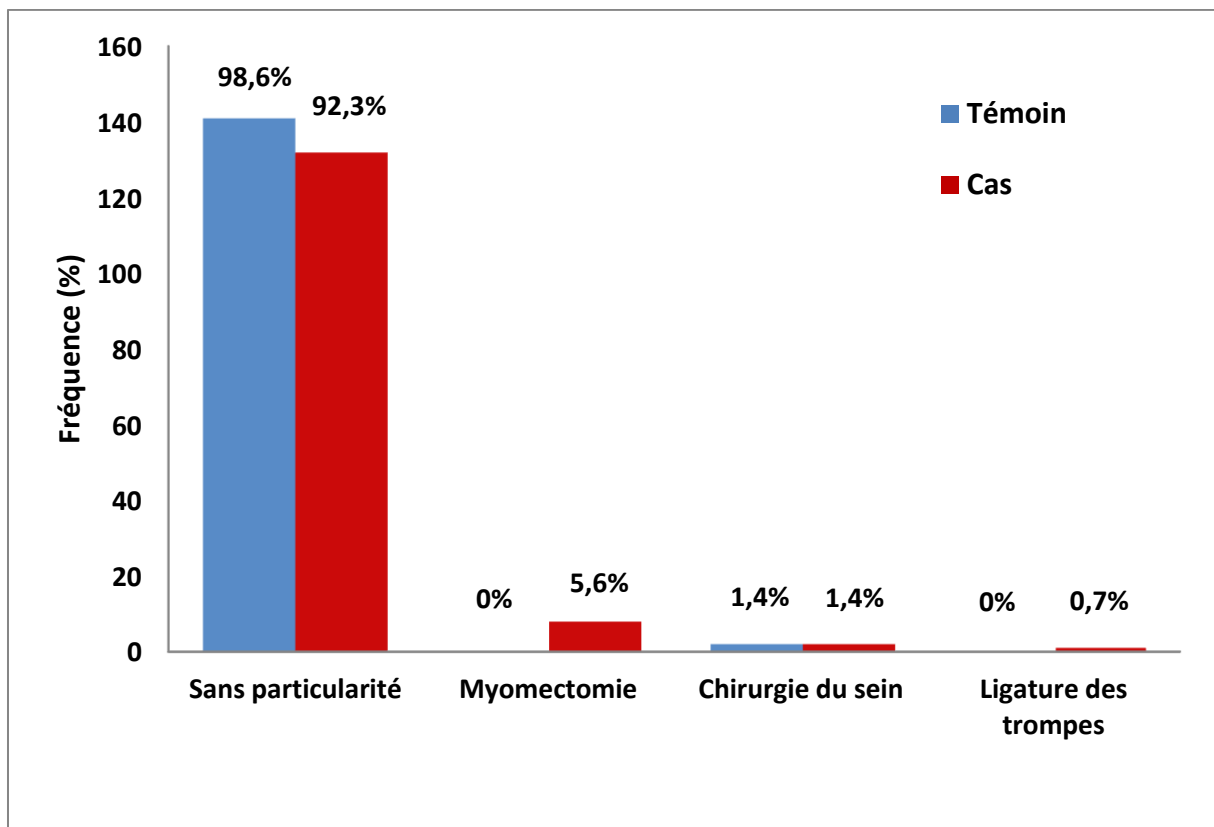
S.P : sans particularité, F.U : Fibrome utérin, N.M ;  
 nodule mammaire, CINII : lésion précancéreuse du col utérin



**Fig.55: Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents médicaux de pathologies endocriniennes et métaboliques**

- **Antécédents chirurgicaux**

Une différence statistiquement significative a été notée entre les cas et les témoins quant aux antécédents chirurgicaux gynécologiques ( $p < 0,05$ ). Ainsi les cas semblent avoir eu plus d'interventions chirurgicales gynécologiques que les témoins ; la plus haute fréquence a été enregistrée pour les interventions de type myomectomie qui concernent 5,6% des cas interrogés (**Fig.56**)



**Fig.56 : Répartition des sujets en fonction de leurs chirurgicaux gynécologiques**

Sur la totalité des cas de fibromes inclus dans notre enquête seuls 11,2% ont subi une césarienne et 2,8% un curetage évacuateur à la suite d'une fausse couche spontanée contre 7% et 2,1% des témoins respectivement. Toutefois nous n'avons observé aucune différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ) (**Fig. 57**).

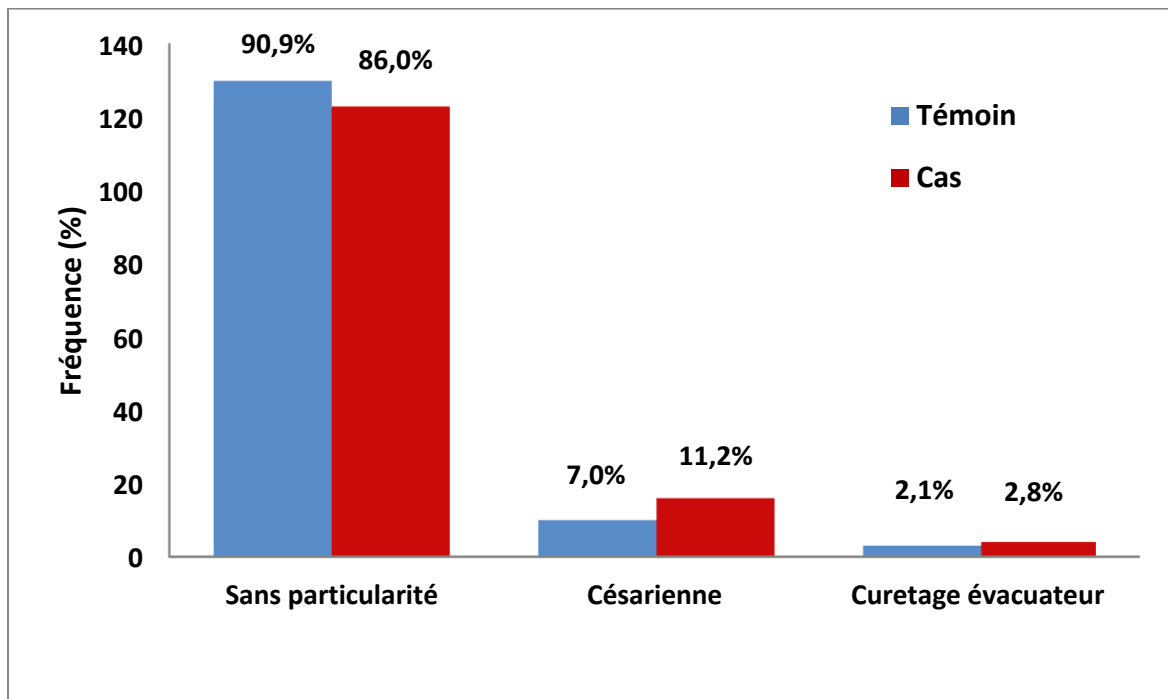
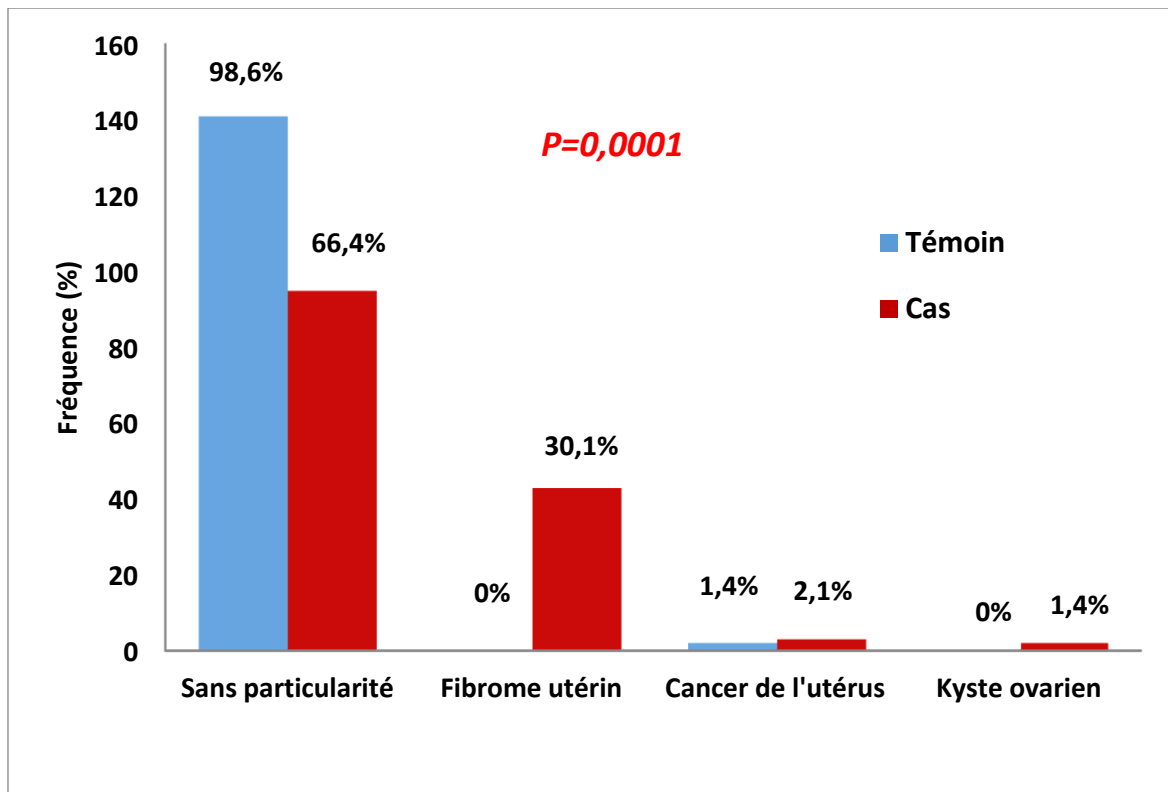


Fig.57: Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents chirurgicaux obstétricaux

**- Antécédents familiaux**

Environ 30,1% des cas avaient rapporté des antécédents de fibromes utérins chez leurs proches, 2,1% d'entre eux des cas de cancer de l'utérus et 1,4% des kystes ovariens. La différence observée en comparant ces résultats à ceux des témoins semble même hautement significative ( $P < 0,001$ ) (Fig.58).

Concernant les antécédents de mastopathies seuls 6,3% des cas avaient de proches parentes ayant souffert d'un cancer du sein et 2,1% d'un adénofibrome ou d'un kyste mammaire. Ceci dit aucune différence significative n'a été noté entre les cas et les témoins ( $P > 0,05$ ) (Fig.59)



**Fig.58 : Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents familiaux de pathologies gynécologiques**

Parmi les cas interrogés 42% avaient des proches qui souffraient de diabète de type II contre 27,3% chez les témoins, cette différence semble même significative ( $P < 0,05$ ) (Fig.79).

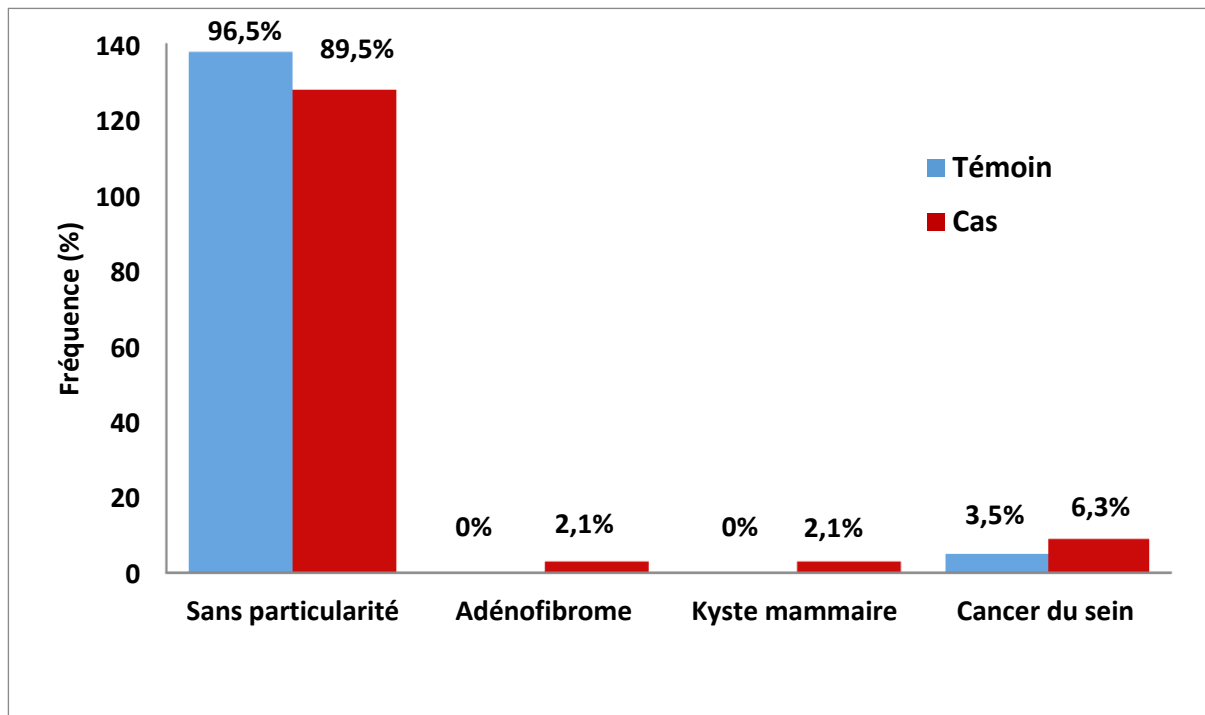


Fig.59: Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents familiaux de mastopathies

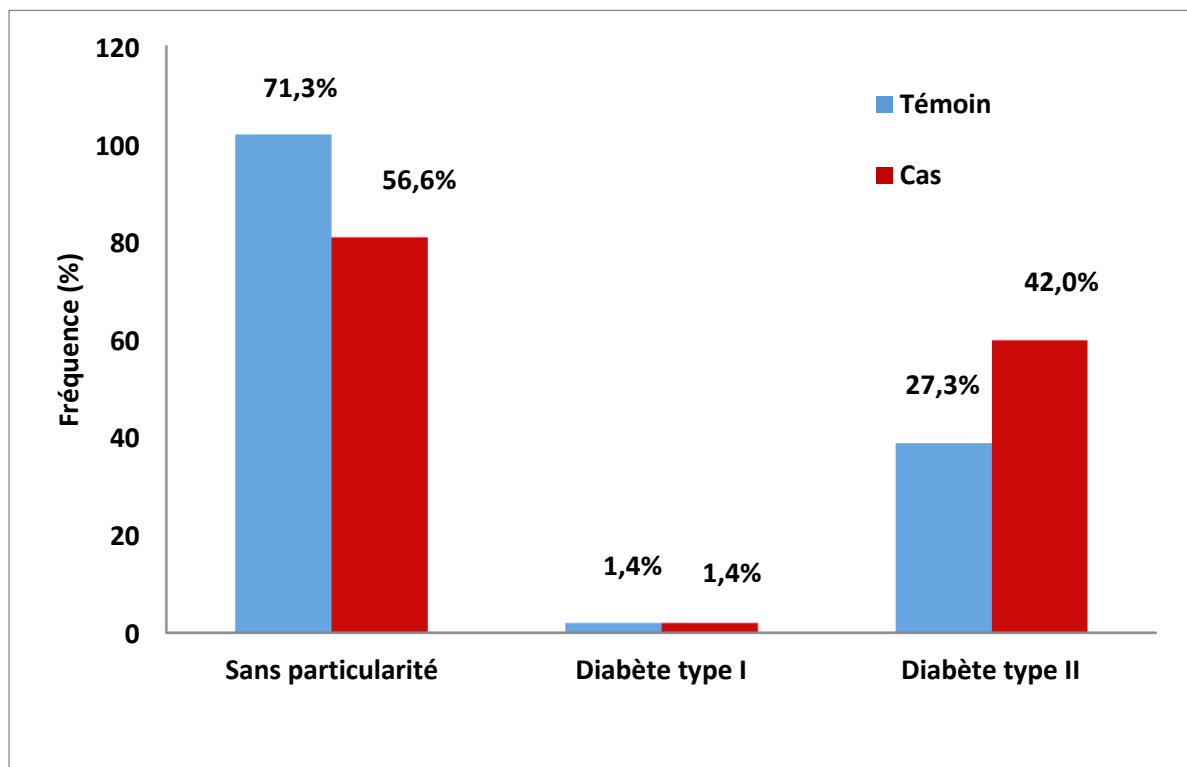


Fig.60 : Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents familiaux de diabète

La proportion de femmes ayant rapportées des antécédents familiaux de HTA est presque similaire chez les deux groupes ( $P>0,05$ ), elle a été ainsi estimée à 38,5% chez les cas (Fig.61).

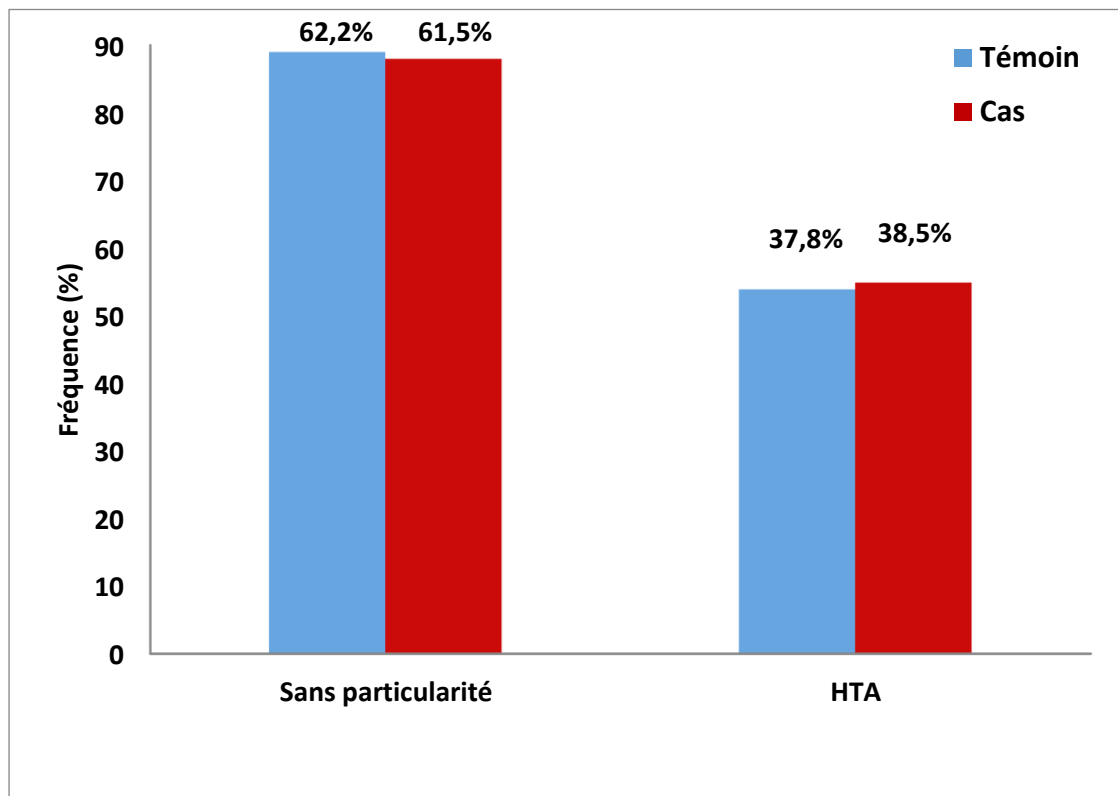


Fig.61 : Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents familiaux de HTA

En ce qui concerne les antécédents familiaux de cancers, nous avons noté seulement quelques cas de cancers de différents types chez nos deux groupes expérimentaux (Fig.62). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les témoins et les cas ( $P>0,05$ ).

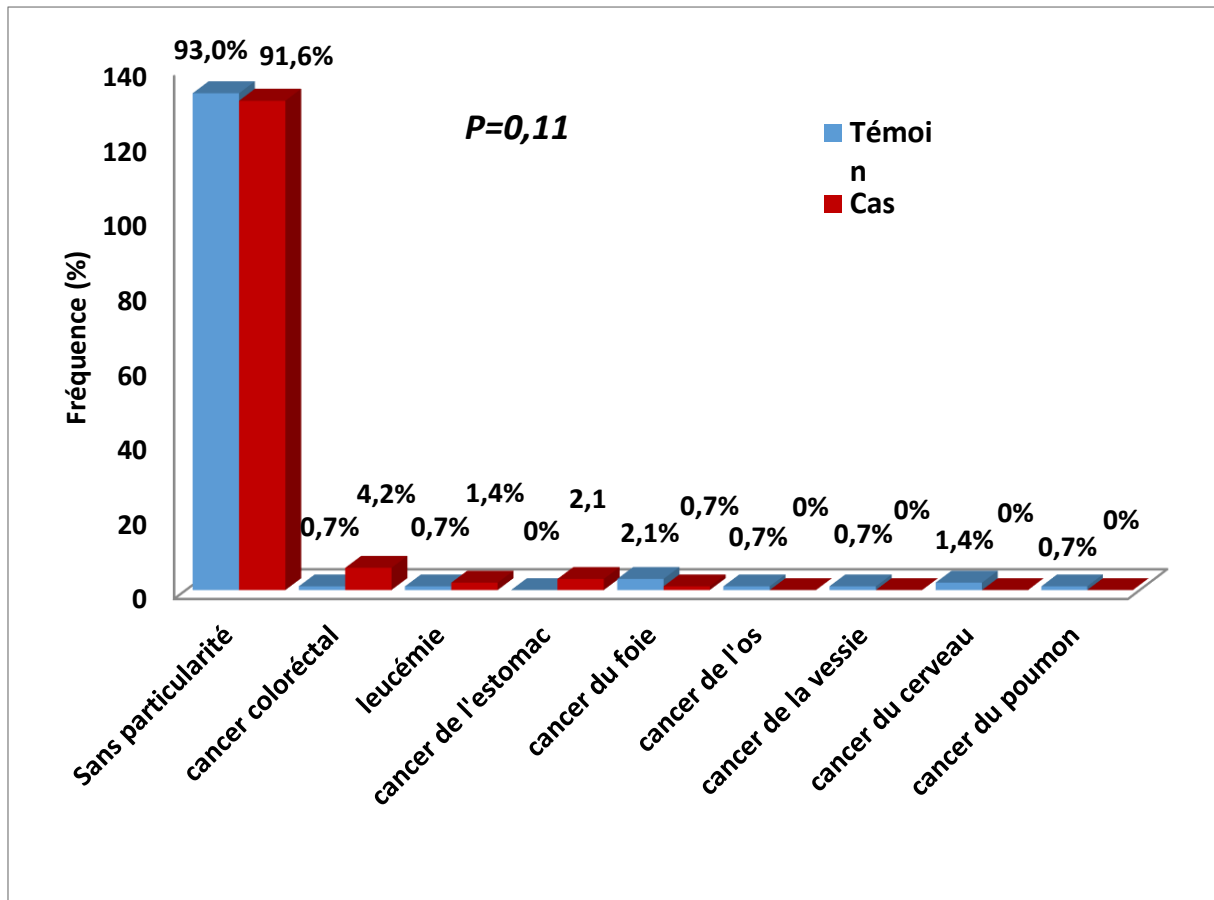
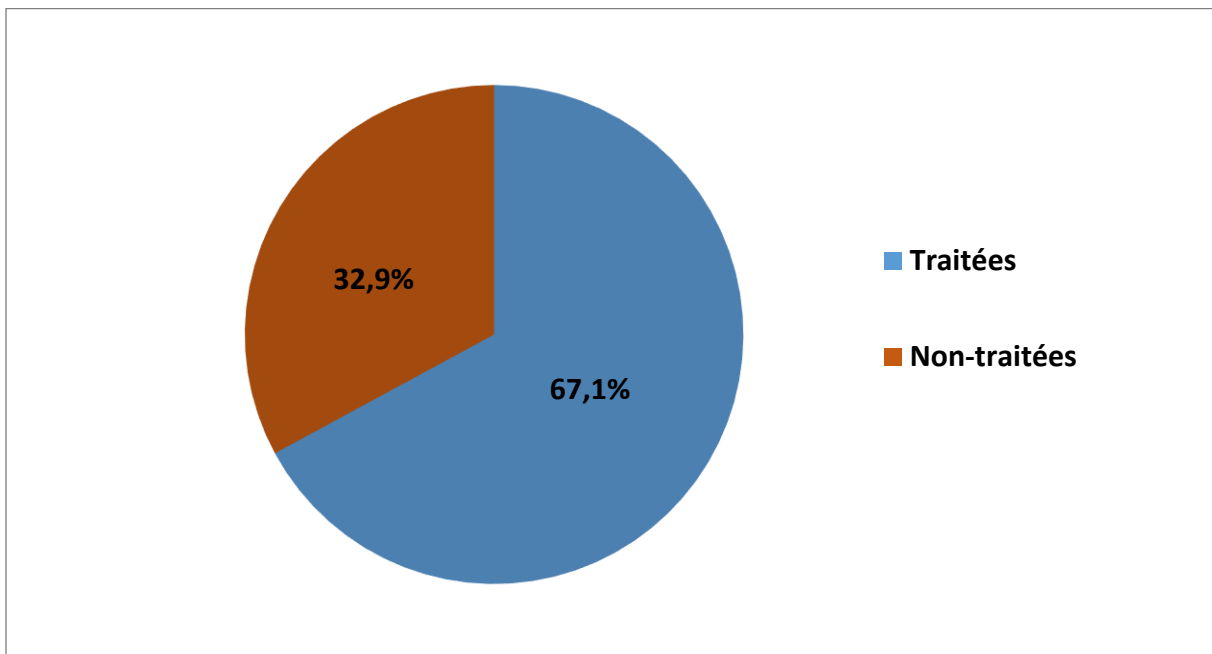


Fig.62 : Répartition des sujets en fonction de leurs antécédents familiaux de cancers



### III.2.3.11. Traitements

Deux options curatives sont envisageables en cas de fibromes utérins. Le traitement hormonal constitue la première approche thérapeutique permettant de contrôler la croissance du fibrome et les complications qui en découlent. En effet, 67,1% des femmes interrogées avaient eu recours à ce genre de thérapeutique avant leur admission à l'établissement contre 32,9% qui ont recours exclusivement à un traitement chirurgical (Fig.63).



**Fig.63 : Répartition des cas selon le type de thérapeutique utilisée (traitement hormonal)**

En ce qui concerne le traitement chirurgical plusieurs approches sont envisageables. La myomectomie ou la polomyomectomie constituent toutefois les interventions chirurgicales les plus pratiquées (81,8% de l'ensemble des interventions pratiquées à l'égard des fibromes utérins). L'hystérectomie totale interannexielle arrive en deuxième position avec 9,8%.

La répartition des fréquences des différentes interventions pratiquées est illustrée dans la **Figure 64**.

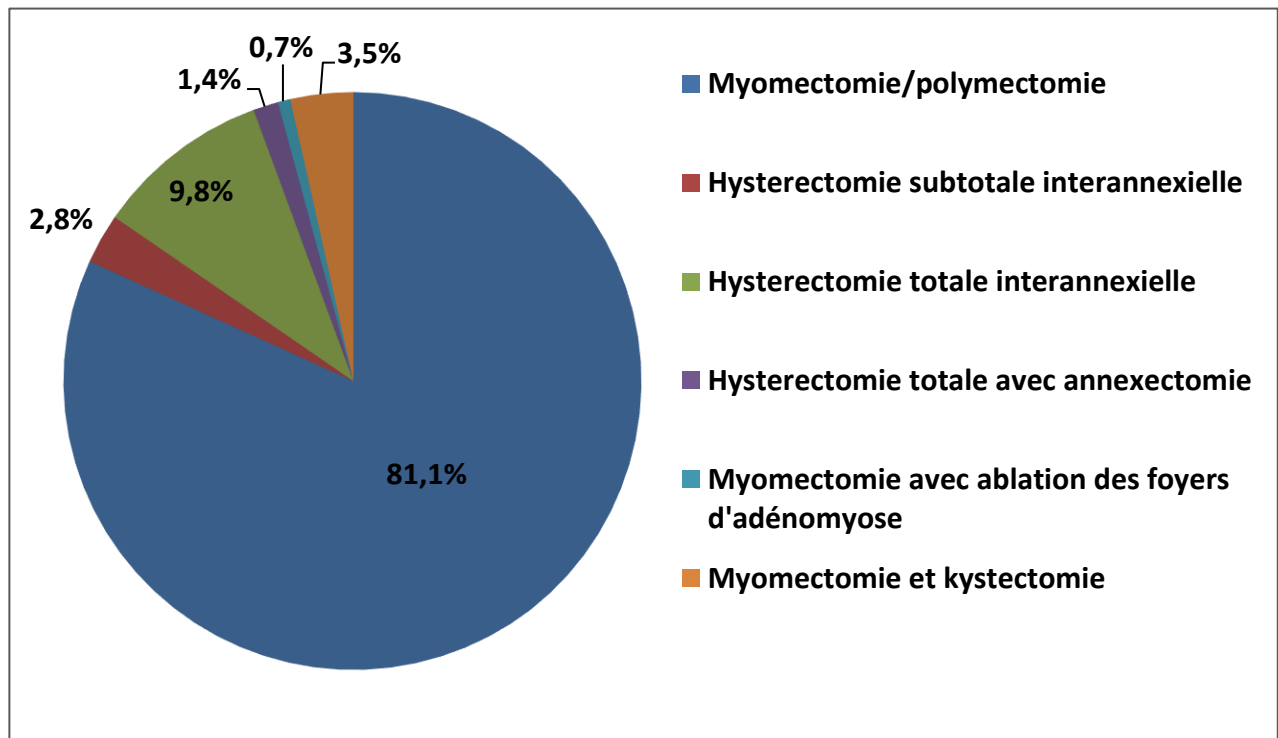


Fig. 64 : Répartition des cas selon le type de thérapeutique utilisée (traitement chirurgical)

### III.2.3.12. facteurs environnementaux et nutritionnels

#### - Niveaux sanguin de BPA chez les participantes à l'enquête

Les résultats du dosage sanguin du BPA chez les 80 participantes sélectionnées parmi la population initiale de l'enquête ont révélé la présence de cette substance dans près de 50% (N=40) des échantillons analysés.

Toutefois cette substance semble plus fréquemment détectée chez les cas que les témoins (dans 75% (N=30) des échantillons appartenant au groupe cas contre seulement 25% (N=10) de ceux du groupe témoin). La gamme du dosage était comprise entre 0,00 (pas de détection) à 5,93ng/mL. Les niveaux moyens de BPA dans le sang des participantes à notre étude ont été estimés à  $0,89 \pm 1,65$ ng/mL chez les patientes souffrant de léiomyomes utérins et à  $0,05 \pm 0,12$ ng/mL chez les témoins, et semblent de ce fait différer de manière très significative entre les deux groupes ( $P= 0,009$ ) (Fig.65).

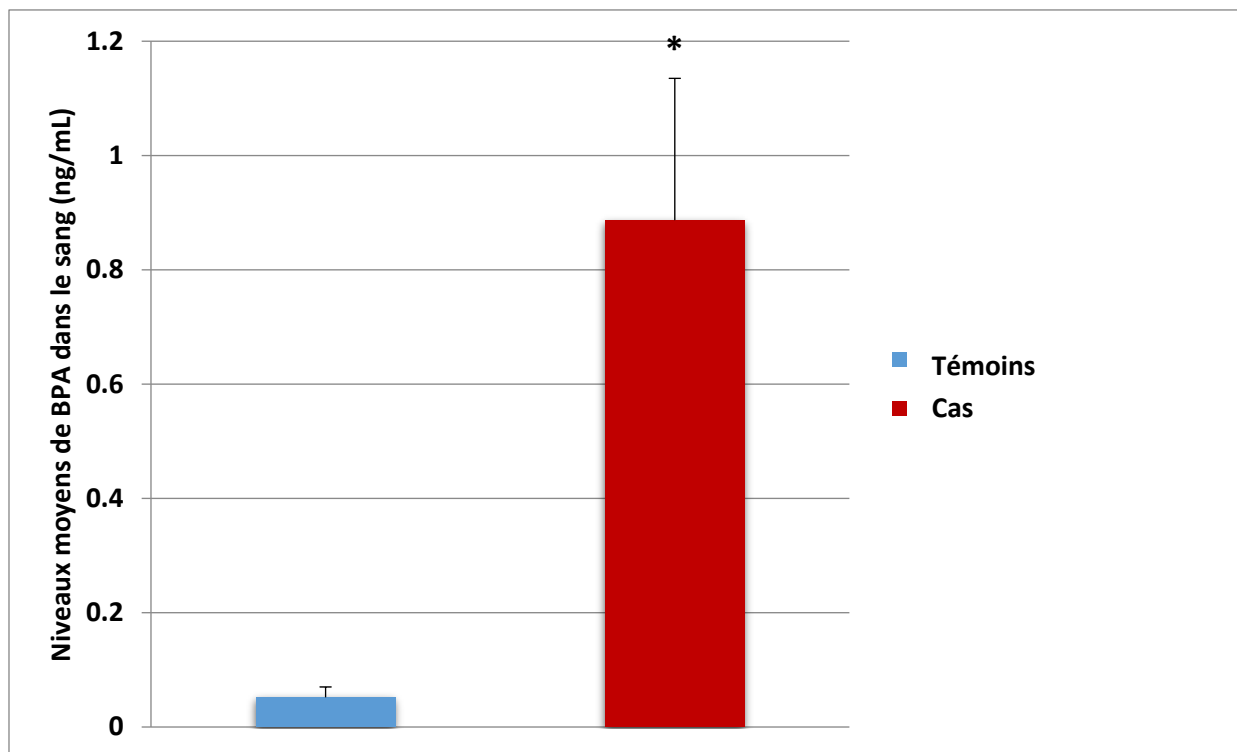


Fig.65 : comparaison des niveaux plasmatiques moyens de BPA entre les cas et les témoins

Les niveaux de détection de BPA dans le sang des différents sous-groupes de patientes reconstituées à partir de la population originelle sont présentés dans le **tableau 22**. Une seule patiente a pu être classée au sein du groupe pathologie atténuée ce qui nous a mené à refaire une recombinaison des 4 groupes expérimentant (témoins inclus) passant ainsi à seulement trois sous-groupes et ceci en intégrant cette patiente au sein du groupe pathologie modérée vu la grande probabilité que sa tumeur évolue en faveur des critères de ce groupe.

Le plus haut niveau de détection a été enregistré au sein du groupe 3 (pathologie sévère) avec une concentration de 5.53ng/mL et pour le quel une grande majorité des sujets présentaient cette substance dans leur sang (79,17%).

Le plus faible niveau de détection a quant à lui été retrouvé au sein du groupe 1 (0.44 ng/mL). La comparaison statistique des moyennes entre les trois groupes a révélée une différence hautement significative entre ces trois groupes ( $p < 0,001$ ), cette différence étant également significative entre les groupes 1 et 2 mais également entre les groupes 1 et 3 ( $P < 0,001$ ) (**Tableau 22**). Toutefois aucune différence statistiquement significative a été notée entre les deux sous-groupes de patientes atteintes de leiomyomes utérin ( $P > 0,05$ ).

### - Sources d'exposition au BPA

Parmi les différentes sources d'exposition proposées par la littérature nous avons choisi de faire nos investigations sur deux sources dont l'exposition est potentiellement fréquente chez notre population à savoir les bouteilles en plastique et les boites de conserve (**Tableau 23**).

À la suite de notre enquête nous avons constaté à notre surprise que les Témoins étaient plus exposés que les cas aux bouteilles en plastique et ceci par la consommation de toute sorte de breuvages conditionnés dans des emballages fabriqués en plastique. Cette différence étant même hautement significative ( $p < 0,001$ ).

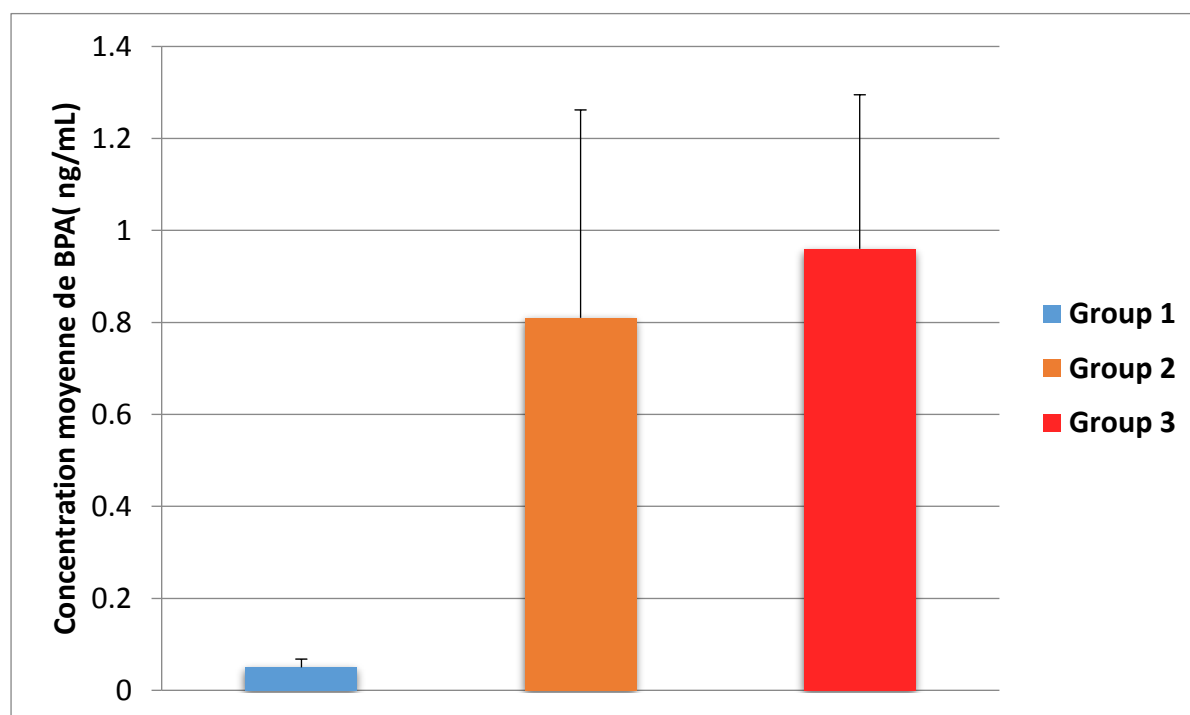
Néanmoins, aucune différence statistiquement significative ne fut observé quant à la consommation d'aliments en conserves, les deux groupes ayant presque les mêmes fréquences de consommation ( $p > 0,05$ ) (**Tableau 23**).

### - Tabagisme

Aucun cas de tabagisme actif n'a été enregistré au cours de notre enquête, la fréquence de femmes exposées au tabagisme passif était toutefois plus importante chez les cas (63,5%) que les témoins (47,1%), cette différence étant de plus très significative ( $P < 0,01$ ) (**Fig.67**).

**Tableau 22: Comparaison des taux sanguins de BPA selon la sévérité de la pathologie myomateuse utérine**

	Groupe 1 (N= 40)	Groupe 2 (N= 17)	Groupe 3 (N=23)	<i>P-value</i>
Taux de détection (%)	10 (25,00)	11 (64,70)	19 (79,17)	
Concentration moyenne de BPA (ng/mL)	0,05±0,12	0,77±1,76	0,96±1,60	<b>0,009</b>
Limites de détection (ng/mL)	0,00-0,44	0,00-5,93	0,00-5,53	
Age (Moyenne± DS)	38,00± 4,01	38,06±4,38	38,22±4,16	<b>0,98</b>



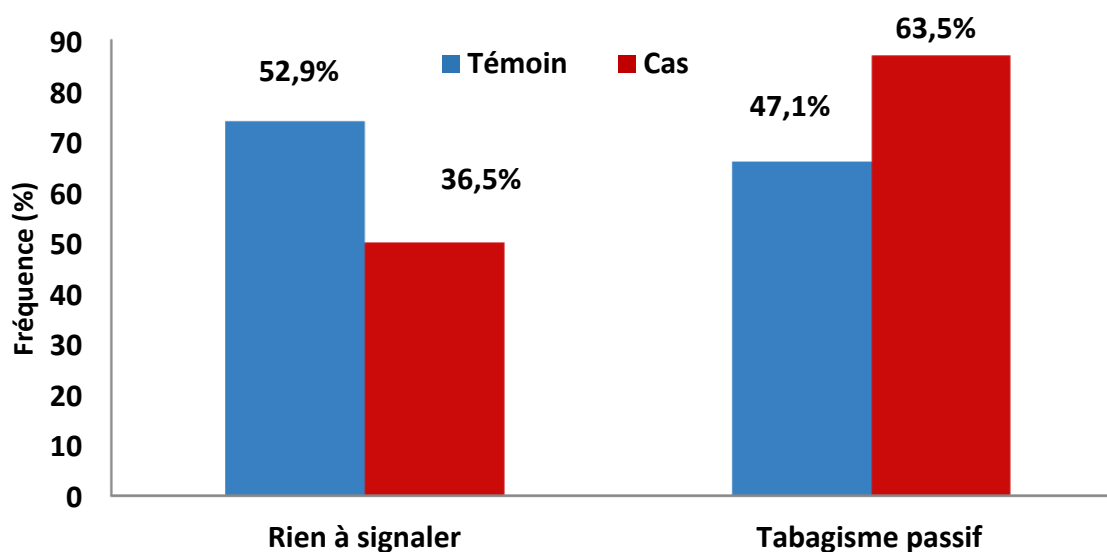
**Fig.66 : Comparaison des niveaux moyens de BPA sanguin en fonction de la sévérité de la pathologie fibromateuse utérine**

Les résultats sont exprimés en (moyenne±DS); n= 40 (Groupe1), n= 17 (Groupe 2) et n= 23 (groupe 3)(\*) : différence hautement significative (p<0,001)

**Tableau 23 : Répartition des sujets de l'enquête en fonction du degré d'exposition à certaines sources potentielles de BPA**

Sources d'exposition	Population Totale (N=286)	Groupe témoin (N=143)	Groupe fibrome (N=143)	P-Value	
	N (%)	N(%)	N(%)		
Bouteille en plastique	Faible	52(18,2)	11(7,7)	0,0001	
	Moyenne	42(14,7)	19(13,3)		
	Importante	192(67,1)	113(79,0)		
	Faible	77(26,9)	45(31,5)	32(22,4)	
Conserves	Moyenne	164(57,4)	81(56,6)	0,13	
	Importante	36(12,6)	14(9,8)		
	Manquants	9(3,1)	3(2,1)		
			6(4,2)		

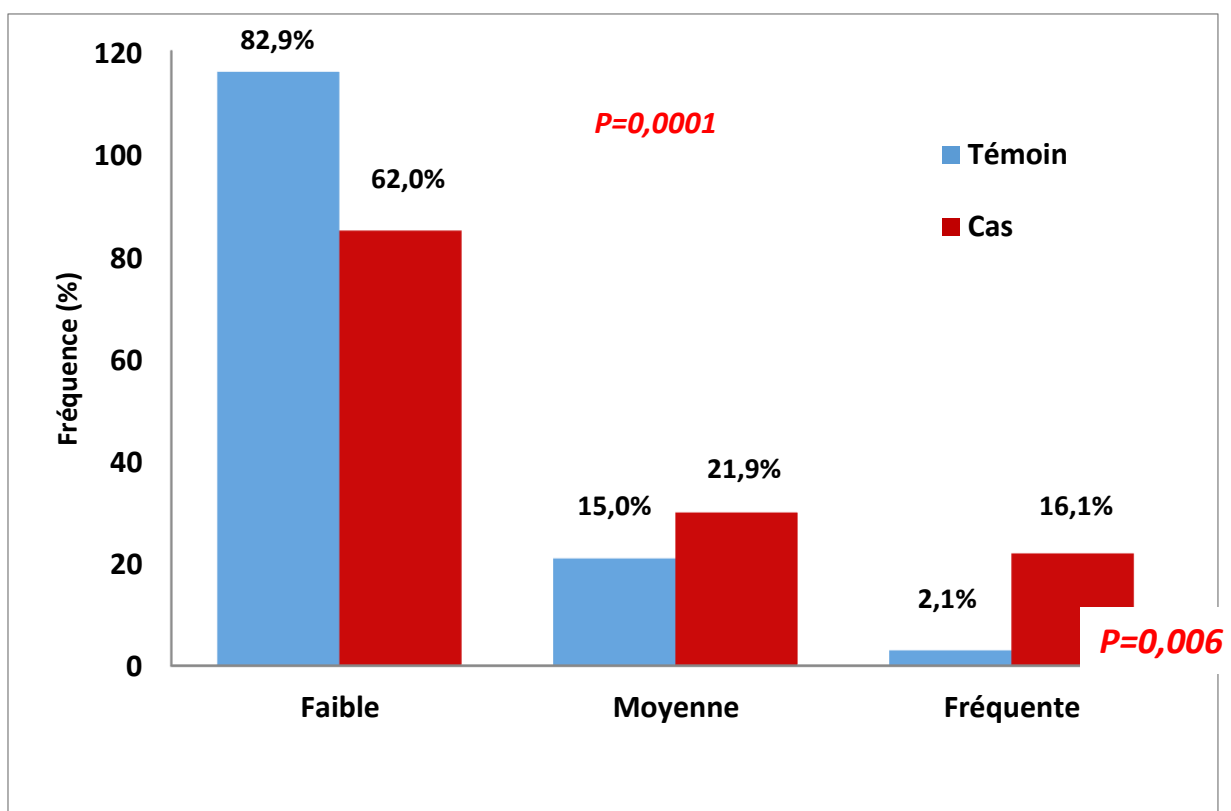
N : Effectif, (%) : fréquence



**Fig.67 : Répartition des sujets de l'étude en fonction de l'exposition au tabac**

### Cosmétiques

Les femmes atteintes de fibromes utérins semblent être de plus grandes consommatrices de produits cosmétiques ; ainsi 21,9% d'entre elles avaient rapporté une utilisation moyenne contre 15% chez les témoins et 16,1% une consommation importante contre seulement 2,1% chez les témoins (**Fig.68**). La différence enregistrée quant à cette consommation semblerait même hautement significative ( $P < 0,001$ ).



**Fig.68 : Répartition des sujets de l'étude en fonction de la fréquence d'utilisation des produits cosmétiques**

### - Obésité

Les valeurs moyennes de la taille, du poids et de l'IMC des femmes incluses dans l'enquête ainsi que les OR calculés pour chaque quartile de la variable corpulence sont présentées dans le **tableau 24**.

Tableau 24: Caractéristiques anthropométrique de la population d'étude

Variable anthropométrique	Témoins N(%)	Cas N(%)	OR (brute)	IC95%	P value
Poids (Kg)	63,78±12,38	71,43±13,13			<b>0,0001</b>
Taille (Cm)	161,51±6,80	161,35±6,23			0,835
IMC	24,40±4,14	27,42±4,84			<b>0,0001</b>
<b>Corpulence</b>					
Maigreur	7(5,00)	5(3,65)	1		0,0001
Normal	81(57,86)	31(22,63)	0,536	0,158-1,815	0,316
Surpoids	40(28,57)	63(45,98)	2,205	0,655-7,425	0,202
Obésité	12(8,57)	38(27,74)	<b>4,433</b>	<b>1,186-16,570</b>	<b>0,027</b>

*Les valeurs pour les variables Poids, taille et IMC sont exprimées en (moyenne ± écart type). OR : Odd Ratio. IC95% : intervalle de confiance 95%. IMC : Indice de masse corporelle ; maigreur : IMC<18,5, Corpulence normale : IMC : [18,5-25], Surpoids : IMC : [25-30], Obésité : IMC ≥30*

Nous avons enregistré une différence hautement significative ( $p<0,001$ ) dans le poids corporel entre les deux groupes expérimentaux pour le quel on note une valeur moyenne plus importante chez les cas que les témoins (71,43±13,13 contre 63,78±12,38 respectivement) et ceci pour presque la même taille. Le calcul de l'IMC a également révélé une valeur moyenne significativement importante chez les cas en comparaison avec les témoins ( $p<0,001$ ), ainsi on note plus de femmes présentant un surpoids (45,98%) ou une obésité (27,74%) chez le groupe atteint de fibromes utérins.

En examinant de plus près les rapport de côtes non ajustés des différentes catégories de la variable corpulence on note que l'obésité multiplie par 4 le risque de développer des tumeurs fibromateuses, cette association semble même significative (OR= 4,433 [IC à 95% : 1,186-16,570],  $p<0,05$ ). L'association est également positive pour les



femmes présentant un surpoids, cependant elle n'est pas statistiquement significative (OR= 2,205 [IC à 95% :0,655-7,425],  $p>0,05$ ).

### **- Résultats de l'enquête alimentaire**

Le **tableau 25** présente les résultats de l'enquête alimentaire menée auprès des 286 sujets recrutés au niveau de l'EHS de gynécologie obstétrique de la Wilaya de Sidi-Bel Abbès comprenant les fréquences de consommations d'une sélection d'aliments susceptibles d'influencer le développement des fibromes utérins ainsi que l'estimation des différents rapports de côtes (OR) brutes (non ajustés) pour chaque aliment. Ainsi aucune association n'a été retrouvée entre la consommation importante d'huile d'olive et la survenue de fibromes utérins (OR= 1,062 [IC à 95% : 0,548-2,055],  $p>0,05$ ). Bien que non significatives, des associations négatives et positives ont été observées pour la consommation pour des aliments tels que le lait et de produits laitiers, les viandes rouges, les viandes blanches, les œufs, la margarine, le café ou encore le thé ( $p>0,05$ ).

Du côté des associations significatives on retrouve que la consommation importante de poisson et de fruits et de légumes (FL) constituerait un facteur de protection contre la survenue de tumeurs myomateuses (OR<sub>poisson</sub>= 0,134 [IC à 95% : 0,034-0,412],  $p<0,001$ ) ; OR<sub>FL</sub>=0,257 [IC à 95% : 0,080-0,820],  $p<0,05$ ). La consommation de graisses tels que le beurre ou d'autres formes d'huile végétales semble représenter quant à elle un facteur de risque dans la survenue de cette pathologie (OR<sub>Beurre</sub>= 1,269 [IC à 95% : 0,467-3,445],  $p=0,01$ ) ; OR<sub>Huile</sub>= 1,677 [IC à 95% : 0,912-3,086],  $p<0,001$ ).

### **Autres facteurs**

Concernant les autres facteurs rapportés dans la littérature pour leur implication dans la survenue des fibromes utérins, nous n'avons retrouvé aucune association entre l'âge, les antécédents familiaux et la survenue de fibromes (**tableau 26**).

Bien que l'âge précoce de la ménarche semble associé positivement à la survenue des léiomyomes utérins, cette association n'est toutefois pas significative (OR<sub>ménarche</sub>= 1,463 [IC à 95% [0,872-2,457],  $p>0,05$ ). Le tabagisme passif, la consommation de conserves et l'utilisation des cosmétiques semblent quant à eux des facteurs de risque potentiels dans le déclenchement de la maladie tandis que des facteurs tels que la parité et l'utilisation de

contraceptifs oraux semblent plus protecteurs vis-à-vis des tumeurs myomateuses (**tableau 26**).

**Résultats de l'analyse multivariée chez la population d'étude totale (N=286)**

L'analyse multivariée des facteurs sélectionnés à la suite de l'analyse univariée nous a permis d'obtenir un modèle de régression final présenté dans le **tableau 27**.

Ainsi dans ce modèle, l'âge, l'âge précoce de la ménarche, la consommation de beurre et l'utilisation de cosmétiques favoriseraient significativement la survenue de fibromes utérins tandis que la multiparité et la consommation de poisson et d'œufs semblerait avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'apparition de ce genre de tumeurs.

**Tableau 25: Analyse univariée des différents facteurs alimentaires susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins (N=286)**

Fréquence de consommation	Témoins(143) N(%)	Cas(143) N(%)	OR	IC95%	P-value
<b>Lait et produits laitiers</b>					
<i>Faible</i>	11(7,69)	15(10,49)	1		
<i>Moyenne</i>	32(22,38)	42(29,37)	0,963	0,390 - 2,376	
<i>Importante</i>	100(69,93)	86(60,14)	0,631	0,275 - 1,446	0,276
<b>Viandes rouges</b>					
<i>Faible</i>	84(58,74)	84(58,74)	1		
<i>Moyenne</i>	50(34,97)	46(32,17)	0,920	0,557 - 1,529	
<i>Importante</i>	9(6,29)	13(9,09)	1,444	0,586 - 3,560	0,424
<b>Viandes Blanches</b>					
<i>Faible</i>	26(18,18)	29(20,28)	1		
<i>Moyenne</i>	65(45,46)	60(41,96)	0,828	0,439 - 1,562	
<i>Importante</i>	52(36,36)	54(37,76)	0,931	0,485 - 1,787	0,830
<b>Poisson</b>					
<i>Faible</i>	65(45,45)	108(75,52)	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	60(41,96)	31(21,68)	<b>0,311</b>	0,183 - 0,529	
<i>Importante</i>	18(12,59)	4(2,80)	<b>0,134</b>	0,043 - 0,412	<b>0,0001</b>
<b>Œufs</b>					
<i>Faible</i>	25(17,48)	38(26,57)	1		
<i>Moyenne</i>	69(48,25)	60(41,96)	0,572	0,310 - 1,055	
<i>Importante</i>	49(34,27)	45(31,47)	0,604	0,316 - 1,154	0,127
<b>Fruits et légumes</b>					
<i>Faible</i>	4(2,80)	12(8,39)	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	13(9,09)	34(23,78)	<b>0,827</b>	0,238 - 3,198	
<i>Importante</i>	126(88,11)	97(67,83)	<b>0,257</b>	0,080 - 0,820	<b>0,022</b>

**Tableau 25 : Analyse univariée des différents facteurs alimentaires susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins (N=286) (suite)**

Fréquence de consommation	Témoins(143) N(%)	Cas(143) N(%)	OR	IC95%	P-value
<b>Beurre</b>					
<i>Faible</i>	111(77,62)	125(87,41)	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	25(17,48)	8(5,60)	<b>0,284</b>	0,123 - 0,656	
<i>Importante</i>	7(4,89)	10(6,99)	<b>1,269</b>	0,467 - 3,445	<b>0,010</b>
<b>Margarine</b>					
<i>Faible</i>	32(22,38)	40(27,97)	1		
<i>Moyenne</i>	75(52,45)	73(51,05)	0,779	0,442 - 1,371	
<i>Importante</i>	36(25,17)	30(20,98)	0,667	0,341 - 1,305	0,237
<b>Huile d'olive</b>					
<i>Faible</i>	96(67,13)	104(72,73)	1		
<i>Moyenne</i>	27(18,88)	16(11,19)	0,547	0,278 - 1,077	
<i>Importante</i>	20(13,94)	23(16,08)	1,062	0,548 - 2,055	0,859
<b>Huile (autres)</b>					
<i>Faible</i>	39(27,27)	45(31,47)	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	73(51,05)	38(26,57)	<b>0,451</b>	0,252 - 0,807	
<i>Importante</i>	31(21,68)	60(41,96)	<b>1,677</b>	0,912 - 3,086	<b>0,0001</b>
<b>Café</b>					
<i>Faible</i>	39(27,27)	33(23,08)	1		
<i>Moyenne</i>	41(28,67)	35(24,47)	1,009	0,528 - 1,926	
<i>Importante</i>	63(44,06)	75(52,45)	1,407	0,794 - 2,493	0,242
<b>Thé</b>					
<i>Faible</i>	72(50,35)	85(59,44)	1		
<i>Moyenne</i>	40(27,97)	32(22,38)	0,678	0,387 - 1,187	
<i>Importante</i>	31(21,68)	26(18,18)	0,710	0,387 - 1,305	0,271

**Tableau 26 : Analyse multivariée des différents facteurs de risques susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins (N=286)**

Facteurs	OR	IC95%	P-value
<b>Age</b>			
≤30 ans	1		
31-40 ans	0,899	0,277-2,913	
>40 ans	1,138	0,348-3,723	0,831
<b>Ménarche</b>			
≥13 ans	1		
<13 ans	1,463	0,872-2,457	0,150
<b>Parité</b>			
Nullipare	<b>1</b>		
Primipare	<b>0,68</b>	0,014-0,334	
Multipare	<b>0,007</b>	0,002-0,028	<b>0,0001</b>
<b>Prise de CO</b>			
Non	<b>1</b>		
Oui	<b>0,164</b>	0,097-0,278	<b>0,0001</b>
<b>Tabagisme</b>			
Aucun	<b>1</b>		
Tabagisme passif	<b>1,951</b>	1,206-3,155	<b>0,006</b>
<b>Consommation de conserves</b>			
Faible	<b>1</b>		
Moyenne	<b>1,441</b>	0,874-2,490	
Importante	<b>2,210</b>	0,984-4,962	<b>0,0141</b>
<b>Utilisation de cosmétiques</b>			
Faible	<b>1</b>		
Moyenne	<b>1,950</b>	1,045-3,638	
Importante	<b>10,008</b>	2,901-34,525	<b>0,0001</b>
<b>Antécédents familiaux</b>			
Non	1		
Oui	0,000	0,000-0,000	0,997

**Tableau 27 : Résultat de l'analyse multivariée des différents facteurs de risques susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins (N=286)**

<b>Facteurs</b>	<b>OR (ajusté)</b>	<b>IC95%</b>	<b>P-value</b>
<b>Age</b>			
<i>≤30 ans</i>	<b>1</b>		
<i>31-40 ans</i>	<b>1,066</b>	0,055-19,917	
<i>&gt;40 ans</i>	<b>3,510</b>	0,183-67,405	<b>0,029</b>
<b>Age de la ménarche</b>			
<i>≥13 ans</i>	<b>1</b>		
<i>&lt;13 ans</i>	<b>2,357</b>	0,961-5,778	<b>0,016</b>
<b>Parité</b>			
<i>Nullipare</i>	<b>1</b>		
<i>Primipare</i>	<b>0,015</b>	0,001-0,227	
<i>Multipare</i>	<b>0,000</b>	0,000-0,008	<b>0,0001</b>
<b>Poisson</b>			
<i>Faible</i>	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	<b>0,169</b>	0,060-0,475	
<i>Importante</i>	<b>0,011</b>	0,0001-0,260	<b>0,005</b>
<b>Œufs</b>			
<i>Faible</i>	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	<b>0,172</b>	0,054-0,546	
<i>Importante</i>	<b>0,241</b>	0,077-0,756	<b>0,015</b>
<b>Beurre</b>			
<i>Faible</i>	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	<b>0,049</b>	0,006-0,393	
<i>Importante</i>	<b>1,530</b>	0,316-7,410	<b>0,014</b>
<b>Utilisation de cosmétiques</b>			
<i>Faible</i>	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	<b>2,047</b>	0,674-6,223	
<i>Importante</i>	<b>31,457</b>	4,907-201,658	<b>0,0001</b>

**Analyse des facteurs de risque chez l'échantillon de patientes ayant subi un dosage plasmatique de BPA (N=80)**

Afin d'évaluer l'implication du BPA dans le développement des tumeurs fibromateuses utérines nous avons refait l'analyse des différents facteurs de risque chez l'échantillon de femmes ayant eu recours à un dosage plasmatique de BPA. Le **tableau 28** présente les résultats de ces analyses.

L'analyse univariée des mêmes facteurs évalués lors de la précédente analyse sur la population d'étude totale a révélée des associations qui cependant ne sont pas significatives, plusieurs facteurs sont concernés tels que l'âge, l'âge de la ménarche, le tabagisme, la consommation de conserves, l'utilisation de cosmétiques et la majorité des facteurs alimentaire mis à part le café pour le quel on note une association significativement positive ( $OR = 3,176$  [IC à 95% : 1,003-10,059],  $p = 0,049$ ). Pour ce qui est des associations significatives, La multiparité et la prise de contraceptive oraux (CO) semblent comme pour la précédente analyse jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la survenue des tumeurs fibromateuses ( $OR_{\text{multiparité}} = 0,007$  [IC à 95% : 0,0001-0,059],  $p < 0,001$  ;  $OR_{\text{CO}} = 0,379$  [IC à 95% : 0,150-0,962]), l'obésité et la présence de BPA dans le sang semblent quant eux impliqués fortement dans la survenue de ce trouble ( $OR_{\text{obésité}} = 5,741$  [IC à 95% : 2,154-15,297],  $p < 0,001$ ,  $OR_{\text{BPA}} = 10,33$  [IC à 95% : 3,685- 20,973],  $p < 0,001$  ).

L'analyse multivariée a quant elle retenue trois facteurs dans le modèle final (**tableau 29**) qui sont représenté par :

- la multiparité qui agirait autant que facteur protecteur ( $OR = 0,007$  [IC à 95% : 0,0001-0,059],  $p < 0,001$ )
- le surpoids ou l'obésité qui augmenterait considérablement le risque de développer ce genre de tumeurs ( $OR = 11,075$  [IC à 95% : 1,762-69,606],  $p = 0,01$ ).
- et enfin la présence de BPA dans le sang favoriserait considérablement le développement de tumeurs fibromateuses ( $OR = 20,856$  [IC à 95% : 2,989-145,542],  $p < 0,01$ ).

**Tableau 28 : Analyse univariée des différents facteurs susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins N=80 (suite)**

Facteur	Témoins(40) N(%)	Cas(40) N(%)	OR	IC95%	P-value	
<b>Surpoids ou obésité</b>						
Non	25(62,5)	9(22,5)	1			
Oui	15(37,5)	31(77,5)	<b>5,741</b>	2,154-15,297	<b>0,0001</b>	
<b>Age</b>						
<20 ans	1(2,5)	1(2,5)	1			
<b>Présence de BPA dans le sang</b>						
Non	30(75,0)	9(22,5)	1			
Oui	10(25,0)	31(77,5)	<b>10,333</b>	3,685-20,973	<b>0,0002</b>	
<b>Ménopause</b>						
<b>Lait et produits laitiers</b>						
≥13 ans	24(60,0)	5(12,5)	1			
Faible		29(72,5)	6(15,0)	1		
<13 ans	16(40,0)	12(30,0)	0,758	0,687-4,495	0,339	
Moyenne		23(57,5)	23(57,5)	0,833	0,223 - 3,120	0,787
Importante						
<b>Parité</b>						
<b>Viandes rouges</b>						
Faible		27(67,5)	30(75,0)	1		
Moyenne		9(22,5)	9(22,5)	0,900	0,312 - 2,598	
Importante		4(10,0)	1(2,5)	0,225	0,024 - 2,139	0,194
<b>Viandes blanches</b>						
Faible	11(27,5)	6(15,0)	8(20,0)	1		
Moyenne	29(72,5)	13(32,5)	16(40,0)	<b>0,379</b>	0,923-1,150-2,343	<b>0,001</b>
Importante		21(52,5)	16(40,0)	0,571	0,165 - 1,979	0,377
<b>Tabagisme</b>						
Aucun	16(40,0)	10(25,0)	1			
<b>Poisson</b>						
Faible		20(50,0)	27(67,5)	1		
Moyenne		17(42,5)	12(30,0)	0,523	0,205 - 1,336	
Importante		3(7,5)	1(2,5)	0,247	0,024 - 2,553	0,241
<b>Œufs</b>						
Moyenne	29(72,)	25(62,5)	0,690	0,236-2,016		
Faible		6(15,0)	7(17,5)	1,33	1	
Importante	3(7,5)	5(12,5)	19(47,5)	0,857	0,242-7,348	0,741
Moyenne		19(47,5)	19(47,5)	0,857	0,243 - 3,029	
<b>Cosmétiques</b>						
Faible		15(34,5)	14(35,0)	0,800	0,216 - 2,969	0,739
Importante	31(77,5)	23(57,5)	1			
<b>Fruits et légumes</b>						
Faible		3(7,5)	3(7,5)	1		
Moyenne		6(15,0)	4(10,0)	0,667	0,087 - 5,127	
Importante		31(77,5)	33(82,5)	1,065	0,200 - 5,676	0,942
Non	40(100,0)	30(75,0)	1			
Oui	0	10(25,0)	0,000	0,000-0,000	0,999	

**Tableau 28: Analyse univariée des différents facteurs susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins N=80 (suite)**

Fréquence de consommation	Témoins(40) N(%)	Cas(40) N(%)	OR	IC95%	P-value
<b>Beurre</b>					
<i>Faible</i>	31(77,5)	38(95,0)	1		
<i>Moyenne</i>	6(15,0)	2(5,0)	0,272	0,051 - 1,443	
<i>Importante</i>	3(7,5)	0	0,000	0,000 - 0,000	0,999
<b>Margarine</b>					
<i>Faible</i>	13(32,5)	7(17,5)	1		
<i>Moyenne</i>	16(40,0)	22(55,0)	2,554	0,831 - 7,842	
<i>Importante</i>	11(27,5)	11(27,5)	1,857	0,536 - 6,431	0,329
<b>Huile d'olive</b>					
<i>Faible</i>	25(62,5)	32(80,0)	1		
<i>Moyenne</i>	6(15,0)	3(7,5)	0,391	0,089 - 1,718	
<i>Importante</i>	9(22,5)	5(12,5)	0,434	0,129 - 1,458	0,177
<b>Huile (autres)</b>					
<i>Faible</i>	10(25,0)	7(17,5)	1		
<i>Moyenne</i>	16(40,0)	12(30,0)	1,071	0,316 - 3,636	
<i>Importante</i>	14(35,0)	21(52,5)	2,143	0,659 - 6,967	0,205
<b>Café</b>					
<i>Faible</i>	12(30,0)	6(15,0)	<b>1</b>		
<i>Moyenne</i>	11(27,5)	7(17,5)	<b>1,273</b>	0,326- 4,975	
<i>Importante</i>	17(42,5)	27(67,5)	<b>3,176</b>	1,003 - 10,059	<b>0,049</b>
<b>Thé</b>					
<i>Faible</i>	30(75,0)	25(62,5)	1		
<i>Moyenne</i>	7(17,5)	8(20,0)	1,371	0,436 - 4,309	
<i>Importante</i>	3(7,5)	7(17,5)	2,800	0,655 - 11,972	0,165



**Tableau 29 : Résultat de l'analyse multivariée des différents facteurs de risque susceptibles d'influencer la survenue des fibromes utérins (N=80)**

Facteur	OR (ajusté)	IC95%	P-value
<b>Parité</b>			
<i>Nullipare</i>	<b>1</b>		
<i>Primipare</i>	<b>0,038</b>	0,002-0,745	
<i>Multipare</i>	<b>0,006</b>	0,000-0,078	<b>0,0001</b>
<b>Surpoids ou obésité</b>			
<i>Non</i>	<b>1</b>		
<i>Oui</i>	<b>11,075</b>	1,762-69,606	<b>0,010</b>
<b>BPA plasmatique</b>			
<i>Non</i>	<b>1</b>		
<i>Oui</i>	<b>20,856</b>	2,989-145,542	<b>0,002</b>

### IV. Discussion

Certaines pathologies dites "hormono-dépendantes" qu'elles soient bénignes ou malignes peuvent être favorisées par un excès d'hormones. L'augmentation rapide de la prévalence de ces troubles peut être attribuée à plusieurs facteurs y compris la présence dans notre environnement de substances appelées perturbateurs endocriniens dont la structure et l'action est comparable aux hormones naturelles.

Selon l'OMS, l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens représenterait une menace globale face à la quelle il faudrait agir et ceci en se basant sur le nombre grandissant de données publiées durant les dix dernières années faisant état d'une association entre ces substances et divers troubles de santé chez l'être humain (OMS, 2013).

En Algérie, rares sont les études traitant des effets des perturbateurs hormonaux sur la santé de la population y compris celles des femmes en âge de procréation qui souffrent de plus en plus de problèmes gynécologiques entravant leur fertilité, leur qualité de vie et même parfois leur survie.

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener la présente d'étude et ceci afin d'évaluer principalement les risques d'une exposition chronique à un type très répandu de perturbateurs endocrinien connu sous le nom de bisphénol A (BPA) sur la fonction reproductrice de la population féminine Algérienne en âge de procréer.

Notre travail traite ainsi de deux parties, d'une part une enquête rétrospective préliminaire visant à estimer la fréquence d'un ensemble de pathologies gynécologiques hormono-dépendantes ayant touché les femmes de la région Ouest durant la dernière décennie de 2004 à 2014 et à en déduire la plus fréquente qui a fait par la suite l'objet d'étude de la deuxième partie qui a pour but d'explorer les différents facteurs de

risque associés à la pathologie choisie y compris l'exposition au BPA et d'évaluer de surcroît son degré d'implication parmi les autres facteurs dans la pathogenèse du trouble étudié.

Notre première enquête rétrospective nous a permis de recenser au cours de ces dix dernières années près de 2838 cas de pathologies gynécologiques hormono-dépendantes ou dans les quelles les hormones ont une certaine implication telles que : les cancers du sein et de l'ovaire, le léiomyome utérin, les adénofibromes, les kystes ovariens, l'hyperplasie endométriale ou encore l'endométriose.

Les pathologies les plus fréquentes restent de loin le léiomyome utérin pour les formes bénignes et le cancer du sein pour les formes malignes. Ces résultats s'accordent avec les données de la littérature qui décrivent ces deux pathologies comme les plus fréquentes chez la population féminine quel que soit sa localisation géographique ou son appartenance ethnique (Petraglia, 2008 ; Chellal et Demmouche, 2013 ; Corbex et *al.*, 2014 ; Sparic et *al.*, 2016).

Nous avons ainsi choisi pour la suite de notre enquête le léiomyome utérin comme pathologie d'investigation. En effet, ce trouble bien que bénin touche entre 20 et 25% des femmes en âge de procréation et a de lourds retentissements sur leur fertilité et leur qualité de vie (Okogbo et *al.*, 2011 ; Sparic et *al.*, 2016).

Toutefois, même si un grand nombre d'études a été mené sur le sujet et quelques pistes proposées, l'étiologie de la maladie fibromateuse utérine demeure inconnue. Nous avons ainsi mené une enquête de type cas témoin afin d'investiguer les différents facteurs susceptibles d'être impliqués dans cette maladie chez un échantillon représentatif de 286 femmes ayant séjournées au niveau de l'EHS de gynécologie et obstétrique durant la période allant de Octobre 2014 à Juin 2016.

La maladie myomateuse utérine est une pathologie fréquente souvent asymptomatique, en effet 35% des femmes ayant été hospitalisées au cours de notre enquête avait découvert fortuitement leur maladie. Pour les formes symptomatiques les saignements utérins et les douleurs pelviennes constituent les motifs de consultation les plus redondants (Weigienka et *al.*, 2003 ; Lippman et *al.*, 2003).

À l'issue de notre enquête nous avons remarqué que les femmes âgées entre 31 et 50 ans étaient les plus susceptibles d'être atteintes de tumeurs fibromateuses, les femmes de plus de 40 ans semblent présenter trois fois plus de risque de développer ce genre de troubles.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par la littérature qui décrit une augmentation du risque chez les femmes de développer des tumeurs fibromateuses durant leurs années de fertilité avec un pic enregistré aux environs de la quarantaine (Fairstein et *al.*, 2001 ; Flake et *al.*, 2003 ; Rice et *al.*, 2012 ; Shen et *al.*, 2013 ; Khan et *al.*, 2014).

Similairement à ce qui est véhiculé dans la littérature, l'âge précoce de survenue de la ménarche semble dans notre étude affecter le risque de contracter ce genre de tumeurs. En effet une association négative entre âge de la méarche et survenue de fibromes a été rapporté à maintes reprises par un certain nombre d'études (Flake et *al.*, 2001; Terry et *al.*, 2010 ; Chellal et Demmouche, 2013).

Selon les auteurs, cette association serait due au fait qu'une ménarche précoce confère aux femmes d'avantage de cycles qui en conséquence résultent en une exposition plus prolongée aux œstrogènes, hormones favorisant la croissance des tumeurs fibromateuse et ceci en causant des mutations génétiques au niveau des gènes contrôlant les divisions cellulaires des cellules myométriales suite à une forte cadence de division induite par ces hormones (Flake et *al.*, 2003).

L'analyse univariée des différents facteurs de risque liés au fibrome utérin a démontré que la prise de contraceptifs oraux serait un facteur protecteur contre le développement des tumeurs myomateuses utérines même si ce dernier a été écarté du modèle multivarié au profit de d'autres facteurs. Dans la littérature l'association entre prise de contraceptifs oraux et fibromes utérins est controversée avec des études rapportant tantôt une diminution du risque, tantôt une augmentation du risque ou même une absence de risque (Wise et *al.*, 2013 ; Sparic et *al.*, 2016).

Nos résultats ont également révélé une association négative entre la multiparité et le développement des léiomyomes utérins ce qui correspond parfaitement aux données de la littérature qui prônent l'effet protecteur de la multiparité contre la survenue des ces tumeurs (Rongière, 1999 ; Flake et *al.*, 2003 ; Chellal et Demmouche, 2013).

De nos jours, Le surpoids et l'obésité constituent un problème de santé de grande envergure touchant un grand nombre de populations à travers le monde quelque soit leur revenus et leur niveau de vie. Ainsi, selon les derniers chiffres de l'OMS parus en 2014, plus de 1,9 milliards d'adultes âgés de 18 ans et plus seraient en surpoids et près de 600 millions obèses (OMS, 2016).

L'accumulation excessive de graisses consécutive à une alimentation trop riche et mal équilibrée serait fortement associée à divers troubles dont des pathologies hormonodépendantes telles que le léiomyome utérin. La présente enquête nous a permis de confirmer cette hypothèse en retrouvant une association fortement positive entre surpoids ou obésité et développement de ces tumeurs bénignes. nos résultats corroborent avec ceux d'un bon nombre d'études qui ont rapporté une association positive entre prise de poids excessive et la croissance des fibromes (Lumbiganon et *al.*, 1995; Marshall et *al.*, 1998b; Sato et *al.*, 1998; Faerstein et *al.*, 2001; Wise et *al.*, 2005; Yang et *al.*, 2013; Shen et *al.*, 2016). Même si certaines études rapportent une absence d'association (Romieu et *al.*, 1991 ; Samadi et *al.*, 1996 ; Chiaffarino et *al.*, 1999 ; Chen et *al.*, 2001).

Cette association s'expliquerait par les divers perturbations métaboliques et hormonales créés par l'excès de poids. En effet, l'obésité est associée à la fois à une hyperinsulinémie et une résistance à l'insuline. L'insuline qui est facteur mitogène provoque à la fois une diminution de l'activité de la sex-hormone binding globuline (SHBG) et une augmentation de l'activité de IGF-1 qui est un facteur de croissance, d'autre part l'excès de tissu adipeux favoriserait une conversion des androgènes produits par les glandes surrénales en œstrone résultant en formes libres et donc actives d'oestradiol. Ces éléments pourraient de cette manière promouvoir la prolifération des cellules myométriales qui résulterait en tumeurs myomateuses (Kischner et *al.*, 1990; Andersen et *al.*, 1996 ; Moran et *al.*, 1999 ; Falkner et *al.*, 1999 ; Schawrtz et *al.*, 2000; Verkaralo et *al.*, 2001; Flake et *al.*, 2001).

De plus, le BPA semblerait également jouer un rôle dans le développement de l'obésité et ceci en se basant sur les données de plusieurs auteurs et des nôtres obtenus dans une étude précédente menée sur le modèle animal où des rats *Wistar* avaient présenté une obésité à l'âge adulte en étant exposé à de faibles doses de BPA de l'Ordre de 0,05mg/L (Oppeneer et Robien, 2014; Anteur et *al.*, 2016).

Toute la communauté scientifique s'accorde sur la relation entre alimentation et santé. En effet, une alimentation variée et équilibrée est un élément primordial dans la prévention de bons nombres de pathologies.

Nous avons ainsi cherché à travers l'enquête alimentaire entreprise à mettre en évidence le rôle de différents aliments dans le développement des fibromes utérins. Il a été ainsi constaté à la suite de l'analyse univariée de chaque facteur à part que certains aliments tels que les fruits et les légumes mais également le poisson pourraient avoir un effet protecteur contrairement à la consommation de graisses qui constituerait un facteur de risque.

L'ajustement de l'ensemble des facteurs alimentaires à d'autres facteurs connus pour leur implication dans la maladie n'a gardé que la consommation de beurre comme facteur de risque et la consommation de poisson et d'œufs autant que facteurs protecteur.

Nos résultats s'accordent dans une certaine mesure aux données de la littérature qui rapportent un effet protecteur pour la consommation de fruits et légumes et de poisson (Chiafarrino et *al.*, 1999 ; Parazzini et *al.*, 2013; Shen et *al.*, 2016).

Aucune association n'a toutefois, été retrouvée entre la consommation d'œufs, de beurre ou d'autres formes de graisse et le développement des tumeurs myomateuses (Chiaffarino et *al.*, 1999 ; He et *al.*, 2013).

Dans les circonstances présentes, même si l'étiologie de la pathologie fibromateuse utérine demeure ambiguë, il existe un consensus selon lequel elle serait œstrogène-dépendante. Ainsi, Les léiomyomes utérins pourraient probablement apparaître à la suite d'une exposition chronique à des contaminants environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens qui sont connus pour leur capacité à se lier aux récepteurs hormonaux et d'interférer ainsi, avec le système endocrinien contrôlant plusieurs fonctions y compris la fonction reproductrice (Flake et *al.*, 2001 ; Christin-Maitre et Hugon, 2009).

Le BPA est probablement l'exemple le plus célèbre de ces substances susceptibles d'avoir un lien de causalité dans la maladie myomateuse utérine au même titre que pour d'autres pathologies gynécologiques telles que l'endométriose, l'hyperplasie endométriale ou le SOPK pour lesquels un faible nombre d'études épidémiologiques a été entrepris jusqu'à présent en comparaison avec celles réalisées sur le modèle animal (Hiroi et *al.*, 2004; Shen et *al.*, 2013).

Notre étude est l'une des rares enquêtes menées en Algérie évaluant l'association entre BPA et fibrome utérin chez les femmes en âge de procréer. Le dosage de cette substance dans le sang de ces femmes par la technique ELISA a révélé que près de 75% des échantillons sanguins des femmes souffrant de fibromes utérins présentaient cette substance, ce qui est légèrement plus élevé que les résultats rapportés par Han et *al.*, qui ont effectué le même dosage mais avec une technique différente de la notre appelée Chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse.

Les auteurs de cette étude n'ont cependant pas observé contrairement à nous de différence significative dans la concentration sanguine moyenne de BPA entre les cas et des témoins au même titre que Shen et *al.*, qui ont réalisé un dosage à la fois sérique et urinaires de plusieurs perturbateurs endocriniens y compris le BPA (Han et *al.*, 2011, Shen et *al.*, 2013).

De plus l'analyse univarié et multivarié des facteurs de risque associés à la pathologie chez l'échantillon de femmes ayant subi le dosage ont tous révélé une association positive entre la maladie et l'exposition au BPA ce qui ne semble pas corroborer avec l'étude de Pollack et *al.*, qui n'ont retrouvé aucune association (Pollack et *al.*, 2015).

Ces résultats semblent être appuyés par certaines études *in-vivo* et *in-vitro* qui rapportent une implication du BPA dans la pathogenèse de la maladie fibromateuse utérine. Ainsi Newbold et *al.*, ont démontré que l'exposition *in-utero* au BPA pourrait contribuer au développement des tumeurs fibromateuses chez la descendance du rat *Wistar* à l'âge adulte (Newbold et *al.*, 2009).

Dans une autre étude réalisée cette fois-ci *in-vitro* d'autres auteurs sont arrivés à démontrer la capacité du BPA à promouvoir la croissance des cellules leiomyomateuses et ceci en interagissant avec le récepteur ER $\alpha$  et en favorisant l'expression de certains facteurs de croissance tels que : IGF-1 et VEGF (Shen et *al.*, 2014).

Plus récemment, Othman et *al.*, avaient également réussi à démontrer que les concentrations du BPA étaient plus importantes au niveau des tissus fibromateux animaux et humains, ce dernier avait ainsi la capacité d'accélérer la prolifération cellulaire qui résultait en une augmentation de l'épaisseur de la cavité utérine (Othman et *al.*, 2015).

Notre étude nous a permis de retrouver un risque plus élevé de développer des tumeurs fibromateuses chez les femmes exposées au tabagisme passif.



L'effet du tabac sur la prévalence des fibromes utérins demeure de manière générale controversée et la plupart des études se sont penché sur la relation entre fibrome et tabagisme actif (Sparic et *al.*, 2016). En effet, même si les anciennes études rapportent une diminution du risque chez les fumeuses et expliquerait ces effets par ses propriétés anti-œstrogéniques (Lumbiganon et *al.*, 1995; Marshall et *al.*, 1998b; Parazzini et *al.*, 1996). Des études plus récentes suivant une méthodologie plus rigoureuse ne rapportent aucune association (Wise et *al.*, 2004). Une association positive a même été observée dans une autre étude menée chez une population de femmes Américaines appartenant à des ethnies différentes (Dragomir et *al.*, 2010).

Plusieurs études épidémiologiques et cliniques suggèrent une prédisposition ou une origine génétique dans la physiopathologie des fibromes utérins et ceci en avançant plusieurs arguments. Le premier argument serait le caractère familial de certains fibromes. En effet, il existe une forte prévalence familiale pour cette pathologie avoisinant les 40% ce qui se rapproche des résultats de notre étude retrouvant que près de 30% des cas de fibromes avaient des parentes du premier ou du deuxième degré atteintes de la même pathologie (Vikhlyaeva et *al.*, 1995 ; Sato et *al.*, 2000; Othman et *al.*, 2008; Christin-Miitre et Hugon, 2009) .

De plus, il paraîtrait que dans les cas familiaux les femmes soient prises en charge plus précocement diminuant les problèmes d'infertilité contrairement aux cas non familiaux dont le diagnostic est plus tardif (Racinet, 2009).

Le deuxième argument est la présence d'anomalies chromosomiques et cytogénétiques dans près de 40 à 50% des tumeurs fibromateuses, ces anomalies constitueraient en des translocations, des délétions et des réarrangements chromosomiques impliquant les chromosomes 6,7, 12 et 14. Toutefois, ces réarrangements génétiques semblent secondaires à la formation tumorale dans la mesure où ils ne sont pas forcément observés dans tous les fibromes et dans le myomètre normal (Christin-Miitre et Hugon, 2009 ; Styer et *al.*, 2015).

Un autre argument s'ajoutant également à la liste est l'existence d'une différence de la prévalence selon l'éthnie des femmes atteintes. En effet les femmes de race noire souffriraient plus de fibromes utérins et ceci s'expliquerait par un polymorphisme du gène codant pour la cathécol-O-méthyltransférase (COMT) qui est une enzyme inactivant les métabolites du 17-bêta-estradiol et de l'estrone (Othman et *al.*, 2009).

La présente étude a révélé que près de 44,4% des femmes atteintes de fibromes utérins souffraient de problèmes d'infertilité. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature qui rapportent une prévalence de l'infertilité atteignant les 43% chez les femmes porteuses de tumeurs fibromateuses utérines (Mai et *al.*, 2015). Toutefois ; l'impact de la maladie fibromateuse utérine sur la fonction reproductrice et la fertilité des femmes en âge de reproduction en particulier demeure méconnu.

Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer l'implication de ces tumeurs dans la réduction de la fertilité des femmes qui en souffrent.

Ainsi, les fibromes utérins pourraient constituer selon leur taille et leur localisation un obstacle à l'acheminement des gamètes mâles et femelles mais également à celui de l'embryon dans la cavité utérine (Mai et *al.*, 2015; Purohit et Vigneswaran, 2016) .Ils agiraient également sur le péristaltisme utérin et induiraient un processus inflammatoire chronique, tous deux entravant le processus d'implantation (Richards et *al.*, 1998 ; Rackow et *al.*, 2010; Yohisho et *al.*, 2010 ; Yohisho et *al.*, 2012; Kido et *al.*, 2014 ).

Du point de vue génétique, la présence des tumeurs myomateuses conduirait également à une réduction significative de la concentration de gènes dits endométriaux HOXA10, HOXA11 et BTEB1 modulant la réceptivité endométriale (Matsuzaki et *al.*, 2009; Cakmak et *al.*, 2011 ; Alizadeh et *al.*, 2013).

Dans le cas où une conception a été possible, la présence d'un léiomyome utérin peut interagir négativement avec le développement embryonnaire allant jusqu'à entraver la viabilité de la grossesse.

Dans notre série, nous avons recensé 16,8% des cas qui avaient connu ce type d'association avec une augmentation du volume tumoral chez la majorité des patientes. Des cas d'avortement et de nécrobiose ont été également retrouvés, au même titre que les données fournies par la littérature rapportant diverses complications liées à la présence de fibromes utérins au cours de la grossesse telles que des fausses couches spontanées, des morts *in-utero*, des retards de croissance *in-utero*, des accouchements prématurés, ainsi que des anomalies de présentations (Lopes et *al.*, 1999). Toutefois, des accommodations peuvent être observées mais restent rares (11,9% des cas).

Concernant les stratégies thérapeutiques envisagées nous avons constaté que la thérapeutique hormonale de type progestatif de synthèse est souvent prescrite en première intention afin de stopper les formes hémorragiques, suivie de la thérapeutique chirurgicale qui est le plus souvent conservatrice.

En effet, la myomectomie est la démarche chirurgicale conservatrice la plus pratiquée chez les femmes jeunes désireuses de préserver leur fertilité. L'hystérectomie recours ultime pour le traitement définitif des fibromes peut être également pratiquée généralement chez des femmes à l'approche de la ménopause qui ne projettent plus de concevoir mais rarement chez des femmes en âge de procréer sauf dans des cas extrêmes où l'utérus est polymyomateux et que la conservation de ce dernier entraverait la survie de la patiente surtout en présence d'hémorragie. De façon générale, la décision du choix thérapeutique est basée sur de nombreux facteurs tels que : l'importance des symptômes, le nombre et la localisation et des tumeurs, le désir de grossesse, l'âge, les préférences personnelles (Chellal et Demmouche, 2013 ; Khan et *al.*, 2014).

## **Conclusion et perspective**

Depuis son apparition en 2006, la polémique s'articulant autour du BPA n'a cessé de prendre de l'envergure. En effet, ce monomère qui est doté d'une activité œstrogénique, bien que faible et largement utilisé par l'industrie plastique y compris pour la confection d'emballages alimentaires, de scellements dentaires ou de divers ustensiles de la vie courante serait incriminé dans de nombreuses pathologies y compris celles affectant le système reproducteur.

Dans ce contexte, notre étude a été réalisée dans le but d'investiguer une possible association entre une exposition chronique à cette substance et l'apparition de troubles gynécologiques à caractère hormono-dépendant chez les femmes en âge de procréation.

Ainsi, la première partie de notre enquête portant sur le suivi de l'évolution de ces troubles gynécologiques durant la dernière décennie (de 2004 à 2014) nous a révélée une augmentation fulgurante de leur fréquence avec une prédominance du léiomyome utérin chez les femmes en âge de procréer

En effet, le Léiomyome utérin est une tumeur bénigne très fréquente avec des retentissements lourds sur la fertilité et la qualité de vie des femmes qui en souffrent.

Notre deuxième enquête de type Cas-témoins nous a permis d'identifier divers facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la pathogenèse du léiomyome utérin tels que l'âge, une précocité dans la survenue de la ménarche, la nulliparité, l'obésité, ainsi que la consommation accrue de certains aliments telles que les graisses animales y compris le beurre.

Nous avons également constaté que l'exposition au BPA constituait un facteur de risque potentiel pour le développement des fibromes utérins aux côtés des facteurs cités précédemment et réputés pour leur implication dans le développement de la maladie fibromateuse utérine. En effets, les femmes de notre série présentant ce type de tumeurs avaient des taux sériques de BPA significativement plus élevés.

Ces résultats viennent ainsi confirmer les effets délétères du BPA sur la santé humaine en particulier sur la fonction reproductrice des femmes en âge de procréation.

Toutefois, l'interprétation de ces résultats doit être nuancée en raison des limites et des biais. En effet, la principale limite de notre enquête était un échantillon relativement réduit cantonné à une seule région du territoire Algérien.

De ce fait, il serait plus judicieux de poursuivre cette enquête sur une population plus large de femmes Algériennes résidant dans différentes régions du territoire et par la même occasion d'élargir nos investigations sur d'autres pathologies gynécologiques à caractères hormono-dépendants tels que le cancer du sein qui constitue un véritable enjeu sanitaire. Et essayer également d'établir la relation entre BPA et infertilité chez les deux sexes afin de faire prendre conscience de la dangerosité de l'exposition à ces substances dans un pays où les matières plastiques et chimiques sont abandonnés délibérément dans la nature et qui peine à appliquer une politique de gestion des déchets efficace.

## **Références bibliographiques**

### A

**Abbara A.** (2014) Fibrome utérin. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/fibrome.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/fibrome.html) . [Consultée le : 06/04/2015].

**Aboubekr F.** (2014) Kyste de l'ovaire. [pdf]. Disponible sur : [http://www.univ-sba.dz/fmed/images/Kyste\\_ovarien.pdf](http://www.univ-sba.dz/fmed/images/Kyste_ovarien.pdf) . [Consulté le : 15/06/15]

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

**Aghajanova L., Giudice L.C.** (2011) Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro. *Reprod Biomed Online*; 22(3):249-56.

**Andersen J.** (1996). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Endocrinol*; 14:269–282

**Anteur H.Y., Bendahmane M., Khan N.A.** (2016). Perinatal Exposure to Bisphenol A Affects Body Weight and The Reproductive Function of Wistar Rat. *J. Appl. Environ. Biol. Sci.*; 6(3)1-8.

**Anger J-P., Kintz P.** (2011). Le bisphénol A (BPA) : le prochain scandale sanitaire pourra-t-il être évité ? Bisphenol A (BPA): can the next health scandal be avoided? *Ann Toxicol Anal.*; 23(1): 1-5.

**Anses** (2011). Effets sanitaires du bisphénol A. rapport d'expertise collective. 382pp.

**Ansquer Y., Santulli P., Colas C., Jamali M., Tournigand C., Duperray L., Duperray B., jannet D., Carbone B.** (2010) Néoplasie lobulaires intra-épithéliales : hyperplasie lobulaire atypique et cancer lobulaire *in-situ*, *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 39 : 91-101.

**Aschberger K., Castello P., Hoeskstra E., Karakitsios S., Munn S., Pakalin S., Sarigiannis D.** (2010). Bisphenol A and baby bottles: challenges & perspectives. JRC scientific and technical reports. (Publications Office of the European Union, Luxembourg)

**Audebert A.** (2002). Physiopathogénie des fibromes utérins. Les JTA (Journées de Techniques Avancées en Gynécologie Obstétrique) [en ligne]. Disponible sur : [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=274](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=274). [Consulté 07/03/2015].



### B

**Bailin P.D., Byrne M., Lewis S. et al.** (2008) Public awareness drives market for safer alternatives: bisphenol A market analysis report. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.iehn.org/publications.reports.bpa.php> (Consulté 18/01/2016).

**Barontini M., García-Rudaz M.C., Veldhuis J.D.** (2001) Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome. *Arch Med Res*; 32(6):544-52.

**Belaisch J.** (2003) L'endométriase. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : *Elsevier Masson*, 330p.

**Brede C., Fjeldal P., Skjevraak I., Herikstad H.** (2003). Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam*; 20 : 684-689

**Blanc B., Poirier A.** (1999) Imagerie médicale en gynécologie. Paris : *Springer Science & Business Media* : 176p.

**Blanc B., Cravello L., Roger V.** (2004a) Gynécologie chirurgicale. France : *Wolters Kluwer*, 355p.

**Blanc B. Sultan C., Jamin C.** (2004b) Traité d'oncologie médicale. Paris : *Springer Science & Business Media* : 608p.

**Bouyer J., Hémon D., Cordier S.** (1993) Épidémiologie. Principes et methods quantitative. Paris Édition INSERM.

**Brun J-L., Descat E., Boubli B., Dallay D.** (2006) Les hyperplasies de l'endomètre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 35 : 542-550.

**Buck Louis G.M., Hediger M.L., Pen ~a J.B.** (2007). Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod.*; 22(12):3232-3236.

**Burbank F.** (2004) Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common biology? *J Am Assoc Gynecol Laparosc*; 11(2):138-152.

### C

**Calafat A.M., Ye X., Wong L.Y., Reidy J.A., Needham L.L.** (2008). Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect*; 116 : 39-44.

**Calafat A.M., Weuve J., Ye X., Jia L.T., Hu H., et coll.** (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect*; 117: 639-644.

**Campbell N.A, Reece J.B, Urry L.A., Cain M.L., Wasserman S.A., Minorsky P.V., Jakson R.B.** (2012) *Campbell Biology*, 4ème édition. Québec: *Pearson*, 1455p.

Camproux A.C. (1998). Méthodes multivariées (2) : la régression logistique. *Sang Thrombose Vaisseaux* ; 10(10).

**Cakmak H., Taylor H.S.** (2011). Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update.*; 17(2):242–53.

**Carwile J.L., Luu H.T., Bassett L.S., Dricoll D.A., Yuan C., et coll.** (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect*; 117 : 1368-1372.

**Caserta D., Di Segni N., Mallozzi M., Giovanale V., Mantovani A., Marci R., Moscarini M.** (2014) Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reprod Biol Endocrinol*; 12:37.

**CE. Joint research center** (2010a). European Union Risk Assessment Report -Environment Addendum of April 2008 - 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (Bisphenol-A) - Part 1 Environment. Publications Office of the European Union, JRC Scientific and Technical Reports (EUR collection) No. EUR 24588 EN (Publications Office of the European Union, Luxembourg).

**CE Joint Research Centre** (2010b) European Union Risk Assessment Report -Human Health of April 2008 - 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (Bisphenol-A) - Part 2 Human Health. Publications Office of the European Union, JRC Scientific and Technical Reports (EUR collection) No. EUR 24589 EN (Publications Office of the European Union, Luxembourg)

## Références bibliographiques

---

**Chalal N., Demmouche A.** (2013). Profil épidémiologique des fibromes utérins dans la région de Sidi Bel Abbès, Algérie. *Pan Afr Med J.*; 6;15-7.

**Chen C.R., Buck G.M., Courey N.G., et al.** (2001). Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol*; 153:20–26.

**Chevalier N.** (2008) Gynécologie-obstétrique. Paris: *Estem*, 194p.

**Chiapparino F., Parazzini F., La Vecchia C., Chatenoud L., Di Cintio E., Marsico S.** (1999). Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol*; 94:395–398.

**Christin-Maitre S., Hugin J.** (2009). Physiopathogénie des fibromes utérins. *Mt médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie* ; 11(2) : 123-7.

**Cladiere M., Gasperi J., Lorgeoux C., Bonhomme C., Rocher V., Tassin B.** (2013). Alkylphenolic compounds and bisphenol A contamination within heavily urbanized area: case study of Paris. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20, 2973–2983.

**CNGOF** (1999). Recommandations pour la pratique clinique, prise en charge des fibromes. [En ligne]. Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_05.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_05.HTM) . [Consulté le 05/04/215].

**CNGOF** (2013). Recommandations pour la pratique clinique, prise en charge des kystes de l'ovaires présumés bénins. [En ligne]. Disponible sur : [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_09.HTM#fonctio](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_09.HTM#fonctio) . [Consulté le 17/06/15].

**Cobellis L., Colacurci N., Traburco E., Carpentero C., Grumetto L.** (2009) Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomed Chromatogr.*; 23: 1186-1190.

**Coors A., Jones P., Giesy J., Ratte H.,** (2003). Removal of estrogenic activity from municipal waste landfill leachate assessed with a bioassay based on reporter gene expression. *Environ. Sci. Technol*; 37: 3430–3434.

**Corbex M., Bouzidi S., Boffetta P.** (2014) Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *European Journal of cancer* ; 50 (10): 1808-18.

**Coronado G.D., Marshall L.M., Schwartz S.M.** (2000) Complications in pregnancy. Labor and delivery with uterine leiomyomas: A population-based study. *Obstet Gynecol* ; 95 : 764-769.

**Cousins, I.T., C.A. Staples, G.M. Klečka et D, Mackay.** (2002). « A multimedia assessment of the environmental fate of bisphenol A ». *Human and Ecological Risk Assessment (HERA)*. 8: 1107-1136.

### D

**Dadoue J.P.** (2006). Biologie de la reproduction humaine. Paris : *Ellipses*, 157p.

**Deschildre L., Hurtevent-Labrot G., Savage J., Bercez H., Taieb S., Ceugnart L.** (2006). Tumeurs bénignes et mastopathies complexes : Aspects radiologiques. 28èmes journées de la SFSPM. Lille, Novembre 2006, France : DaTeBe, Courbevoie (FRA).

**Diezi J.** (2009) Perturbateurs endocriniens : considérations générales, et exemples du Bisphénol A et des phtalates. *PAEDIATRICA* ; 20 (4) : 62-63.

**Doerge D.R., Twaddle N.C., Woodling K.A., Fisher J.W.** (2010a) Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 248: 1-11.

**Doerge D.R., Vanlandingham M., Twaddle N.C., Delclos K.B.** (2010b) Lactational transfer of bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*; 199: 372-376.

**Dragomir A.D., Schroeder J.C., Connolly A., Kupper L.L., Hill M.C., Olshan A.F., et al.** (2010). Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reprod Sci.*; 17(11): 1029-1035.

**Drapier-Faure E., Jamin C.** (2003) La ménopause. Paris : *Wolters Kluwer*, 197p.

**Duval G., Simonot B.** (2010) Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air pur*; 79 : 1-9.

### E

**Edorh A.** (1996) Expression d'oncogènes et tumeurs mammaires: étude clinique et développement d'un modèle de souris transgéniques pour v'Ha'ras en toxicologie. Thèse de doctorat : science de la vie. Metz : Université de Metz.

## Références bibliographiques

---

**EFSA** (2015) Avis scientifique sur le bisphénol A (2015). [Pdf]. Disponible sur : [http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate\\_publications/files/factsheetbpa150121-fr.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetbpa150121-fr.pdf) . Consulté le 04/09/2015.

**Ehrlich S., Williams P.L., Missmer S.A., Flaws J.A., Berry K.F., Calafat A.M., Ye X., Petrozza J.C., Wright D., Hauser R.** (2012a) Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *EnvironHealth Perspect*; 120:978–983.

**Ehrlich S., Williams P.L., Missmer S.A., Flaws J.A., Ye X., Calafat A.M., Petrozza J.C., Wright D., Hauser R.** (2012b) Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Hum Reprod*; 27:3583–3592.

**Elfegigi M.** (2013). *Tumeurs phyllodes du sein : expérience du centre régional d'oncologie Hassan ii d'Oujda (à propos de 5 cas).*Thèse de doctorat : médecine. Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.

**El Sanharawi M., Naudet F.** (2013). Comprendre la régression logistique. *Journal français d'ophtalmologie*; 36 : 710-715.

**Engel S.M., Levy B., Liu Z., Kaplan D., Wolff M.S.** (2006). Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid. *Reprod Toxicol* ; 21 : 110-112.

**Epstein O.** (2000) Examen clinique: éléments de sémiologie médicale, 2<sup>ème</sup> édition. Paris : *De Boeck Supérieur*, 424p.

**EQC.** (2003). Version 2.02. Peterborough (ON): Trent University, Canadian Environmental Modelling Centre. [en ligne] Disponible sur : [/aminss/envmodel/models/EQC2.html](http://aminss/envmodel/models/EQC2.html) . [Consultée le 31/07/2015]

**EUROPEAN COMMISSION.** European Union Risk assessment Report. (2003) CAS No: 80-05-7 EINECS No: 201-245-8 - 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol A). European commission (Ed). 302p.

**Evans P., Brunzell S.** (2007). Uterine Fibroid Tumors. *Am Fam Physician*; 75: 1503-8.

### F

**Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N.** (2001) Risk factors for uterine leiomyoma : A practice – base case-control study. African-American Heritage, Reproductive History, Body Size, and Smoking. *Am J Epidemiol*; 153 : 1-10.

**Falcy M., Mur J-P., Pilliere F., Dornier G.** (2000) Le point des connaissances sur les perturbateurs endocriniens. *INRS*. [pdf]. Disponible sur :

**Falkner B., Sherif K., Sumner A., et al.** (1998). Hyperinsulinemia and sex hormones in young adult African Americans. *Metabolism*; 48:107–112

**Fellman M., Battegay R., Rauchfleisch U., Mall Haefeli M.** (1983). Comparativesocioeconomic, anamnestic and psychological studies of patients with uterine myoma and uterine prolapse. *Schwei Arch neurol Neurochir psychiatr*; 132: 105-115.

**Fernandez H., Azoulay C., Rostoker G.** (2005). Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. *J Gynecol Biol Reprod*; 34 : 360-405.

**Flake G.P., Andersen J., Dixon D.** (2003) Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review. *Environ Health Perspect*; 111(8): 1037-54.

**Frye C., Bo E., Calamandrei G., Calza L., Dessi-Fulgheri F., fernandez M., Fusani L., Kah O., kajta M., le Page Y., Patisaul H.B., Venerosi A., Wojtowicz A.K., Panzica G.C.** (2011). Endocrine disrupters: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behavior and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol*; 24(1): 144–159.

**Fujimoto V.Y., Kim D., vom Saal F.S., Lamb J.D., Taylor J.A., Bloom M.S.** (2011) Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*; 95:1816–1819.

**Furelaud G., Devos N., Sabouret A.** (2014) La mise en place de l'appareil génital [en ligne]. Disponible sur : <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/sexegene/> .[Consulté le 04/07/2014]

### G

**Gallard F., Comby F., Desmoulière A.** (2014) L'endométriiose ou les endométrioses ? *Actualités pharmaceutiques*; 53(538) : 16-19p.

**Gao H., Yang B-J, Li N., Feng L-M., Shi X-Y., Zhao W-H., Liu S-J.** (2014) Bisphenol A and hormone-associated cancers : current progress and perspectives. *Medecine*; 94(1) : e211.

**Geens T., Roosens L., Neels H., Covaci A.** (2009). Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* ; 76 : 755-760.

**Ghanassia E., Procureur V.** (1999) embryologie : biologie du développement et de la reproduction. Paris : *De Boeck Estem*, 418p.

**Ginsberg G., Rice D.C.** (2009) Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environmental Health Perspectives*; 117: 1639-1643.

**Goldin B.R., Adlercreutz H., Gorbach S.L., Warram J.H., Dwyer J.T., Swenson L., et al.** (1982). Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med*; 307:1542–1547.

**Goldman L., Masson P.L.** (2013). Goldman's Cecil Medicine Cancérologie, 24ème édition. Italie: *Elsevier Health Sciences*, 336p.

**Gompel C., Koss L. G.** (1996). Cytologie gynécologique et ses bases anatomo-cliniques. Paris: *Lippincott Williams & Wilkins*, 200p.

**Goodman J.E., Witorsch R.J., McConnell E.E., Sipes I.G., Slayton T.M., et coll.** (2009). Weight-of-evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol*; 39: 1-75

**Gorbach S.L., Goldin B.R.** (1987). Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. *Prev Med*; 16:525–531.

**Grundey S.M., Hansen B., Smith Jr S.C., Cleeman J.I., Kahn R.A.** (2004). Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and

## Références bibliographiques

---

Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*; 109(4):551–6.

### H

**Han M.S., Byun J.C., Park J.E., Kim J.Y., Chung J.Y., Kim J.M.** (2011). Bisphenol-A Concentrations from Leiomyoma Patients by LC/MS. *Toxicol Res.*; 27(1):49-52.

**Hankinson S.E., Willett W.C., Manson J.E., Hunter D.J., Colditz G.A., Stampfer M.J., Longcope C., Speizer F.E.** (1995) Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*; 87: 1297–1302.

**Harlicot J-P., Morcel K.** (2002) Gynécologie. Paris : Éditions ESTEM, 77p.

**Hasan F., Arumugam K., Sivanesaratnam V.** (1990) Uterine leiomyoma in pregnancy *Int J Gynecol Obstet* ; 34 : 45-48.

**He Y., Zeng Q., Dong S., Qin L., Li G., Wang P.** (2013). Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. *AsiaPac J Clin Nutr*; 22 (1):109-117.

**Heffner L.J.** (2003). Reproduction humaine. Paris : De Boeck Supérieur, 128 p.

**Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, et al.** (2004) Differences in serum bisphenol a concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.*; 51:595-600.

**Hodges L.C., Bergerson J.S., Hunter D.S., Walker C.L.** (2000). Estrogenic effects of organochlorine pesticides on uterine leiomyoma cells *in vitro*. *Toxicol Sci*; 54:355–64.

### I

**INERIS.** (2010). Rapport d'étude : Le Bisphénol A - mise à jour juin 2010. Ineris, No. DRC-10-109972-01125C (Ineris, Verneuil-en-Halatte). 24pp.

**INRS.** (2010) Fiche toxicologique FT 279 - Bisphénol A. INRS, (INRS, Paris).

**INSERM.** (2010), *Bisphénol A effets sur la reproduction, rapport préliminaire d'expertise collective*. 90pp.



**Itoh H., Iwasaki M., Hanaoka T., Sasaki H., Tanaka T., Tsugane S.** (2007) Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: Cross-sectional study. *Environ Health Prev Med.*; 12(6):258-64

### J

**Jégou B., Jouannet P., Spira A.** (2009). La fertilité est-elle en danger ? Editions La Découverte, Paris: 231p.

### K

**Kaddar N., Harthe C., Dechaud H., Mappus E., Pugeat M.** (2008). Cutaneous penetration of bisphenol A in pig skin. *J Toxicol Environ Health A*; 71 : 471-473.

**Kamioski B.T.** (1993) Evaluation of the influence of certain epidemiologic factors on development of uterine myomas. *Wiad Lek*; 46: 592-96.

**Kandaraki E., Chatzigeorgiou A., Livadas S., et al.** (2011) Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E480-4.

**Katsouyami K., Boyle P., Trichopoulos D.** (1991) Diet and urine estrogens among postmenopausal women. *Oncology*; 48:490-94.

**Kawagoshi. Y., Fujita Y., Kishi I., Fukunaga I.,** (2003). Estrogenic chemicals and estrogenic activity in leachate from municipal waste landfill determined by yeast two-hybrid assay. *J. Environ. Monit* ; 5 : 269-274.

**Key T.J., Pike M.C.** (1988) The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*; 24 : 29-43.

**Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E.** (2001) Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*; 2 : 133-40.

**Kim D.H, Kim M-L., Song T., Kim M.K., Yoon B.S., Seong S.J.** (2014) Is myomectomy in women aged 45 years and older an effective option ? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*; 177: 57-60.

**Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K.** (2014) Uterine fibroids : current perspectives. *International Journal of Women's Health*; 6 : 95-114.

**Kido A., Ascher S.M., Hahn W., Kishimoto K., Kashitani N., Jha R.C., et al.** (2014). 3 T MRI uterine peristalsis: comparison of symptomatic fibroid patients versus controls. *Clin Radiol.* ;69:468–72.

**Kido K.H., Langenberg P., Seidman J.D., Stolley P.D., Guzinski G.M.** (1996) Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med*, 41 : 483-90.

**Kovacs G.T., Norman R.** (2007) Polycystic Ovary Syndrom. 2<sup>nd</sup> edition. New York: *Cambridge University*, 395p.

**Kuiper G., Lemmen J., Carlsson B., Corton J., Safe S., Van Der Saag P., Van Der Burg B., Gustafsson J.** (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*; 139 : 4252-4263.

### L

**Lacombe M.** (2006) Abrégé d'anatomie et physiologie humaine. Paris : *De Boeck*, 229 p.

**Lansac J., Lecompte P., Marret H.** (2012) Gynécologie pour le praticien. Paris : *Masson*, 567p.

**Laughlin S.K., Schroeder J.C., Baird D.D.** (2010) New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med*; 28(3):204–217.

**Larousse** (2012). Appareil génital féminin. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil\\_g%C3%A9nital\\_f%C3%A9minin/13291](http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_g%C3%A9nital_f%C3%A9minin/13291) [Consulté 10/06/2014].

**Lathi R.B., Liebert C.A., Brookfield K.F., Taylor J.A., vom Saal F.S., Fujimoto V.Y., Baker V.L.** (2014) Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertil Steril*; 102(1):123-8.

**Lee Y.J., Ryu H.Y., Kim H.K., Min C.S., Lee J.H., et coll.** (2008). Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reprod Toxicol*; 25: 413-419

## Références bibliographiques

---

**Lee Ch-Ch., Jiang L-Y., Kuo Y-L., Hsieh Ch Y., Chen C., Tien Ch J.,** (2013). The potential role of water quality parameters on occurrence of nonylphenol and bisphenol A and identification of their discharge sources in the river ecosystems. *Chemosphere* 91, 904–911.

**LeJeune V.** (2010) Fausses-couches spontanées répétées : bilan étiologique et prise en charge des grossesses ultérieures. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*; 395 : F11-F16.

**Lepage J., Luton D., Azria E.** (2015) Fausses couches spontanées à répétition. *EMC- Traité de Médecine AKOS* ; 10 (2) : 1-8.

**Lévy L.** (2006). Pathologie bénigne du sein. *Feuillets de radiologie* ; 46(6) : 395-431.

**Lewis S.M., Heitkemper M.M., Dirksen S.R.** (2011). Soins infirmiers: médecine, chirurgie. Paris : *Groupe de Boeck*, 2905 p.

**Lim D.S., Kwack S.J., Kim K.B., Kim H.S., Lee B.M.** (2009a) Potential risk of bisphenol A migration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. *J Toxicol Environ Health A*; 72 : 1285-1291.

**Lim D.S., Kwack S.J., Kim K.B., Kim H.S., Lee B.M.** (2009b) Risk assessment of bisphenol A migrated from canned foods in Korea. *J Toxicol Environ Health A*; 72 : 1327-1335.

**Lippman S.A., Warner M., Samuels S., Olive D., Vercellini P., Eskenazi B.** (2003). Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril.*; 80(6):1488-94.

**Lopes P., Thibaud S., Simonnet R., Boudineau M.** (1999) Fibrome et grossesse: quels risques ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 28 : 772-777.

**Lumbiganon P., Rugpo S., Phandhu-fung S., Laopaiboon M., Vudikamraksa N., Werawatakul Y.** (1995) Protective effect of depot medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynecol*; 103: 909-914.

**Luoto R., Keskimäki I., Reunanen A.** (1997) Socioeconomic variations in hysterectomy: evidence from a linkage study of the Finnish hospital discharge register and population census. *J Epidemiol Community Health*; 51: 67-73.

### M

**Machtinger R., Combelles C.M.H., Missmer S.A., Correia K.F., Williams P., Hauser R., Racowsky C.** (2013) Bisphenol-A and human oocyte maturation *in vitro*. *Hum Reprod*; 28(10): 2735-2745.

**Machtinger R., Orvieto R.** (2014) Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: review of animal and human data. *Reprod Biomed Online*; 29 : 404-410.

**MacMahon B., Trichopoulos D., Cole P., Brown J.** (1982). Cigarettesmoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 307:1062–1065.

**Mahnane A., Hamdi Cherif M.** (2012) Épidémiologie du cancer du sein en Algérie ; actualité dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 2012, *société Algérienne d'oncologie Médiacle (SAOM)* [enligne]. Disponible sur : [http://www.santemaghreb.com/algerie/documentations\\_pdf/cancer\\_sein\\_2012/1.pdf](http://www.santemaghreb.com/algerie/documentations_pdf/cancer_sein_2012/1.pdf) [Consulté 31/08/2014].

**Mai A.H. Demmouche A. Bendahmane M.** (2015). A retrospective study of the relation between uterine fibroids and female infertility in an Algerian population. *JODAGH*; 4(4): 179-185.

**Mariscal-Arcas M., Rivas A., Granda A., Monteagudo C., Murica M.A., et coll.** (2009). Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol*; 47: 506-510.

**Marshall L.M., Spiegelman D., Barbieri R.L., Goldman M.B., Manson L.M., Colditz G.A, et al.** (1997) Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *ObstetGynecol*, 90: 967-73.

**Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A., Barbieri R.L., et al.** (1998a). A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*; 70:432–4.

**Marshall L.M., Spiegelman D., Manson J.E., Goldman M.B., Barbieri R.L., Stampfer M.J., et al.** (1998b). Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology*; 9:511–517.

**Matar N., Soumani A., Noun M., Chraïbi T., Himmi A., Elmansouri A., Aderdour M., Bekkay M.** (1997). Tumeurs phyllodes du sein : à propos de 41 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 26 : 32-36.

**Matsumoto, H., Adachi, S., Suzuki, Y.** (2005). Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and its concentration changes over 6 months. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 48,459–466.

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

**Mazur C.S., Kenneke J.F., Hess-Wilson J.K., Lipscomb J.C.** (2010) Differences between human and rat intestinal and hepatic bisphenol A glucuronidation and the influence of alamethicin on in vitro kinetic measurements. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*; 38: 2232-2238.

**Meye J.F.** (2008) Chapitre 2 : Fibrome Utérin. Faculté de Médecine de Libreville. [en ligne] Disponible sur : <http://www.fmp-usmba.ac.ma/umvf/UMVFMiroir/sahel/ech/gyneco02/c01/> [Consulté le 05/04/15].

**Michalowicz. J.** (2014) Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Enviromental Toxicology and Pharmacology* ; 37 : 738-58.

**Mielke H., Gundert-Remy U.** (2009). Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicol Lett*; 190 : 32-40.

**Mignotte H.** (2011). *Maladies du sein, 2<sup>ème</sup> édition*. Italie : Elsevier Masson, 216p.

**Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ.** (2004) In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.*; 82(6):1501-1508.

**Mok-Lin E., Ehrlich S., Williams P.L., Petrozza J., Wright D.L., Calafat A. M., Ye X., Hauser R.** (2010) Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*; 32:1–9.

**Moore K.L., Dalley A.F.** (2001). Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. Paris : *De Boeck Supérieur*, 1177 p.

## Références bibliographiques

---

**Moran C, Hernandez E, Ruiz JE, et al.** (1999). Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest*; 47:1–5.

**Morel N.** (2008). Généralités sur le cancer (formation continue AS en cancérologie). CHUR de Besançon [en ligne]. Disponible sur : [http://www.chu-besancon.fr/3c/generalites\\_sur\\_le\\_cancer.pdf](http://www.chu-besancon.fr/3c/generalites_sur_le_cancer.pdf) .[Consulté 23/08/2014].

**Multigner L., Kadhel P.** (2008) Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Archives de maladies professionnelles et de l'environnement* ; 69 : 710-17.

### N

**Nguyen S.H., Bourouina R.** (2008). Manuel d'anatomie et de physiologie. Paris : *Wolters Kluwer France*, 421 p.

**Nisolle M., Alvarez M-L., Colombo M., Foidart J-M.** (2007) Pathogenèse de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 35 (9) : 898-903.

**Nkondjock A., Ghadirian P.** (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *M/S : médecine sciences* ; 21(2) : 175-180.

**Nunez A.A., Kannan K., Giesy J.P., Fang J., Clemens L.G.** (2001). Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere*; 42 : 917-922.

**Newbold R.R., Jefferson W.N., Padilla-Banks E.** (2009) Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect.*; 117(6):879-85.

### O

**Okogbo F.O., Ezechi O.C., Loto O.M., Ezeobi P.M.** (2011). Uterine Leiomyomata in South Western Nigeria: a clinical study of presentations and management outcome. *Afr Health Sci.*; 11(2): 271-278.

**Olea N., Pulgar R., Perez P., Olea-Serrano F., Rivas A., Novillo-Fetrel A., Pedraza V., Soto A.M., Sonnenschein, C.** (1996). Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect* ; 104 : 298-305.

**Olea N., Arrebola J.P., Taoufiki J., Fernandez-Valades R., Prada R., et coll.** (2008). Alkylphenols and bisphenol-A and its chlorinated derivatives in adipose tissue of children. *In* : ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY II. 110, KUNGOLOS A, ZAMORANO M (Eds). Wit transactions on ecology and the environment, *WIT Press*; 129-138.

**Organization Mondiale de la Santé (OMS).** (2013) Rapport historique sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques. [en ligne]. Disponible sur :[http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone\\_disrupting\\_20130219/19/fr/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/19/fr/) [Consultée le 02/08/2016]/

**Organization Mondiale de la Santé (OMS).** (2016) Obésité et surpoids (Aide mémoire N° 131. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>. [Consultée le 18/09/16]

**Oppeneer S. J., Robien K.** (2014) Bisphenol A exposure and associations with obesity among adults: a critical review. *Public Health Nutr.*; 18(10):1847-63.

**Othman E.R., Al-Adly D.M., Elgamal D.A., Ghandour N., El-Sharkawy S.** (2015) Bisphenol A Concentrates Preferentially in Human Uterine Leiomyoma and Induces Proliferation in Rat Myometrium. *Reprod Sci.*; 23(4):508-14.

## P

**Padmanabhan V., Siefert K., Ranson S., Johnson T., Pinkerton J., et coll.** (2008). Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol*; 28 : 258-26.

**Parazzini F., La Vecchia C., Negri E., Cecchetti G., Fedele L.** (1988). Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol*; 72:853–857.

**Parazzini F., Negri E., La Vecchia C., Rabaiotti M., Luchini L., Villa A., et al.** (1996). Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med*; 41:316–320.

**Parazzini F.** (2006) Risk factors for clinically diagnosed uterine fibroids in women around menopause. *Maturitas*; 55(2):174–179.

**Parazzini F., Di Martino M., Candiani M., Viganò P.** (2015). Dietary components and uterine leiomyomas: a review of published data. *Nutr Cancer.*; 67(4):569-79. **Petraglia**

**F., Musacchio C., Luisi S., De Leo V.** (2008) Hormone-dependent gynaecological disorders: a pathophysiological perspective for appropriate treatment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 22(2): 235-249.

**Poirier J., Poirier I., Baudet J.** (2010). Leçons d'embryologie humaine, 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Maloine, 288p.

**Pollack A.Z., Buck Louis G.M., Chen Z., Sun L., Trabert B., Guo Y., Kannan K.** (2015) Bisphenol A, benzophenone-type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma. *Environ Res.*; 137:101-7.

**Purohit P., Vigneswaran K.** (2016). **Fibroids and Infertility.** *Curr Obstet Gynecol Rep.*; 5:81-88.

## R

**Racinet C.** (2009) Épidémiologie, facteurs de risque et symptomatologie des myomes utérins. *Mt Médecine de la reproduction, Gynécologie Endocrinologie* ; 11(2) : 118-22.

**Raven P.H., Johnson G.B., Losos J.B., Singer S.S.** (2007) Biologie. Paris: De Boeck Supérieur, 1250p.

**Reichman M.E., Judd J.T., Longcope C., Schatzkin A., Clevidence B.A., Nair P.P., Campbell W.S., Taylor P.R.** (1993) Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst*; 85: 722–27.

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

**Richter C.A., Birnbaum L.S, Farabollini F., Newbold R.R., Rubin B.S., Talsness C.E.** (2007). In Vivo Effects of Bisphenol A in Laboratory Rodent Studies. *Reprod Toxicol*; 24(2): 199–224.

**Rocha S., Domingues V., Pinho C., Fernandes V., Delerue-Matos C., Gameiro P., Mansilha C.** (2013). Occurrence of bisphenol A, estrone, 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\beta$ -ethinylestradiol in Portuguese Rivers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 90, 73–78.

**Rochester J.R.** (2013) Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol.*; 42:132-55.



**Romieu I, Walker AM, Jick S.** (1991). Determinants of uterine fibroids. *Post Mark Surveill* ;5:119–133.

**Rongièrès C.** (1999). Épidémiologie du fibrome utérin : facteurs de risques et fréquence. Impact en Santé Publique. *J Gynecol Obstet Repod* ; 28 : 701-706.

**Rose D.P., Boyar A.P., Cohen C., Strong L.E.** (1987). Effect of a lowfatdiet on hormone levels in women with cystic breastdisease. I: Serum steroids and gonadotropins. *J Natl Cancer Inst* 78: 623–626.

**Rouanet J.P. Juhan V. Maubon A.** (1999). Imagerie non échographique des fibromes utérins. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 28 : 715-718.

**Rouzier R., Legoff S.** (2007). Nodules du sein. (Akos) Traité de Médecine. Paris : *Elsevier masson SAS*, 3-1210.

**Rutkowska A., Rachoń D.** (2014) Bisphenol A (BPA) and its potential role in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*; 30(4):260-5.

## S

**Sabban F., Collinet P., Lucot J-P., Boman F., Leroy J.L., Vinatier D.** (2005). *Tumeurs phyllodes du sein : à propos de 8 patientes.* *JGynecolObstetBiolReprod*, 34(1), pp.252-256.

**Sadan O., Van Iddekinge B., Van Gelderen C.J., Savage N., Becker P.J., Van der Walt L.A., et al.** (1987). Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem*; 24:263–267.

**Samadi A.R., Lee N.C., Flanders W.D., Boring J.R., 3rd, Parris E.B.** (1996). Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*; 86: 858–862.

**Santé Canada.** (2008). Évaluation préalable finale pour le Défi concernant le Phénol, 4,4' -(1-méthyléthylidène)bis (Bisphénol-A). Environnement Canada, Santé Canada. 125pp.

**Sato F., Nishi M., Kudo R., Miyake H.** (1998). Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* ; 8 : 176-180.

**Sato F., Miyake H., Nishi M., Kudo R.** (2000). Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas. *Int J Fertil*; 45:34–37.

- Seachrist D.D., Bonk K.W., Ho S-M., Prins G.S, Soto A.M., Keri R.A.** (2015) A Review of the Carcinogenic Potential of Bisphenol A. *Reprod Toxicol*; S0890-6238(15)30024-1.
- Shen Y., Xu (Q., Ren M., Feng X., Cai Y., Gao Y. (a)** (2013). Measurement of phenolic environmental estrogens in women with uterine leiomyoma. *PLoS One.*; 8(11):e79838.
- Shen Y., Xu Q., Xu J., Ren M.L., Cai Y.L. (b)** (2013). Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*; 17(23):3249-56.
- Shen Y., Zheng Y., Jiang J., Liu Y., Luo X., Shen Z., Chen X., Wang Y., Dai Y., Zhao J., Liang H., Chen A., Yuan W.** (2014) Higher Urinary Bisphenol A Concentration Is Associated with Unexplained Recurrent Miscarriage Risk: Evidence from a Case Control Study in Eastern China. *PLoS One*; 10 (5) : e.0127886.
- Shen Y., Ren M.L., Feng X., Cai Y.L., Gao Y.X., Xu Q.** (2014) An evidence in vitro for the influence of bisphenol A on uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 178:80-3.
- Shen Y., Wu Y., Lu Q., Zhang P., Ren M.** (2015) Transforming growth factor- $\beta$  signaling pathway cross-talking with ER $\alpha$  signaling pathway on regulating the growth of uterine leiomyoma activated by phenolic environmental estrogens in vitro. *Tumour Biol.*; 37(1):455-62.
- Shen Y., Wu Y., Lu Q., Ren M.** (2016). Vegetarian diet and reduced uterine fibroids risk: A case-control study in Nanjing, China. *J Obstet Gynaecol Res.*; 42(1):87-94.
- Shöni-Affolter F., Dubruis-Grieder C., Strauch E.** (2008). Rôle et anatomie fonctionnelle de l'endomètre. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.embryology.ch/francais/gnidation/role01.html> [Consulté 10/06/2014].
- Smith Suddarth D.** (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie: 4. Fonctions rénale et reproductrice, 4<sup>ème</sup> édition. Canada : De Boeck Supérieur, 390p.
- Song W-F., Zhong X-N., Luo R., Wang Y-H., Li Y-Q., Tian K-C.** (2010) [Utility of waist-to-height ratio in detecting central obesity and related adverse cardiovascular risk among normal weight adults]. *Chung-Hua Yu Fang i HsuehTsaChih. Chin J Prev Med.*; 44:1102–1105.

**Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A.** (2016) Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril* ; 9(4):424-35.

**Sprague B.L., Trentham-Dietz A., Hedman C.J., Wang J., Hemming J.D., Hampton J.M., Buist D.S., Aiello Bowles E.J., Sisney G.S., Burnside E.S.** (2013) Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Res*; 15(3):R45.

**Stevens A., Lowe J.** (1997) Anatomie pathologique générale et spéciale. Paris : *De Boeck Supérieur*, 536p.

**Stachel, B., Ehrhorn, U., Heemken, O., Lepom, P., Reinckle, H., Sawal, G., Theobald, N.** (2003). Xenoestrogens in the River Elbe and its tributaries. *Environ. Pollut.* 124,497–504.

**Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Sonta S-I., Makino T., Suzumori K.** (2005) Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*; 20(8): 2325-2329.

## T

**Tang-Peronard J.L., Andersen H.R., Jensen T.K. et al.** (2011) Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review. *Obes Rev*; 12: 622–636.

**Tarantino G., Valentino R., Di Somma C., D'Esposito V., Passaretti F., Pizza G., Brancato V., Orio F., Formisano P., Colao A., Savastano S.** (2013) Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 78(3):447-53.

**Taylor J.A., vom Saal F.S., Welshons W.V., Drury B., Rottinghaus G., Hunt P.A., Toutain P.L., Laffont C.M., Vandevort C.A.** (2011) Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environmental Health Perspectives*; 119: 422-430.

**Templeman C., Marshall S.F., Clarke C.A., et al.** (2009) Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril*; 92:1436–1446.

**Terry K.L., De Vivo I., Hankinson S.E., Spigelman D., Wise L.A., Missmer S.A.** (2007) Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology*; 18(6): 758-63.

## Références bibliographiques

---

**Terry K.L., De Vivo I., Hankinson S.E., Missmer S.A.** (2010). Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.*; 94(7):2703-7.

**Tohmé M., Prud'homme SM., Boulahtouf A., Samarut E., Brunet F., Bernard L., Bourguet W., Gibert Y., Balaguer P., Laudet V.** (2014) Estrogen-related receptor  $\gamma$  is an in vivo receptor of bisphenol A. *FASEB J*; 28(7):3124-33.

**Torre A., Fernandez H** (2007) Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 36 : 423-446.

**Trabelsi K. Amouri H.** (2007). Fibrome Utérin. Faculté de médecine de Sfax. [en ligne] disponible sur : [http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2\\_genobs\\_005/co/Module\\_FIBROMES\\_UTERINS\\_1.html](http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2_genobs_005/co/Module_FIBROMES_UTERINS_1.html) . [Consulté le 03 Avril 2015].

**Trabert B., Falk R., Figueroa J., Graubard B., Garcia-Closas M., Lissowska J., et al.** (2014) Urinary bisphenol A-glucuronide and postmenopausal breast cancer in Poland. *Cancer Causes Control*; 25:1587-93.

**Tsukioka T., Terasawa J., Sato S., Hatayama Y., Makino T., Nakazawa H.** (2004). Development of analytical method for determining trace amounts of BPA in urine samples and estimation of exposure to BPA. *Journal of Environmental Chemistry*; 17:57-63.

## U

**Uimari O., Suomalainen-Knig S., Sakkinen N., Santala M., Nieminen P., Ryyanen M.** (2006) Natural history of familial myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ; 125(2):255-8.

**Upmeier A., Degen G., Diel P., Michna H., Bolt H.** (2000). Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. *Arch Toxicol*; 74 : 431-436.

**Upton K., Sathyanarayana S., De Roos A.J., Koch H.M., Scholes D., Holt V.L.** (2014) A population-based case-control study of urinary bisphenol A concentrations and risk of endometriosis. *Hum Reprod.*; 29(11):2457-2464.

## V

**Vandenberg L.N., Hauser R., Marcus M., Olea N., Welshons W.V.** (2007) .Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*; 24: 139–177.

**Vandenberg L.N., Hunt P.A., Peterson Meyers J., Vom Saal F.S.** (2013) Human exposure to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health* ; 28(1): 37–58.

**Velemir L., Krief M., Matsuzaki S., Rabischong B., Jardon K., Botchorishvili R., et al.** (2008) Physiopathologie de l'endométriose. *EMC Gynécologie*; 3(3): 1-16p.

**Vikhlyayeva E.M., Khodzhaeva Z.S., Fantschenko N.D.** (1995) Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet*; 51 : 127-31.

**Volkel W., Colnot T., Csanady G.A., Filser J.G., Dekant W.** (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chemical Research in Toxicology*; 15: 1281-1287.

**Volkel W., Bittner N., Dekant W.** (2005). Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*.

**Völkel W., Kiranoglu M., Fromme H.** (2008). Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett*; 179 : 155-162.

## W

**Wang K.H., Kao A.P., Chang C.C., Lin T.C., Kuo T.C.** (2012). Bisphenol A at environmentally relevant doses induces cyclooxygenase-2 expression and promotes invasion of human mesenchymal stem cells derived from uterine myoma tissue. *Taiwan J Obstet Gynecol.*; 52(2):246-52.

**Walker C.L.** (2002). Role of Hormonal and Reproductive Factors in the Etiology and Treatment of Uterine Leiomyoma. *Recent Prog Horm Res*; 57:277-94.

**Weilling S.R, Jensen H.M., Marcum R.G.** (1975) An Atlas of Subgross Pathology of the Human Breast With Special Reference to Possible Precancerous Lesions, *JNCI J Natl Cancer Ins*;; 55 (2): 231-273.

**Weinberger B., Vetrano A.M., Archer F.E., Marcella S.W., Buckley B., Wartenberg D., Robson M.G., Klim J., Azhar S., Cavin S., Wang L., Rich D.Q.** (2014) Effects of maternal

## Références bibliographiques

---

exposure to phthalates and bisphenol A during pregnancy on gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.*; 27(4):323-7.

**Westhoff C., Gentile G., Lee J., Zacur H., Helbig D.** (1996). Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive age women. *Am J Epidemiol* ; 144:381–388.

**Wise L.A., Palmer J.R., Harlow B.L., et al.** (2004) Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod*; 19(8):1746–1754.

**Wise L.A., Palmer J.R., Spiegelman D., et al.** (2005) Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology*; 16(3):346-354.

**Wise L.A., Palmer J.R., Cozier Y.C., Hunt M.O., Stewart E.A., Rosenberg L.** (2007) Perceived racial discrimination and risk of uterine leiomyomata. *Epidemiology*; 18: 747-57.

**Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K.** (2013). Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. *Women and Health*. San Diego: *Academic Press* ; 285-306.

**Witherspoon J.T., Butler V.W.** (1934) The etiology of uterine fibroids with special references to the frequency of their occurrence in the Negro: an hypothesis. *Surg Gynecol Obstet*; 58: 57-67.

**World Health Organization (WHO).** (2008) *Who cancer report*. International Agency for research on cancer. Lyon

**Writing group for the Women's Health Initiative investigators.**(2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*; 288 : 321-33.

## Y

**Yang M., Ryu J.H., Jeon R., Kang D., Yoo K.Y.** (2009) Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol*; 83:281-5.

**Yang Y., Yuan H., Quiang Z., Shuzhang L.** (2014) Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Womens Health (Larchmt)* ; 23(7): 619-26.

**Ye X., Kuklennyik Z., Needham L.L., Calafat A.M.** (2005) Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*; 383: 638-644.

**Yu H.** (1998) Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA*, 280 :1138-9p.

## Z

**Zalko D., Jacques C., Duplan H., Bruel S., Perdu E.** (2011). Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*; 82: 424-430.

**Zhang G-L., Zhang X-F., Feng Y-M., Li L., Huynh E., Sun X-F., Sun Z-Y. and Shen Y.W.**(2013) Exposure to bisphenol A results in a decline in mouse spermatogenesis. *Reproduction, Fertility and Development* ; 25 : 847–859

**Zheng Y.M., Wang Y., Zhao J., Dai Y.H., Luo X.M., Shen Z.J., Chen X., Yuan W., Shen Y.P.** (2015) Association between serum bisphenol-A and recurrent spontaneous abortion: a 1:2 case-control study, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*; 33(8):841-5.

**Zhou W, Liu J, Liao L, et al.** (2008) Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*; 283:12–18.

**Zhou F., Zhang L., Liu A., Shen Y., Yuan J., Yu X., Feng X., Xu Q., Cheng C.** (2013). Measurement of phenolic environmental estrogens in human urine samples by HPLC-MS/MS and primary discussion the possible linkage with uterine leiomyoma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* ; 938:80-5.

# **Annexes**



## Annexe A : Propriétés physico-chimiques du bisphénol A (anses, 2011)

Constantes physico-chimiques	valeur	Type (valeur expérimentale ou modélisée)
<b>Forme physique</b>	Solide blanc pouvant se présenter sous forme de poudre d'écaillés ou de cristaux avec une faible odeur phénolique	Valeur expérimentale
<b>Poids moléculaire (g/mol)</b>	228,3	Non précisé
<b>Point d'ébullition (°C)</b>	250-252°C sous 1,7 kPa 360°C sous 101,3 kPa	Valeur expérimentale
<b>Point de fusion (°C)</b>	150-157°C	Valeur expérimentale
<b>Point éclair coupelle fermée (°C)</b>	207 à 227°C	Non précisé
<b>Limite inférieure d'explosivité (LIE)</b>	12 g/m <sup>3</sup> avec oxygène > 5%	Non précisé
<b>Limite supérieure d'explosivité (LES)</b>	Non précisé	Non précisé
<b>Pression de vapeur (Pa)</b>	5,3.10 <sup>-6</sup> à 25°C	Valeur expérimentale
<b>Densité vapeur</b>	Non précisé	Non précisé
<b>Densité liquide</b>	1,1 à 1,2	Non précisé
<b>Facteur de conversion</b>	1 ppm = 9,3366 mg/m <sup>3</sup> A 25°C et 1atm	Non précisé
<b>Solubilité dans l'eau (mg/L)</b>	120 - 300 à 25°C	Valeur expérimentale
<b>Log Kow</b>	3,32-3,4	Valeur expérimentale
<b>Koc (L/Kg)</b>	715	Valeur modélisée

## Annexe B : Questionnaire de l'enquête cas-témoïn

### FICHE D'ENQUETE « cas-témoïn » fibrome utérin

#### I- Identité

Date :

Nom et prénoms :

Age :

Adresse :

Etat civil :

Niveau socioprofessionnel :

Niveau scolaire

Date de consultation :

N° d'immatriculation :

#### II- Motif de consultation

##### 1- Hémmorragies :

Ménorragies

Métrorragies

Ménométrorragies

##### 2- Douleurs abdominale :

oui

non

##### 3- Leucorrhées : oui

non

##### 4- Pesanteur pelvienne : oui

non

##### 5- Autres :

#### III- Antécédants

##### 1- Médicaux :

##### 2- Chirurgicaux :

##### 3- Familiaux :

4- **Obstétricaux :**

- Parité :
- Gestité :
- Avortement :

5- **Gynécologique :**

a- **Etude du cycle :**

- Régulier  - irrégulier
- Syndrome prémenstruel :  
Mastodynie  Ballonnement  Irritabilité  Œdème cyclique

b- **Etude des menstruations :**

Abondant  Présence de caillots  Dysménorrhée  Durée

c- **Dysurie :** oui  non

d- **Ménarche :**

e- **Type de contraception utilisée :**

**IV- Données de l'examen clinique**

1- **Etat général :**

Bon  Passable  Altéré

2- **Nombre de fibromes :**

1  2  ≥ 3

3- **Localisation par rapport au siège :**

Corps  col  isthme

4- **Localisation échographique :**

Sous-séreux  sous-muqueux  intramural (interstitiel)   
Intra-cavitaire  accouché par le col

5- **Taille :**

6- **Troubles urinaires :**

Pollakiurie  incontinence  Rétention aiguë d'urine

7- **Fibrome muet :** oui  non

8- **Fibrome et grossesse :**

Accommodation  Nécrobiose

9- **Troubles digestifs :**

Constipation : oui  non

10- **Fibrome et infertilité :**

Infertilité primaire  infertilité secondaire

### 11- Fibrome et autres associations :

Kyste ovarien

Endométriose

Cancer

HTA

Anémie et hémorragie

Leucorrhées

### 12- Fibrome et alimentation (fréquence de consommation) :

- Lait : faible  moyenne  importante
- Viandes rouges : faible  moyenne  importante
- Viandes blanches : faible  moyenne  importante
- Poisson : faible  moyenne  importante
- Œufs : faible  moyenne  importante
- Fruits et légumes : faible  moyenne  importante
- Beur : faible  moyenne  importante
- Margarine : faible  moyenne  importante
- Huile d'olive : faible  moyenne  importante
- Huile : faible  moyenne  importante
- Café : faible  moyenne  importante
- Thé : faible  moyenne  importante
- Eau en bouteille : faible  moyenne  importante
- Aliments en conserve : faible  moyenne  importante
- Produits cosmétiques : faible  moyenne  importante
- Tabagisme :
- Poids : Taille :

### 13- Traitements :

- Traitement médical (hormonothérapie)
- Traitement chirurgical :
  - Hystérectomie subtotale interannexielle
  - Hystérectomie totale avec annexectomie
  - Hystérectomie totale interannexielle
  - Myomectomie : Polymyomectomie

## Annexe D : Concentrations (ng/mL) de BPA ches les cas et les témoins

Cas (n= 40)	Témoins (n=40)
0,00	0,50
<b>5,53</b>	<b>0,00</b>
0,00	<b>0,00</b>
0,00	<b>0,00</b>
0,00	0,27
<b>0,19</b>	<b>0,00</b>
0,00	<b>0,00</b>
<b>0,30</b>	<b>0,00</b>
<b>0,14</b>	<b>0,00</b>
<b>0,19</b>	<b>0,00</b>
<b>0,89</b>	<b>0,00</b>
<b>0,03</b>	<b>0,00</b>
<b>0,89</b>	<b>0,00</b>
<b>0,03</b>	<b>0,00</b>
<b>0,36</b>	<b>0,00</b>
0,00	<b>0,00</b>
<b>5,93</b>	0,15
<b>4,38</b>	<b>0,00</b>
<b>4,68</b>	<b>0,00</b>
<b>1,36</b>	<b>0,00</b>
<b>4,84</b>	<b>0,00</b>
0,00	0,27
<b>0,14</b>	<b>0,00</b>
<b>0,08</b>	<b>0,00</b>
<b>0,03</b>	<b>0,00</b>
<b>0,36</b>	<b>0,00</b>
<b>0,24</b>	0,09
<b>0,03</b>	<b>0,00</b>
0,00	<b>0,00</b>
0,00	<b>0,00</b>
<b>0,47</b>	0,04
<b>0,19</b>	<b>0,00</b>
0,00	0,09
<b>0,30</b>	<b>0,00</b>
<b>0,41</b>	<b>0,00</b>
<b>0,36</b>	0,09
<b>0,77</b>	<b>0,00</b>
<b>1,22</b>	<b>0,00</b>
<b>0,30</b>	0,44
<b>0,83</b>	0,15