

SANTÉ
REPRODUCTIVE
ET ENVIRONNEMENT

MARS 2022

ÉTUDES ET ENQUÊTES

ÉPIDÉMIOLOGIE DU FIBROME UTÉRIN
PRIS EN CHARGE MÉDICALEMENT
EN FRANCE DE 2013 À 2017

Résumé

Surveillance nationale des pathologies en lien possible avec les perturbateurs endocriniens. Épidémiologie du fibrome utérin pris en charge médicalement en France de 2013 à 2017

Santé publique France mène une surveillance épidémiologique nationale visant à suivre et analyser les indicateurs de santé reproductive en lien possible avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) dans le cadre de la 2^e Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2). Le fibrome utérin a été sélectionné parmi les indicateurs clés à surveiller sur la base du poids des preuves concernant le lien avec les PE lors d'un travail réalisé en 2015 avec le réseau d'experts internationaux *HUMAN Reproductive health and Global ENVIRONMENT Network* (réseau HURGENT). Cette étude a comme objectifs de développer un indicateur de surveillance épidémiologique du fibrome utérin, d'estimer l'incidence du fibrome utérin pris en charge médicalement en France de 2013 à 2017 et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque.

Une équipe pluridisciplinaire a été constituée avec des membres de Santé publique France et des experts du Comité d'appui thématique (CAT) santé reproductive et environnement de l'agence, rassemblant cliniciens spécialisés, épidémiologistes et statisticiens expérimentés dans l'exploitation des bases de données du Système national des données de santé (SNDS), afin d'élaborer une stratégie de repérage des nouveaux cas de fibrome utérin. Quatre indicateurs ont été construits, visant à refléter les nouveaux cas de fibrome utérin pris en charge médicalement, c'est-à-dire à l'hôpital ou par traitement médicamenteux. Les données ont été obtenues à partir du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et du Datamart de consommation inter-régime (DCIR). Un indicateur permettant d'approcher au mieux l'incidence de la pathologie de 2013 à 2017 a été choisi reflétant les fibromes utérins pris en charge à l'hôpital et/ou par le traitement médicamenteux Esmya, pour réaliser les analyses des variations spatiales, temporelles et spatio-temporelles du risque de fibrome utérin en utilisant un modèle bayésien hiérarchique à l'échelle du département.

Durant la période d'étude, 178 388 nouveaux cas de fibrome utérin pris en charge médicalement ont été identifiés chez les femmes âgées de 10 ans et plus en France. Le taux d'incidence annuel chez les femmes de 10 à 54 ans est de 17,1 pour 10 000 personnes-années sur la période d'étude. Il est le plus élevé chez les femmes âgées de 25 à 54 ans (24,7 pour 10 000 personnes-années) et dans les départements et régions d'outre-mer (26,8 pour 10 000 personnes-années).

Les résultats de la modélisation spatio-temporelle à l'échelle du département montrent que le risque de fibrome utérin pris en charge médicalement a augmenté sur la période d'étude et qu'il augmente plus rapidement dans certains départements. Cependant, même si une augmentation réelle de l'incidence ne peut être exclue, ces résultats reflètent en grande partie la montée en charge du traitement de la pathologie par le médicament Esmya de 2013 à 2017.

Les résultats des variations spatiales semblent moins influencés par la prise en charge médicamenteuse. Une hétérogénéité spatiale du risque est observée à l'échelle départementale. En Métropole, le risque est faible en Bretagne et globalement dans le Sud-Ouest. Le risque est plus élevé dans des régions ou départements non contigus : Centre de la France, Sud (Tarn, Haute-Garonne, Ariège), Sud-Est (Bouches-du-Rhône, Var, Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Vaucluse, Gard), Île-de-France, Aube, Loiret et l'ensemble des départements et régions d'outre-mer, pour lesquels le risque relatif est nettement plus élevé qu'en France métropolitaine, notamment en Guadeloupe. Cette hétérogénéité spatiale permet de suggérer une distribution géographique particulière des facteurs de risques compatible avec des facteurs environnementaux géographiquement déterminés. Il est cependant prématuré à ce stade de discuter d'éventuelles hypothèses environnementales à partir de ces premiers résultats descriptifs, même si une contribution environnementale au risque de fibrome utérin est plausible au regard de la littérature.

Cette étude est la première à étudier l'incidence du fibrome utérin pris en charge médicalement et les variations spatio-temporelles du risque au niveau national en France. Bien que l'indicateur construit ne soit pas pérenne suite à la suspension du médicament Esmya en 2018 et à son retrait définitif du marché en 2020, ce qui implique la mise en place d'un nouvel indicateur pour la poursuite de la surveillance à partir de 2018, il a néanmoins permis d'avoir la meilleure estimation d'incidence sur la période d'étude qui est marquée par une forte prise en charge médicamenteuse des fibromes utérins de 2013 à 2017. Cet indicateur s'appuyant sur la prise en charge médicale des fibromes utérins, il n'est cependant pas à exclure que les estimations produites ici sous-estiment l'incidence réelle de cette pathologie en population générale.

La stabilisation d'une méthode de repérage des cas de fibrome utérin après l'arrêt d'Esmya et la mise en place d'un suivi sur le long terme serviront également à réaliser ultérieurement des études de type écologique pour approfondir les liens avec les PE, et à contribuer à l'avenir à l'estimation des impacts sanitaires et des coûts de l'exposition aux PE.

MOTS CLÉS : FIBROME UTÉRIN, ENVIRONNEMENT, PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, SNDS

Citation suggérée : Peyronnet A, Gorla S, Chesneau J, Canis M, Kahn V, Kvaskoff M, Le Moal J. *Surveillance nationale des pathologies en lien possible avec les perturbateurs endocriniens : Épidémiologie du fibrome utérin pris en charge médicalement en France de 2013 à 2017*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 56 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0765-5 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : MARS 2022

Abstract

National surveillance of pathologies with possible links to endocrine disruptors. Epidemiology of medically managed uterine fibroids in France from 2013 to 2017

In the framework of the Second National Endocrine Disruptor Strategy (SNPE 2), Santé publique France conducts national epidemiological surveillance to monitor and analyse possible links between reproductive health indicators and exposure to endocrine disruptors (EDs). Uterine fibroids were selected as a key indicator to monitor based on the weight of evidence suggesting a link to EDs brought to light in 2015 by the work of international experts in the HUmAn Reproductive Health and Global ENvironment Network (HURGENT). The objectives of the present study were to develop an epidemiological indicator for monitoring uterine fibroids, to estimate the incidence of medically managed uterine fibroids in France from 2013 to 2017 and to analyse the temporal, spatial and spatio-temporal variations in risk.

A multidisciplinary team was set up including members of Santé publique France and experts from the agency's Thematic Support Committee (CAT, *Comité d'appui thématique*) on reproductive health and the environment, bringing together specialised clinicians, epidemiologists and statisticians experienced in the use of the National Health Data System (SNDS, *Système national des données de santé*), in order to develop a strategy for identifying new cases of uterine fibroids. Four indicators were constructed to reflect new cases of uterine fibroids managed medically, i.e., in hospital or treated with medication. Data was obtained from the national databases of medicalised hospital information (PMSI, *Programme pour la medicalisation des systèmes d'information*) and health insurance prescription reimbursements (DCIR, *Datamart de consommation inter-régime*). An indicator allowing to best approximate the incidence of the pathology from 2013 to 2017, reflecting uterine fibroids managed in hospital and/or treated with the drug Esmya, was chosen to perform analyses of spatial, temporal and spatio-temporal variations in uterine fibroid risk using a department-wide Bayesian hierarchical model.

During the study period, 178,388 new cases of medically managed uterine fibroids were identified in women aged 10 years and over in France. The annual incidence rate among women aged 10–54 years is 17.1 for 10,000 person-years over the study period. It is highest among women aged 25–54 years (24.7 per 10,000 person-years) and in the overseas departments and regions (26.8 per 10,000 person-years).

The results of the spatio-temporal modelling at the departmental level show that the risk of medically managed uterine fibroids has increased over the study period and is increasing more rapidly in some departments. However, although a real increase in incidence cannot be ruled out, these results largely reflect the upsurge in medicated treatment for the condition with the drug Esmya between 2013 and 2017.

The results of spatial variations seem to be less influenced by medicinal management. Spatial heterogeneity of the risk is observed at the departmental level. In metropolitan France, the risk is low in Brittany and generally in the South West. The risk is higher in non-contiguous regions or departments: Central France, the South (Tarn, Haute-Garonne, Ariège), the South-East (Bouches-du-Rhône, Var, Alpes-Maritimes, Alpes-de-Haute-Provence, Vaucluse, Gard), Île-de-France, Aube, Loiret, and all overseas departments and regions, for which the relative risk is significantly higher than in mainland France, particularly in Guadeloupe. This spatial heterogeneity suggests a particular geographical distribution of risk factors consistent with geographically determined environmental factors. However, at this stage, it is premature to discuss possible environmental hypotheses on the basis of these initial descriptive results, even if an environmental contribution to the risk of uterine fibroids is plausible in the light of the literature.

This study is the first to investigate the incidence of medically managed uterine fibroids and the spatio-temporal variations in risk at the national level in France. Although the indicator constructed

is not perennial following the suspension of the drug Esmya in 2018 and its definitive withdrawal from the market in 2020, which implies the implementation of a new indicator for the continuation of surveillance from 2018 onwards, it has nevertheless allowed for the best estimate of incidence over the study period, which is marked by a high level of medicated treatment dispensed for uterine fibroids from 2013 to 2017. As this indicator is based on the medical management of uterine fibroids, it cannot be excluded that the estimates produced here underestimate the real incidence of this pathology in the general population.

The stabilisation of a method for identifying cases of uterine fibroids after the discontinuation of Esmya and the establishment of a long-term monitoring system will also serve to carry out future ecological studies to further investigate links with EDs, and contribute towards estimating the health impacts and costs of ED exposure.

KEY WORDS: UTERINE FIBROIDS, ENVIRONMENT, ENDOCRINE DISRUPTORS, MONITORING, EPIDEMIOLOGY, NATIONAL HEALTH DATA BASE

Auteurs

Auteurs Santé publique France

Alexia Peyronnet	Direction Santé Environnement Travail (DSET)
Sarah Gorla	Direction Appui, Traitement et Analyses de données (DATA)
Julie Chesneau	Direction Appui, Traitement et Analyses de données (DATA)
Joëlle Le Moal	Direction Appui, Traitement et Analyses de données (DATA)

Experts du comité d'appui thématique « Santé reproductive et environnement » :

Michel Canis	Gynécologue-obstétricien, CHU de Clermont-Ferrand
Vanessa Kahn	Gynécologue-obstétricienne, Paris
Marina Kvaskoff	Épidémiologiste et chercheuse à l'Inserm, UMR 1018, Villejuif

Relecteurs

Julie Boudet-Berquier	Direction des Maladies non transmissibles et traumatismes (DMNTT), Santé publique France
Julien Caudeville	Direction Santé Environnement Travail (DSET), Santé publique France
Mélina Le Barbier	Directrice adjointe de la direction Santé Environnement Travail (DSET), Santé publique France
Céline Ménard	Responsable d'unité surveillance des pathologies en lien avec l'environnement et le travail, direction Santé Environnement Travail (DSET), Santé publique France

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPA	Bisphénol A
CAT	Comité d'appui thématique
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM	Classification internationale des maladies
CIP	Code identifiant de la présentation
DAS	Diagnostic associé significatif
DATA	Direction Appui, Traitement et Analyses de données
DCIR	Datamart de Consommation Inter-Régime
DES	Diéthylstilbestrol
DOHAD	Developmental origins of health and disease
DROM	Départements et régions d'outre-mer
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
DSET	Direction Santé Environnement Travail
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
HURGENT	HUman Reproductive health and Global ENvironment Network
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Personne-année
PE	Perturbateurs endocriniens
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNSE	Plan national santé environnement
RR	Risque relatif
SNPE	Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens
SNDS	Système national des données de santé
TI	Taux d'incidence

Sommaire

Résumé	2
Abstract	4
Auteurs	6
Relecteurs	6
Abréviations	7
Sommaire	8

INTRODUCTION 10

PARTIE 1 : DÉVELOPPEMENT DE L'INDICATEUR SANITAIRE 12

1. Définition et prise en charge du fibrome utérin	12
1.1 Définition	12
1.2 Symptômes	13
1.3 Diagnostique	13
1.4 Traitement	14
1.4.1 Traitement par médicament	14
1.4.2 Traitement chirurgical	15
1.5 Risque de récurrences	15
2. Connaissances, épidémiologie et facteurs de risque	15
2.1 Pathogénèse	15
2.2 Prévalence	16
2.3 Incidence	16
2.4 Facteurs de risque	17
2.5 Lien avec les perturbateurs endocriniens	17
2.5.1 Perturbateurs endocriniens suspectés	17
2.5.2 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens	17
2.5.3 Période d'exposition aux perturbateurs endocriniens	18
3. Construction d'un indicateur sanitaire reflétant l'incidence de prise en charge du fibrome utérin	19
3.1 Objectifs de l'indicateur sanitaire	19
3.2 Source de données : Système national des données de santé (SNDS)	19
3.3 Stratégie d'identification des cas de fibrome utérin dans le SNDS	19
3.3.1 Sélection initiale	19
3.3.2 Stratégie d'identification des cas de fibrome utérin pris en charge médicalement	20
3.3.2.1 Indicateur 1 : cas incidents hospitalisés pour fibrome utérin	21
3.3.2.2 Indicateur 1 bis : cas incidents hospitalisés ou traités par Esmya pour fibrome utérin	21
3.3.2.3 Indicateur 2 : cas incidents opérés pour fibrome utérin	22
3.3.2.4 Indicateur 2 bis : cas incidents opérés ou traités par Esmya	22
3.4 Description des indicateurs	23
3.5 Choix d'un indicateur	24
3.6 Limites de l'approche	25
4. Conclusion sur la faisabilité d'une surveillance épidémiologique du fibrome utérin en France	26

PARTIE 2 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE ET ANALYSES DES VARIATIONS SPATIO-TEMPORELLES DU RISQUE 27

1. Méthodologie	27
1.1 Population étudiée	27
1.2 Localisation géographique des cas	27
1.3 Analyses descriptives	28
1.4 Analyses temporelles, spatiales et spatio-temporelles	28
1.5 Facteurs d'ajustement	28
1.6 Analyses complémentaires	28
1.7 Aspects éthiques et réglementaires	29
2. Résultats	29
2.1 Analyses descriptives des données	29
2.1.1 France entière	29

2.1.2	Selon les classes d'âge	30
2.1.3	Par département	31
2.2	Variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque relatif de fibrome utérin pris en charge médicalement à l'échelle du département	31
2.2.1	Tendance temporelle nationale	31
2.2.2	Tendances spatiales et spatio-temporelles à l'échelle du département en France entière	32
DISCUSSION		36
1.	Limites	36
2.	Interprétation des résultats	39
2.1	Résultats descriptifs	39
2.2	Résultats de la modélisation spatio-temporelle	39
3.	Perspectives	42
CONCLUSION		43
ANNEXES		44
1.	Annexe 1 : Théories physiopathologiques expliquant la formation et le développement des fibromes utérins	44
2.	Annexe 2 : Codes CIM-10 fibrome utérin	45
3.	Annexe 3 : Actes issus de la classification commune des actes médicaux (CCAM) permettant un geste chirurgical en lien avec un fibrome utérin	46
4.	Annexe 4 : Analyse descriptive des ré-hospitalisations codées « Fibrome utérin », 2006-2017, France entière	47
5.	Annexe 5 : Résultats avec l'indicateur 1 bis	48
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		53

INTRODUCTION

Dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) (1), du Plan national santé environnement 3 (PNSE 3) (2) et des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (3), Santé publique France a mis en place une surveillance épidémiologique nationale d'indicateurs de la santé reproductive dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE). Les indicateurs de la santé reproductive à surveiller prioritairement pour leur lien avec une exposition aux PE ont été sélectionnés et priorisés en 2015 sur la base du poids des preuves par Santé publique France, à l'aide d'un réseau constitué de scientifiques internationaux *HUMAN Reproductive health and Global ENVIRONMENT Network* (HURGENT) (4).

Ils sont les suivants :

- Cancers du sein et de la prostate ;
- Sexe ratio à la naissance ;
- Endométriose et fibrome utérin ;
- Indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire (qualité du sperme, cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule) ;
- Puberté précoce ;
- Hormones de la reproduction.

La finalité de la surveillance de ces indicateurs en lien possible avec les PE est de fournir des connaissances scientifiques robustes en appui aux politiques publiques, en particulier pour orienter les actions et les mesures de prévention, de contribuer à estimer l'impact sanitaire et les coûts de l'exposition aux PE, et d'être capable, dans le futur, d'évaluer l'impact des interventions.

Plusieurs de ces indicateurs sanitaires font déjà l'objet d'une surveillance par Santé publique France ou sont en cours de construction à partir de bases de données sanitaires existantes couvrant l'ensemble du territoire (5) (6) (7) (8). Ce rapport présente le travail qui a été réalisé sur le fibrome utérin en tant qu'indicateur prioritaire à surveiller pour son lien possible avec une exposition aux PE.

Le fibrome utérin fait partie des pathologies gynécologiques les plus fréquentes et représente en France la première cause d'hystérectomie (9). Les taux d'incidence retrouvés dans la littérature internationale sont élevés et très variables, se trouvant par exemple pour quatre études issues de registres américains dans une fourchette de 21,7 à 374,5 pour 10 000 personnes-années (PA) (10). Aux États-Unis, une étude a estimé le coût sociétal global des fibromes utérins à 34 milliards de dollars par an (11). En Europe, un groupe d'experts scientifiques a évalué en 2016 que les cas de fibrome utérin liés aux expositions aux PE seraient associés à 160 millions de dollars de dépenses par an (12). Pourtant, malgré sa fréquence dans la population et le lourd fardeau pour la société qu'il représente, le fibrome utérin fait l'objet de peu d'études épidémiologiques par rapport aux autres pathologies gynécologiques. En France, aucune étude n'a été publiée portant sur l'incidence des fibromes utérins. C'est pourquoi, outre l'intérêt en santé environnementale, il est pertinent d'étudier la faisabilité de surveillance de cette pathologie en France pour améliorer les connaissances et aider à élaborer des mesures de prévention.

Les objectifs de cette étude étaient de **construire un indicateur sanitaire du fibrome utérin pris en charge médicalement en France, d'estimer pour la première fois en France l'incidence du fibrome utérin et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque de fibrome utérin.**

Pour mener cette étude, un groupe pluridisciplinaire a été constitué. Il était composé de membres de Santé publique France (épidémiologistes, statisticiens, gestionnaires de bases de données, médecins), et d'experts extérieurs réunis sous forme d'un Comité d'appui thématique (CAT), et composés de cliniciens gynécologues-obstétriciens experts du fibrome utérin et des chercheurs spécialistes du fibrome utérin. En effet, l'identification de la pathologie dans le Système national des

données de santé (SNDS) et le développement de l'algorithme associé nécessitent de faire appel à des experts reconnus pour leur expertise médicale des fibromes utérins. Cette collaboration avec les cliniciens est nécessaire d'une part pour mieux appréhender la complexité de la pathologie, mais également pour comprendre sa prise en charge en France et les pratiques de codages associées, notamment en ce qui concerne le codage de la pathologie à partir des codes de la Classification internationale des maladies, 10^e révision (CIM-10) et de la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Ce rapport présente en deux parties les étapes du travail réalisé :

Première partie : Développement d'un indicateur sanitaire

1. Connaissances sur la pathologie, l'épidémiologie et les facteurs de risque pour élaborer une stratégie de repérage des cas
2. Construction d'indicateur(s) sanitaire(s) d'incidence pouvant répondre aux objectifs de la surveillance sanitaire environnementale à partir des données du SNDS
3. Sélection de l'indicateur le plus adapté et conclusion sur la faisabilité

Deuxième partie : Estimation de l'incidence et analyses des variations spatio-temporelles du risque de fibrome utérin

1. Méthodologie
2. Résultats des analyses descriptives
3. Résultats des analyses temporelles, spatiales et spatio-temporelles
4. Discussion et perspectives
5. Conclusion

PARTIE 1 : DÉVELOPPEMENT DE L'INDICATEUR SANITAIRE

L'objectif de la première partie de cette étude est de comprendre au mieux la prise en charge, l'épidémiologie et les facteurs de risque du fibrome utérin dans le but d'élaborer un indicateur sanitaire permettant sa surveillance épidémiologique en France.

1. Définition et prise en charge du fibrome utérin

1.1 Définition

Le fibrome peut se localiser sur tous les types d'organes, mais est localisé le plus souvent au niveau de l'utérus. Le fibrome utérin, aussi appelé myome ou léiomyome, est une tumeur bénigne des muscles lisses de l'utérus. Il s'agit de la tumeur pelvienne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer (13), et elle représente en France la première cause d'hystérectomie (9). La prévalence des fibromes utérins peut atteindre jusqu'à 68% de la population selon les études (10).

Le développement des fibromes dépend des hormones stéroïdes de l'ovaire, l'œstrogène et la progestérone, ce qui explique pourquoi ils sont très rares avant la ménarche, fréquents durant la vie reproductive, et que leur taille régresse fréquemment après la ménopause (14).

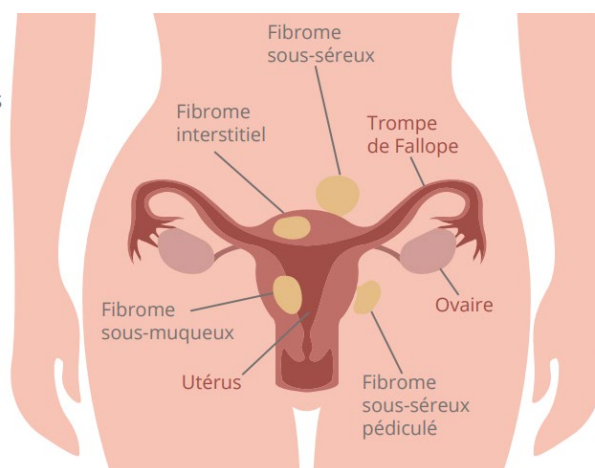
Les fibromes utérins peuvent être uniques ou multiples, et atteindre une taille de quelques millimètres à plus de 20 centimètres de diamètre. Un fibrome utérin est décrit en fonction de sa localisation variable dans l'utérus (15), comme indiqué dans la Figure 1 :

- Fibrome sous-muqueux : positionné au contact de la muqueuse à l'intérieur de la cavité utérine ;
- Fibrome intra-mural (ou interstitiel) : implanté à l'intérieur de la couche musculaire de la paroi de l'utérus ;
- Fibrome sous-séreux : positionné sur la surface externe de l'utérus et se développe au sein de la cavité péritonéale (intérieur de l'abdomen) ;
- Fibrome pédiculé : situé sur la face externe ou interne de l'utérus et n'est attaché que par un fin ou large pédicule.

I FIGURE 1 I

Localisations possibles des fibromes utérins

Source : ARS Île de France, site : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/>



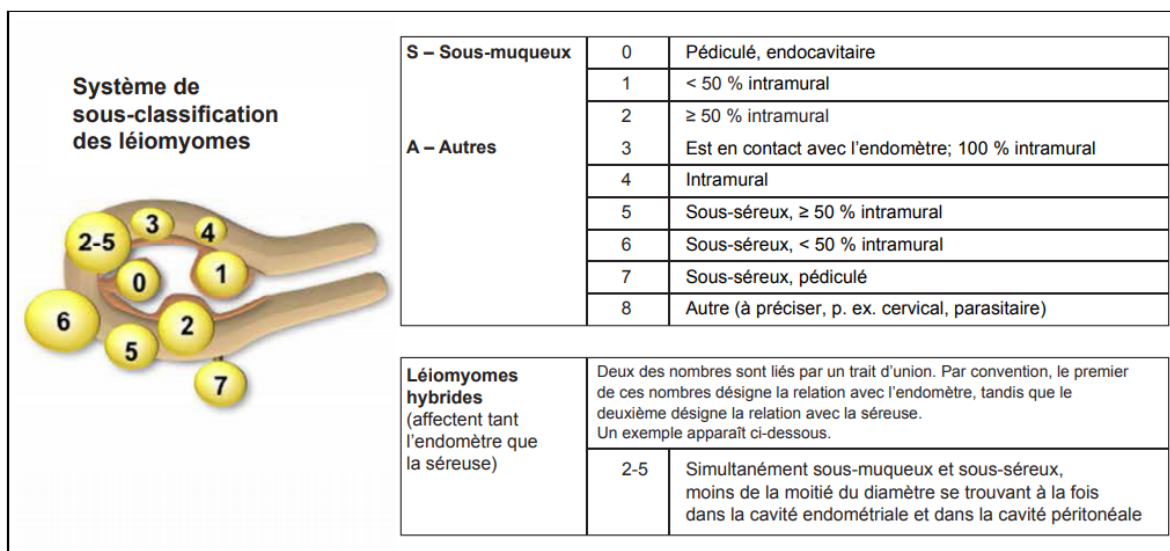
Certains fibromes peuvent également être une combinaison de plusieurs types (par exemple : un fibrome pédiculé sous-muqueux ou un fibrome pédiculé sous-séreux).

Récemment, un système de classification plus détaillé a été créé et recommandé par la fédération internationale de gynécologie et obstétrique (FIGO) (16), présenté dans la Figure 2.

I FIGURE N°2 I

Les différents types de fibrome utérin selon leur localisation

Source: FIGO classification system PALM-COEIN



1.2 Symptômes

Les fibromes utérins sont en grande partie asymptomatiques (17). Environ 30% à 50% des femmes pré-ménopausées qui n'ont jamais eu de diagnostic de fibrome auparavant présentent des signes échographiques de fibrome utérin (18).

Les fibromes utérins symptomatiques se manifestent par des ménorragies (saignements importants pendant les règles) ou des métrorragies (saignements en dehors des règles), des douleurs au niveau de l'utérus ou une sensation de pesanteur dans le bas-ventre. Ils sont également associés à des troubles de la reproduction (19) : les fibromes sous-muqueux et les fibromes déformant la cavité utérine (0,1,2 de la classification FIGO) peuvent altérer la fertilité, et les fibromes interstitiels (3,4 de la classification FIGO) ne déformant pas la cavité peuvent eux aussi avoir un impact négatif sur les résultats de la fécondation in vitro (20).

Une étude française ayant évalué l'impact des fibromes utérins sur la qualité de vie a révélé qu'ils s'accompagnaient de douleurs sévères à extrêmement sévères pour la moitié des femmes, et de gênes pour 80% des patientes. L'impact sur la qualité de vie est également important, avec un score global de qualité de vie (*Health-related quality of life*, HRQL) total moyen de 55,15 sur une échelle de 100, impactant en premier lieu la vie sentimentale et sexuelle, puis la vie sociale et les loisirs, la vie professionnelle, et enfin la vie familiale (21).

1.3 Diagnostic

L'échographie pelvienne est l'examen diagnostique de référence du fibrome utérin. Elle peut être réalisée par voie transvaginale et/ou transabdominale. Elle permet de préciser la position des fibromes dans le pelvis et dans le myomètre, leur taille, leur nombre et leurs modifications, et de

distinguer les fibromes sous-séreux, sous-muqueux et interstitiels. Elle permet également d'éliminer l'hypothèse d'une grossesse extra-utérine, d'un kyste de l'ovaire ou d'une hypertrophie simple (22).

Les autres examens sont rarement utilisés car peu nécessaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée en deuxième intention, à partir de la présence de cinq fibromes au minimum, dans le but d'obtenir une cartographie exacte pré-thérapeutique (afin de délimiter le nombre, la taille et l'emplacement des fibromes), ou en cas de pathologie utérine associée comme l'adénomyose ou l'endométriose pelvienne. L'hystéroscopie peut également être utile pour faire la distinction entre les fibromes sous-muqueux et les grands polypes de l'endomètre (22).

Lorsque les fibromes utérins sont asymptomatiques, le diagnostic peut être réalisé lors d'un examen de suivi gynécologique, sur la base d'antécédents familiaux, ou d'une échographie. De nombreux gynécologues de ville ont un appareil d'échographie et des fibromes utérins sont ainsi fréquemment découverts au cours d'une échographie pelvienne à titre systématique (23).

La prise en charge initiale du fibrome utérin peut être réalisée en ville ou à l'hôpital. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic a été évalué par une étude française à 2,2 ans en moyenne (24).

1.4 Traitement

Des recommandations de prises en charge médicales du fibrome utérin ont été produites par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français en 1999, et actualisées en 2011 (9). L'abstention thérapeutique est la règle pour les fibromes utérins asymptomatiques de volume modéré et de découverte fortuite. En présence de fibrome symptomatique, les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes. Les traitements chirurgicaux sont réservés aux fibromes utérins causant des symptômes importants.

1.4.1 Traitement par médicament

Il n'existe aucun médicament pour le traitement curatif des fibromes utérins. Les traitements à visée symptomatique permettent la réduction des signes fonctionnels ou du volume de la tumeur pour faciliter l'accès à la chirurgie (24).

Parmi ces traitements, qui ne sont pas spécifiques des fibromes utérins, les traitements progestatifs sont utilisés dans la prise en charge des pathologies utérines fonctionnelles endométriales associées aux fibromes et responsable de saignement. Les traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide méfénamique) peuvent également être utilisés pour les ménorragies fonctionnelles restant inexplicables. Par ailleurs, les agonistes de la GnRH sont utilisés en cas de volume du fibrome utérin jugé trop important et/ou d'anémie sévère, mais uniquement en tant que traitement pré-opératoire des fibromes utérins (25).

Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) permettent de traiter de façon plus spécifique les symptômes du fibrome utérin, et sont utilisés pour la réduction du volume des fibromes et l'amélioration des saignements. Les essais cliniques ont suggéré que l'acétate d'ulipristal (Esmya) était le traitement le plus sûr et le plus efficace (26, 27) et de ce fait, il a ensuite été largement prescrit chez la femme adulte en âge de procréer. Ce traitement se présente sous forme de comprimés et il n'existe pas de générique. Les consignes de prescription ont grandement variées au cours du temps :

- Esmya sous forme de comprimés a été approuvé dans l'Union Européenne pour les indications suivantes :
 - 2013 : cure unique de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer,
 - 2016 : traitement séquentiel répété des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas éligibles à la chirurgie ;

- Le traitement a été suspendu en février 2018 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à cause de la survenue de quatre cas de lésions hépatiques graves ;
- En septembre 2018 il a été de nouveau autorisé sous réserve d'une limitation des indications et d'une limitation dans le temps (la durée des cures ne devant pas dépasser 3 mois) ;
- En mars 2020, le traitement a été suspendu encore une fois en attendant les conclusions de l'évaluation européenne du risque hépatique ;
- Le 8 septembre 2020, l'ANSM a finalement annoncé le retrait définitif de l'autorisation de mise sur le marché européen du médicament Esmya après que le comité européen de pharmacovigilance eut confirmé son risque hépatotoxique grave.

1.4.2 Traitement chirurgical

Une intervention chirurgicale est nécessaire lorsque le fibrome utérin est responsable d'hémorragies, de douleurs très importantes ou d'infertilité. Les techniques utilisées varient selon la localisation du fibrome, la symptomatologie et le désir de grossesse de la patiente (22).

Pour les fibromes utérins sous-muqueux, une hystéroscopie opératoire des fibromes de taille inférieure à 4 cm est préconisée en première intention pour l'ablation par les voies naturelles. Pour les fibromes développés à l'extérieur de l'utérus (fibromes sous-séreux) et dans le muscle utérin (fibromes intra-muraux), la myomectomie par laparotomie ou par coelio-chirurgie est le traitement chirurgical conservateur, guidé par le désir de la patiente de préserver sa fertilité.

L'hystérectomie, c'est-à-dire l'ablation de l'utérus, est le seul traitement définitif des fibromes et reste le traitement de choix lorsque les femmes n'expriment pas de désir de grossesse.

L'embolisation des artères utérines, qu'elle soit préopératoire ou définitive, est une technique alternative à la chirurgie. Elle a pour objectif la nécrose du fibrome utérin et consiste en l'obstruction de la vascularisation du fibrome par injection de particules sous contrôle radiologique.

Le traitement des fibromes par ultrasons focalisés s'effectue à l'intérieur d'un appareil d'IRM. Ce traitement non invasif permet de détruire les cellules du fibrome par un échauffement de 70° à 80°C, sans endommager les tissus sains environnants. Les avantages de ce traitement sont l'absence d'anesthésie, remplacée par une prémédication, et un temps de récupération très court du fait de l'absence de douleur et de la faible prise médicamenteuse.

1.5 Risque de récurrences

Le risque de récurrences du fibrome utérin est élevé, et sera d'autant plus important que la patiente est jeune. Le risque de récurrence des symptômes après myomectomie coelioscopique a par exemple été évalué à 11,7% à un an ; 36,1% à trois ans ; 52,9% à cinq ans et 84,4% à huit ans (28).

Par ailleurs, l'ablation d'un fibrome étant toujours totale, la récurrence sera causée par l'apparition d'un autre fibrome. Dans le traitement par embolisation, le fibrome en lui-même est conservé car ce traitement vise essentiellement l'arrêt des saignements, avec toutefois un risque de récurrence des symptômes (17,2% de récurrence des symptômes 30 mois après l'embolisation (29)). L'hystérectomie est le seul moyen d'éliminer la possibilité de récurrence (30).

2. Connaissances, épidémiologie et facteurs de risque

2.1 Pathogénèse

Les événements initiateurs des fibromes utérins sont encore mal connus, mais plusieurs théories ont été avancées dans la littérature et sont développées en Annexe 1. Bien que les fibromes puissent être multiples ou uniques, des études ont établi que, quelle que soit sa taille, chaque fibrome se

développe à partir d'une seule cellule (concept de développement monoclonal des fibromes) (17). Une fois que la transformation de la cellule initiale a eu lieu, plusieurs facteurs jouent également un rôle dans la régulation de la croissance et du développement des fibromes : les facteurs génétiques et épigénétiques, de croissance, hormonaux, angiogéniques et les facteurs liés à la matrice extracellulaire.

2.2 Prévalence

Une revue systématique de la littérature portant sur l'épidémiologie des fibromes utérins parue en 2017 (10) a identifié 60 études (prévalence et/ou incidence) publiées entre 1995 et 2015 dans le monde entier, dont 16 études monocentriques, 37 études de registres et 7 études d'observation « autres ». Cette revue systématique a été complétée pour ce rapport avec les études parues depuis 2015.

La prévalence des fibromes utérins varie fortement selon les études et est estimée dans une large fourchette allant de 4,5% à 68% (10). Elle augmente à partir de 30 ans, est estimée en France à environ 25% chez les femmes âgées de 40 à 50 ans, et peut atteindre 50% chez les femmes âgées de plus de 50 ans (19). Cependant, ces chiffres sont largement sous-estimés du fait que la plupart des fibromes utérins sont asymptomatiques, et donc non diagnostiqués ni pris en charge (17). Une étude française a évalué la prévalence hospitalière en 2012 à 8,8% chez les femmes de 30 à 55 ans (21), en utilisant les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Dans l'étude présente, nous nous concentrerons sur l'incidence du fibrome utérin.

2.3 Incidence

Il existe aujourd'hui peu de données épidémiologiques sur l'incidence des fibromes utérins. En France, aucune étude n'a été publiée portant sur l'incidence nationale des fibromes utérins.

Aux États-Unis, les taux d'incidence rapportés par quatre grandes études issues de registres américains varient dans une large fourchette de 21,7 à 374,5 pour 10 000 PA. Selon les études, les cas étaient identifiés par échographie, examen pelvien, hystérectomie ou acte chirurgical. Les taux annuels d'incidence issus de l'étude *Black Women's Health Study* (374,5 cas pour 10 000 PA) sont considérablement plus élevés que ceux de la *California Teachers Study* (21,7 cas pour 10 000 femmes-années) et de la *Nurses' Health Study II* (84,5 à 134,8 cas pour 10 000 PA) (10). Une étude rétrospective a estimé le taux annuel d'incidence des fibromes utérins diagnostiqués selon plusieurs sources (hystérectomie, imagerie, examen clinique, etc.) à l'aide des données du *Kaiser Permanente* de Washington (réseau mixte d'assurance maladie et de prestation de soins) (31) à 101,4 pour 10 000 PA en 2014 chez les femmes de 18 à 65 ans.

En Europe, une étude allemande (16) a évalué l'incidence vie entière des fibromes utérins, à l'aide de questionnaires chez les femmes de 18 à 65 ans grâce aux données de la *German Cohort Study on Women's Health*, à 2,7 pour 10 000 PA. Une étude aux Royaume-Uni (32) a évalué le taux annuel d'incidence des fibromes utérins ayant reçu un acte chirurgical à partir d'une base de données d'assurance maladie chez les femmes de 15 à 54 ans entre 2000 et 2009 à 58 pour 10 000 PA.

Cette analyse de la littérature met ainsi en évidence des variations très fortes dans les estimations d'incidence du fibrome utérin. Ces variations sont liées d'une part aux différentes populations étudiées (ethnies différentes, femmes sous traitement, répondantes aux enquêtes, etc.), et d'autre part à la définition des cas (identification par acte chirurgical, examen pelvien, découverte fortuite, etc.).

De plus, il existe encore moins d'études portant sur l'analyse des tendances spatio-temporelles des fibromes utérins. Aucune étude portant sur la répartition spatiale des cas de fibrome utérin n'a été identifiée lors de l'analyse de la littérature. Quelques études ont porté sur l'analyse des tendances temporelles, avec des résultats contradictoires. L'étude américaine basée sur les données du *Kaiser Permanente* de Washington montre une diminution de 139,4 pour 10 000 PA en 2005 à 101,4 pour 10 000 PA en 2014 (31). Cependant, cette diminution pourrait être liée à des changements de

pratiques, et notamment à la diminution de la fréquence des hystérectomies observée sur la même période, phénomène qui est étayé par la littérature (33-35). Enfin, une étude coréenne plus récente a mis en évidence une augmentation de l'incidence des fibromes utérins diagnostiqués par les codes CIM-10 et avec un acte chirurgical de 2003 à 2014, malgré la diminution de la fréquence des hystérectomies observée également sur cette période (36).

2.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque peuvent contribuer à la phase d'initiation ou à la croissance du fibrome utérin. Plusieurs facteurs de risque sont bien connus dans la littérature : l'âge, le mode de vie (peu d'activité physique, obésité, caféine), la précocité des règles avant 12 ans, la nulliparité, les antécédents familiaux, le syndrome des ovaires polykystiques, l'hypertension, le diabète et l'appartenance ethnique afro-américaine et africaine (17) (37) (38). La multiparité et le tabagisme sembleraient quant à eux être des facteurs protecteurs, mais les résultats ne sont pas toujours concordants entre les études (39). Bien que les impacts semblent souvent liés à des effets sur les récepteurs à œstrogène et progestérone, d'autres mécanismes peuvent aussi être impliqués.

2.5 Lien avec les perturbateurs endocriniens

Par ailleurs, de plus en plus de publications étudient l'étiologie environnementale des fibromes utérins, suggérant une association causale avec l'exposition aux PE. Si la recherche sur le lien entre PE et fibrome utérin est encore en évolution, des données humaines et expérimentales suggèrent que l'exposition de la population aux PE pourrait contribuer au risque, à la progression et à la sévérité des fibromes en termes de taille et de volume (40) (41) (42).

En 2012, deux rapports de la Commission européenne (CE) et de l'OMS ont fait l'état des lieux des connaissances sur le lien entre l'exposition aux PE et plusieurs effets sanitaires, et ont évalué le poids des preuves relatif à la survenue du fibrome utérin respectivement comme « probable » et à 6,25/8 selon 8 critères de qualification de la capacité de perturbation endocrinienne (43).

En plus des données issues des rapports de référence de l'OMS et de l'Union Européenne, une recherche bibliographique a été effectuée dans le cadre de cette étude sur les modules de recherches scientifiques¹ et sur internet² à partir de 2012 (date de parution des deux précédents rapports). Cette recherche a abouti à une liste d'une trentaine de publications.

2.5.1 Perturbateurs endocriniens suspectés

Parmi les produits PE suspectés d'être en lien avec la survenue du fibrome utérin peuvent être cités les phtalates tels que le di-(2-éthylhexyl)-phtalate (DEHP), mais aussi le bisphénol A (BPA), le Dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et le diéthylstilbestrol (DES) (12) (44) (45). D'autres PE ont été étudiés pour leur lien avec la survenue d'un fibrome utérin comme les pesticides organochlorés, les polychlorobiphényles (PCB) ou encore les dioxines (46) (47) (48). Cependant, les données dans la littérature sont actuellement insuffisantes pour argumenter de façon convaincante des associations causales, et la liste des substances suspectées de ce type d'effets évolue régulièrement en fonction de la production de nouvelles connaissances.

2.5.2 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Les mécanismes d'action des PE potentiellement impliqués dans le développement des fibromes utérins ne sont pas encore totalement élucidés. L'inflammation, les lésions de l'ADN et les processus épigénétiques semblent jouer un rôle crucial dans le lien entre les PE et l'origine et l'évolution des fibromes utérins (42) (43) (44). Des études expérimentales in vitro et in vivo ont montré que les PE

¹ Pubmed, Scopus, Science direct, Google Scholar, etc.

² Les mots clés recherchés, en français et en anglais, étaient « fibrome utérin » associés avec : « perturbateurs endocriniens », « environnement », « facteur de risque », « bisphénol A », « phtalates », etc.

peuvent induire des mutations du gène MED12 (médiateur de la transcription de l'ARN polymérase II, homologue de la sous-unité 12), et des changements épigénétiques dans les cellules souches du myomètre, conduisant à la conversion de celles-ci en cellules initiatrices de tumeurs. En outre, les PE peuvent agir sur les cellules différenciées des fibromes utérins en stimulant leur prolifération et en déclenchant des événements antiapoptotiques, éléments qui favorisent la croissance de la tumeur (42) (49).

2.5.3 Période d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Pour l'étude des liens avec l'environnement, il est nécessaire de définir la ou les périodes d'exposition pouvant avoir eu un rôle dans la survenue de la pathologie chez les femmes atteintes de fibrome utérin.

Il n'existe que très peu de données sur le temps de latence entre le facteur déclencheur et le développement des fibromes utérins. L'*étude de l'environnement, du mode de vie et des fibromes* (SELF) a recruté 1 693 femmes afro-américaines âgées de 23 à 34 ans sans fibrome utérin entre 2010 et 2012, avec un suivi tous les 20 mois par échographie (50). Selon cette étude, la croissance moyenne du volume des fibromes était de 89% tous les 18 mois (IC, 74-104%) (51). Cette étude a également montré que la croissance des fibromes utérins était liée à l'âge, à la taille de départ du fibrome, au nombre de fibromes, et également à sa position dans l'utérus. Les petits fibromes utérins (moins de 1cm de diamètre) ont été associés avec la croissance la plus rapide (188% d'augmentation tous les 18 mois), ainsi que les fibromes utérins sous-muqueux et intra-muraux (137% et 110% tous les 18 mois). Cette étude a estimé qu'un fibrome de 2 cm mettrait probablement 4 à 5 ans pour doubler son diamètre. Ces résultats confirment les délais de développement suggérés par les experts cliniciens du groupe projet : les fibromes peuvent se développer assez rapidement en quelques mois, mais ce délai peut également être plus long et s'allonger à plusieurs années voire une dizaine d'années.

Selon le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (*Developmental origins of health and disease*, DOHAD), une exposition aux PE durant le stade fœtal pourrait conduire au développement de fibrome utérin à l'âge adulte (42) (52). Une étude a par exemple montré que l'exposition prénatale au DES augmentait le risque de développement d'un fibrome utérin de 13%, en particulier si l'exposition a lieu pendant le premier trimestre de la grossesse, avec un risque accru de 21% (45). Il s'agirait d'une hypothèse de développement tumoral en deux temps évoquée également dans d'autres tumeurs, comme les leucémies infantiles (53) (54) : un événement ou une exposition durant la période sensible de développement (prénatale ou précoce) représentant l'élément initiateur de cellules fibromateuses, et un deuxième événement ou exposition survenant plus tard, durant la puberté ou l'âge adulte favorisant la progression du fibrome et constituant l'élément déclencheur des symptômes.

Les experts cliniciens du CAT évoquent la possibilité qu'une exposition aux PE à l'âge adulte puisse avoir un effet accélérateur sur le développement et la gravité des symptômes d'un fibrome utérin déjà présent. Ainsi, suite à une exposition importante aux PE, un fibrome utérin pourrait augmenter de volume sur une période assez courte et devenir symptomatique, nécessitant une prise en charge. Cette hypothèse de délai de latence très court après l'exposition aux PE n'est aujourd'hui pas étayée par la littérature, mais les études suggèrent que les expositions aux PE sont effectivement liées à la sévérité accrue des symptômes (42).

3. Construction d'un indicateur sanitaire reflétant l'incidence de prise en charge du fibrome utérin

3.1 Objectifs de l'indicateur sanitaire

La faisabilité de la surveillance repose sur la possibilité de construire un ou plusieurs indicateur(s) reflétant les cas incidents de fibrome utérin pris en charge médicalement, c'est-à-dire diagnostiqués et/ou traités à l'hôpital et/ou pris en charge par traitement médicamenteux :

- utilisant des bases de données sanitaires nationales existantes ;
- reflétant le plus possible le problème de santé (proxy) ;
- suffisamment sensible et spécifique ;
- couvrant l'ensemble du territoire ;
- permettant un suivi dans le temps et dans l'espace de la pathologie.

3.2 Source de données : Système national des données de santé (SNDS)

Les données du SNDS incluent les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information en Médecine, Chirurgie, Obstétrique (PMSI-MCO) et les données du Datamart de Consommation inter-régime (DCIR). Grâce à ces deux sources de données, des informations médicales (diagnostics médicaux, actes médicaux réalisés, etc.), médicamenteuses (dates de délivrance, nombre de boîtes, etc.), administratives (identification de l'établissement, durée de séjour, etc.), et individuelles (âge, sexe, code géographique de résidence, identifiant anonyme) sont disponibles.

Le PMSI-MCO constitue une source de données exhaustive pour identifier les cas de fibrome utérin pris en charge dans les établissements de santé, qui sont définis comme des structures qui assurent le diagnostic, la surveillance et le traitement des malades, relevant du secteur public hospitalier ou du secteur privé (55). Ces données couvrent l'ensemble du territoire (métropolitain et départements et régions d'outre-mer) avec une exhaustivité générale pour tous séjours hospitaliers estimée à partir de 2002 à 97,3% (56). Les cas de fibrome utérin peuvent être pris en charge à l'hôpital pour une échographie de diagnostic ou une intervention chirurgicale concernant un ou plusieurs fibromes utérins, ou pour d'autres raisons, lors d'un séjour au cours duquel un diagnostic de fibrome utérin a été notifié, notamment des interventions chirurgicales gynécologiques.

Le DCIR constitue également une source de données exhaustive pour identifier les cas de fibromes utérins traités par médicament. Il contient l'ensemble des données individuelles anonymisées des bénéficiaires et comprend l'ensemble des remboursements effectués par l'assurance maladie, des données sociodémographiques et médicales sur les bénéficiaires des prestations et des informations sur les professionnels de santé. Dans le SNDS, les données du DCIR sont chaînables aux données hospitalières PMSI. Un repérage des cas de fibrome utérin utilisant des données de délivrance médicamenteuse a ainsi été envisagé, possible grâce à l'existence d'un traitement spécifique des symptômes du fibrome utérin mis sur le marché en 2012, le médicament Esmya. Ce médicament n'a légalement pas d'autre indication de prescription. Des prescriptions en cure plus longue pour traiter des cas d'adénomyose ont pu avoir eu lieu en dehors de son AMM mais de manière très modérée selon les experts cliniciens du CAT.

3.3 Stratégie d'identification des cas de fibrome utérin dans le SNDS

3.3.1 Sélection initiale

L'objectif était de repérer l'ensemble des cas de fibrome utérin pris en charge médicalement, qu'ils soient :

- Identifiés à l'hôpital,
- Et/ou traités avec le médicament Esmya.

Esmya a été retiré définitivement du marché en septembre 2020 (voir chapitre 1.4.1). Mais les experts du CAT ont confirmé que le médicament avait été largement prescrit aux patientes à partir de 2013, permettant de repérer des cas supplémentaires de fibromes utérins. L'objectif étant de refléter du mieux possible la réalité d'incidence en France sur la période d'étude, les deux méthodes de repérage des cas ont été testées.

Pour la prise en charge hospitalière, l'ensemble des séjours hospitaliers du PMSI-MCO avec au moins un code CIM-10 D25 = « Léiomyome de l'utérus » (Annexe 1) en diagnostic principal³ (DP) et/ou diagnostic relié⁴ (DR) et/ou diagnostic associé significatif⁵ (DAS) ont été sélectionnés sur la période 2006-2017, pour la France entière.

À partir de cette sélection, un cas incident de fibrome utérin pris en charge à l'hôpital a été défini comme un cas repéré par le premier séjour hospitalier, sans antécédent dans les 5 années précédentes au moins (c'est-à-dire que la patiente n'a pas eu de séjours hospitaliers avec un code CIM-10 « fibrome utérin » dans les 5 années précédentes au moins). En effet, le risque de récurrence existe et survient généralement dans les 5 années suivant la prise en charge chirurgicale selon les experts cliniciens du groupe projet. Pour une patiente présentant deux séjours hospitaliers codés « fibrome utérin » avec plus de 5 ans d'intervalle entre les 2 séjours, uniquement le premier séjour a été retenu. Cette stratégie conduit donc à une possibilité d'analyse des prises en charge hospitalières sur la période 2011-2017.

Pour la prise en charge médicamenteuse, l'ensemble des délivrances du médicament Esmya ont été sélectionnées dans le DCIR en utilisant le code identifiant de présentation (code CIP). Le code CIP permet d'identifier un médicament précisément, c'est-à-dire sa molécule mais aussi son nom commercial, son laboratoire, son dosage, son conditionnement ou son prix unitaire. Les codes CIP sous 13 et 7 digit d'Esmya ont été identifiés sur le site internet de la base de données publique des médicaments (58). Les premières délivrances d'Esmya sont identifiées dans le DCIR à partir de 2013. À partir de cette sélection, un cas incident de fibrome utérin pris en charge par médicament a été défini comme un cas repéré par la première délivrance d'Esmya. Cette stratégie conduit donc à une possibilité d'analyse des prises en charge par médicament Esmya sur la période 2013-2017.

3.3.2 Stratégie d'identification des cas de fibrome utérin pris en charge médicalement

À partir de cette sélection initiale, quatre indicateurs d'incidence de prise en charge médicale du fibrome utérin ont été définis avec des objectifs différents :

- Indicateur 1 : Identifier les nouveaux cas avec un séjour hospitalier pour fibrome utérin ;
- Indicateur 1 bis : Identifier les nouveaux cas avec un séjour hospitalier pour fibrome utérin et les nouveaux cas avec une délivrance d'Esmya ;
- Indicateur 2 : Identifier les nouveaux cas avec un séjour hospitalier pour fibrome utérin au cours duquel un acte chirurgical a été réalisé ;
- Indicateur 2 bis : Identifier les nouveaux cas avec un séjour hospitalier pour fibrome utérin au cours duquel un acte chirurgical a été réalisé et les nouveaux cas avec une délivrance d'Esmya.

Les stratégies de construction des indicateurs et les périodes d'études associées sont présentées dans la Figure 3 et la Figure 4. Ces indicateurs ont été comparés et discutés en termes de sensibilité et spécificité.

¹ Le diagnostic principal (DP) est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale, a été pris en charge pendant le séjour et a été déterminé à la sortie de l'unité médicale (57). Ministère des solidarités et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. 2018.

² Le diagnostic relié (DR) a pour rôle, en association avec le DP, de rendre compte de la prise en charge du patient lorsque le DP n'y suffit pas en termes médico-économiques. Sa détermination repose sur 3 principes :

- il n'y a lieu de mentionner un DR que lorsque le DP est codé avec le chapitre XXI de la CIM-10 ;
- le DR est une maladie chronique ou de longue durée ou un état permanent, présent au moment du séjour objet du résumé ;
- le DR répond à la question : « pour quelle maladie ou état la prise en charge enregistrée comme DP a-t-elle été effectuée ? ».

³ Le diagnostic associé significatif (DAS) est une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins constituant :

- un problème de santé distinct supplémentaire (une autre affection) ;
- ou une complication de la morbidité principale ;
- ou une complication du traitement de la morbidité principale.

3.3.2.1 Indicateur 1 : cas incidents hospitalisés pour fibrome utérin

L'indicateur 1 a pour objectif de repérer de façon la plus sensible possible les cas incidents identifiés par leur premier séjour hospitalier pour fibrome utérin.

Il repose sur la sélection dans le PMSI du premier séjour hospitalier avec un code CIM-10 D25 = « fibrome utérin » en DP et/ou DR et/ou DAS, et sans séjours hospitaliers codés « fibrome utérin » dans les 5 années précédentes au moins (Figure 3).

3.3.2.2 Indicateur 1 bis : cas incidents hospitalisés ou traités par Esmya pour fibrome utérin

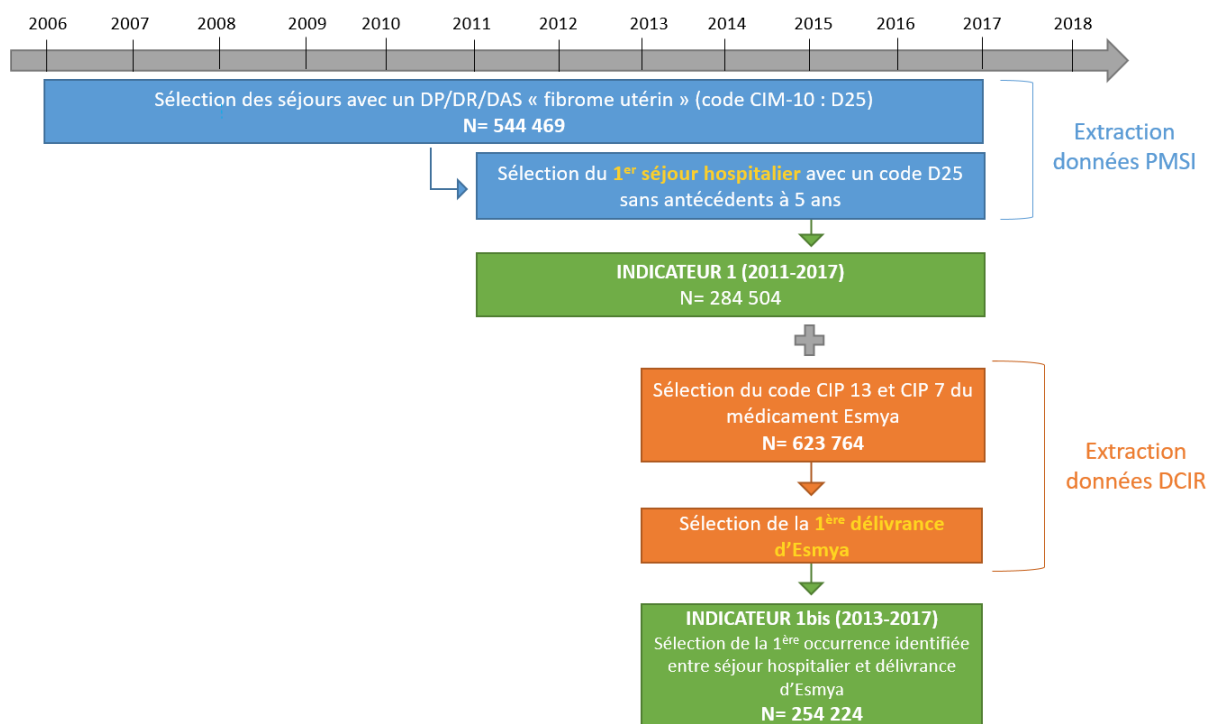
L'indicateur 1 bis a pour objectif de repérer de façon la plus sensible possible les cas incidents identifiés par leur premier séjour hospitalier pour fibrome utérin et les cas incidents identifiés par leur première délivrance de médicament Esmya.

Il repose sur la combinaison de deux sélections (Figure 3) :

- Sélection dans le DCIR de la première délivrance d'Esmya en 1^{re} intention de traitement (c'est-à-dire sans séjour hospitalier pour fibrome utérin avant) ;
- Complétée avec la sélection dans le PMSI du premier séjour hospitalier en 1^{re} intention de traitement (c'est à dire sans délivrance d'Esmya avant le séjour) avec un code CIM-10 D25 = « fibrome utérin » en DP et/ou DR et/ou DAS, et sans séjours hospitaliers codés « fibrome utérin » dans les 5 années précédentes au moins ;
- Pour ne pas compter en double les cas ayant eu les deux types de prise en charge, ceux-ci ont été classés dans l'une ou l'autre des sélections selon la première occurrence d'apparition dans le temps.

I FIGURE N°3 I

Stratégies de construction des indicateurs 1 (cas incidents hospitalisés) et 1 bis (cas incidents hospitalisés ou traités par Esmya)



3.3.2.3 Indicateur 2 : cas incidents opérés pour fibrome utérin

L'indicateur 2 a pour objectif de repérer de façon la plus sensible possible les cas incidents identifiés par leur premier séjour hospitalier au cours duquel un acte chirurgical spécifique aux fibromes utérins a été réalisé.

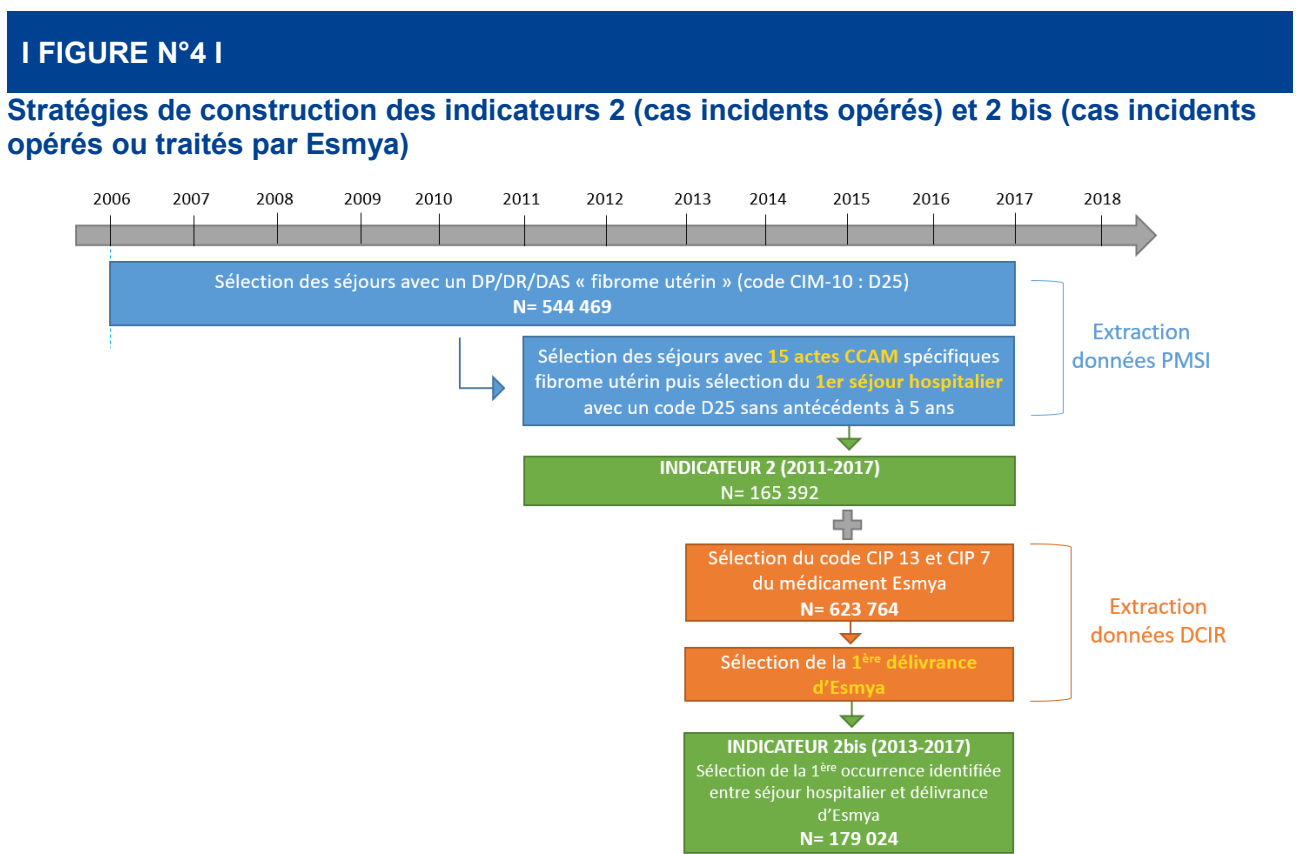
Il repose sur la combinaison de la sélection dans le PMSI du premier séjour hospitalier en première intention associant un code CIM-10 D25 en DP et/ou DR et/ou DAS, et d'une liste de 15 actes issus de la classification commune des actes médicaux (CCAM) permettant un geste chirurgical en lien avec un fibrome utérin, disponible en Annexe 2. Ensuite, comme pour l'indicateur 1, le premier séjour hospitalier, sans séjours hospitaliers codés « fibrome utérin » dans les 5 années précédentes au moins, a été sélectionné (Figure 4).

3.3.2.4 Indicateur 2 bis : cas incidents opérés ou traités par Esmya

L'indicateur 2 bis a pour objectif de repérer de façon la plus sensible possible les cas incidents identifiés par leur première délivrance de médicament Esmya et les cas incidents identifiés par leur premier séjour hospitalier au cours duquel un acte chirurgical spécifique aux fibromes utérins a été réalisé.

Il repose sur la combinaison de deux sélections (Figure 4) :

- Sélection dans le DCIR de la première délivrance d'Esmya en 1^{re} intention de traitement ;
- Complétée avec la sélection dans le PMSI du premier séjour hospitalier en première intention associant un code CIM-10 D25 en DP et/ou DR et/ou DAS, et une liste de 15 actes issus de la classification commune des actes médicaux (CCAM) permettant un geste chirurgical en lien avec un fibrome utérin, disponible en Annexe 2. Ensuite, comme pour l'indicateur 1, le premier séjour hospitalier, sans séjours hospitaliers codés « fibrome utérin » dans les 5 années précédentes au moins, a été sélectionné ;
- Pour ne pas compter en double les cas ayant eu les deux types de prise en charge, ceux-ci ont été classés dans l'une ou l'autre des sélections selon la première occurrence d'apparition dans le temps.



3.4 Description des indicateurs

Les caractéristiques des indicateurs, leurs forces et leurs faiblesses sont résumées dans le Tableau 1. Le nombre de cas et les taux d'incidence obtenus avec chacun des indicateurs sont présentés dans le Tableau 2.

I TABLEAU N°1 I

Caractéristiques des indicateurs définis à partir des données du SNDS pour l'étude de faisabilité de la surveillance épidémiologique du fibrome utérin

Caractéristiques	Indicateur 1	Indicateur 1 bis	Indicateur 2	Indicateur 2 bis
Objectif	Identifier les nouveaux cas avec séjours hospitaliers pour fibrome utérin	Identifier les nouveaux cas avec séjours hospitaliers pour fibrome utérin et/ou les cas avec délivrance d'Esmya	Identifier les nouveaux cas avec séjours hospitaliers pour fibrome utérin au cours desquels un acte chirurgical a été réalisé	Identifier les nouveaux cas avec séjours hospitaliers pour fibrome utérin au cours desquels un acte chirurgical a été réalisé et/ou les cas avec délivrance d'Esmya
Définition	Séjours hospitaliers avec un code CIM-10 D25 en DP ou DR ou DAS Sélection du 1er séjour sans antécédents à 5 ans dans la période d'étude	Séjours hospitaliers avec un code CIM-10 D25 en DP ou DR ou DAS + Délivrance de médicament Esmya Sélection de la 1ère délivrance d'Esmya ou du 1er séjour sans antécédents à 5 ans dans la période d'étude	Séjours hospitaliers avec un code CIM-10 D25 en DP ou DR ou DAS ET un acte CCAM associé aux fibromes utérins Sélection du 1er séjour sans antécédents à 5 ans dans la période d'étude	Séjours hospitaliers avec un code CIM-10 D25 en DP ou DR ou DAS ET un acte CCAM associé aux fibromes utérins + Délivrance de médicament Esmya Sélection de la 1ère délivrance d'Esmya ou du 1er séjour sans antécédents à 5 ans dans la période d'étude
Zone géographique couverte	France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer (excepté Mayotte)	France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer (excepté Mayotte)	France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer (excepté Mayotte)	France métropolitaine et départements et régions d'outre-mer (excepté Mayotte)
Disponibilité de l'indicateur	2011-2017	2013-2017	2011-2017	2013-2017
Données géographiques	Code Insee de résidence	Code Insee de résidence	Code Insee de résidence	Code Insee de résidence
Forces	Sensibilité : -identifie l'ensemble des nouveaux cas avec séjours hospitaliers - identifie également des cas de fibrome utérin asymptomatiques diagnostiqués « par hasard » au cours d'un séjour hospitalier pour une autre cause	Forte sensibilité: -identifie l'ensemble des nouveaux cas avec séjours hospitaliers et/ou avec délivrance de médicament - identifie également des cas de fibrome utérin asymptomatiques diagnostiqués « par hasard » au cours d'un séjour hospitalier pour une autre cause	Spécificité liée à l'incidence : identifie uniquement les cas de fibrome utérin symptomatiques car nécessitant un acte chirurgical	Sensibilité : identifie l'ensemble des nouveaux cas avec séjours hospitaliers associés à un acte chirurgical et/ou avec délivrance de médicament Spécificité liée à l'incidence : parmi les séjours hospitaliers, identifie uniquement les cas de fibrome utérin symptomatiques car nécessitant un acte chirurgical

Caractéristiques	Indicateur 1	Indicateur 1 bis	Indicateur 2	Indicateur 2 bis
Faiblesses	<p>Spécificité liée à l'incidence inférieure : identifie des cas de fibrome utérin pouvant être anciens, en surévaluant les cas incidents d'une année donnée</p> <p>Sous-évaluation des cas : n'identifie pas les cas qui reçoivent une prise en charge autre qu'hospitalière</p>	<p>Spécificité liée à l'incidence inférieure : identifie des cas de fibrome utérin pouvant être anciens, en surévaluant les cas incidents d'une année donnée</p> <p>Période d'étude conditionnée par la durée de mise sur le marché d'Esmya</p>	Sous-évaluation des cas : n'identifie pas les cas qui reçoivent une prise en charge autre qu'hospitalière	Période d'étude conditionnée par la durée de mise sur le marché d'Esmya

I TABLEAU N°2 I

Nombre de cas observés et taux d'incidence selon les indicateurs, tous âges, France entière

Année	Indicateur 1 <i>Cas incidents hospitalisés</i>		Indicateur 1bis <i>Cas incidents hospitalisés ou traités par Esmya</i>		Indicateur 2 <i>Cas incidents opérés</i>		Indicateur 2bis <i>Cas incidents opérés ou traités par Esmya</i>	
	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)
2011	42266	12,6			24 876	7,4		
2012	42936	12,7			25 335	7,5		
2013	41531	12,2	42 464	12,5	24 514	7,2	26 948	7,9
2014	40776	12,0	48 878	14,4	23 705	7,0	33 662	9,9
2015	39580	11,6	50 898	14,9	22 923	6,7	36 144	10,6
2016	39470	11,5	54 562	16,0	22 677	6,6	39 619	11,6
2017	37945	11,0	57 422	16,7	21 362	6,2	42 651	12,4
Total	Moyenne annuelle = 40 643	TI annuel brut = 11,9	Moyenne annuelle = 50 845	TI annuel brut = 14,9	Moyenne annuelle = 23 627	TI annuel brut = 6,9	Moyenne annuelle = 35 804	TI annuel brut = 10,5

3.5 Choix d'un indicateur

Les indicateurs 1 et 1 bis sont les plus sensibles et identifient le plus grand nombre de cas annuel moyen : l'indicateur 1 identifie par exemple quasiment deux fois plus de cas annuels moyens que l'indicateur 2 (Tableau 2). Ils permettent de repérer l'ensemble des cas avec séjours hospitaliers, c'est-à-dire également des fibromes utérins asymptomatiques diagnostiqués « par hasard » au cours d'un séjour hospitalier pour une autre cause. Cette forte sensibilité s'accompagne d'une faible spécificité d'incidence : ils identifient des fibromes utérins pouvant être anciens, entraînant un risque de surévaluation des cas incidents d'une année donnée.

Les indicateurs 2 et 2 bis sont les plus spécifiques concernant l'incidence. Ils identifient uniquement les fibromes utérins ayant nécessité un acte chirurgical, ce qui permet d'éliminer les cas asymptomatiques, possiblement anciens et non réellement incidents au moment du diagnostic.

Les taux d'incidence annuels estimés sont ainsi plus robustes. De plus, si l'on tient compte de l'hypothèse envisagée par les experts cliniciens selon laquelle les fibromes utérins récemment symptomatiques et nécessitant un acte chirurgical pouvaient être favorisés par une exposition importante récente aux PE, ces deux indicateurs sont pertinents pour l'exploration des liens avec les expositions environnementales. Mais cette forte spécificité s'accompagne d'une moins bonne sensibilité.

Les taux d'incidence observés avec les indicateurs 1 et 2 semblent augmenter de 2011 à 2012, puis diminuent de 2013 à 2017, alors que ceux observés avec l'indicateur 1 bis et 2 bis augmentent de 2013 à 2017 (Tableau 2). Ces résultats montrent un système de vase communicant : de 2013 à 2017, les hospitalisations ont peu à peu été remplacées en partie par une prise en charge médicamenteuse du fibrome utérin. Ceci signifie que, malgré les évolutions de prise en charge de la pathologie liées aux AMM d'Esmya qui impliquent de devoir revoir l'indicateur de surveillance dans le temps, la prise en charge médicamenteuse doit nécessairement être prise en compte pour estimer au mieux l'incidence durant la période d'étude 2013-2017.

En conclusion, l'indicateur 2bis a été retenu comme indicateur principal, car la méthode combinée de repérage des cas, cas incidents opérés ou traités par Esmya, permet à la fois d'être spécifique et d'approcher au mieux le problème de santé publique de 2013 à 2017. Les résultats de l'indicateur 1 bis sont néanmoins présentés en Annexe 5.

3.6 Limites de l'approche

Tout d'abord, l'indicateur retenu ne permet pas de repérer les cas de fibrome utérin traités par d'autres méthodes, par exemple avec des médicaments non spécifiques tels que des antidouleurs, ou bien non traités. **Les indicateurs construits sous-estiment ainsi probablement l'incidence réelle du fibrome utérin en France.**

Une autre limite réside dans le fait que les cas incidents sont repérés par leur premier séjour hospitalier, sans antécédent dans les 5 années précédentes « au moins ». Ainsi pour l'année 2017, ce critère est plus exigeant (pas d'occurrence dans les 5 ans avant 2017, et les 6 ans entre 2006 et 2012, soit 11 années précédentes) que pour l'année 2013 (pas d'occurrence dans les 5 années précédentes). Cette limite pourrait conduire à surévaluer le nombre de cas incidents en 2013, puis de moins en moins dans les années suivantes, et ainsi à biaiser une tendance temporelle. Ce biais potentiel est cependant faible car parmi les femmes hospitalisées au moins 2 fois pour un séjour codé « fibrome utérin », le 2^e séjour avait lieu dans 92% des cas dans les 5 ans suivant le 1^{er} séjour (résultats présentés en Annexe 4).

Par ailleurs, il pourrait exister un risque de faux-positifs liés aux délivrances du médicament Esmya pour adénomyose. Les experts cliniciens du CAT ont en effet indiqué que ce médicament avait pu être délivré hors AMM pour traiter des cas d'adénomyose. Nous avons évalué le poids de ces éventuelles pratiques à partir des données disponibles dans le DCIR et le PMSI sur la période de 2013 à 2017. La proportion des cas traités avec Esmya pour adénomyose a été estimée à environ 2% sur la période d'étude et le groupe projet a estimé que cela représentait une proportion négligeable des prescriptions.

Enfin, une autre limite de cet indicateur est la période restreinte de suivi dans le temps: **l'indicateur n'est pas pérenne et ne peut repérer les cas incidents de fibromes utérins pris en charge médicalement, à l'hôpital ou par médicament, que sur une période de 5 ans de 2013 à 2017** (voir Figure 4) . En effet, il se base sur le repérage des délivrances du médicament Esmya : avant 2013, il n'existe pas de médicaments spécifiques permettant de repérer les cas de fibrome utérin ; à partir de 2018, Esmya a été suspendu puis autorisé à nouveau pour des indications très contrôlées, ce qui empêchera de suivre la tendance temporelle de l'indicateur au-delà de 2017. De plus, depuis 2020, l'AMM d'Esmya a été retirée. Cependant, malgré les évolutions de prise en charge liées aux AMM d'Esmya qui impliquent de devoir revoir l'indicateur de surveillance dans le temps, la prise en charge médicamenteuse doit nécessairement être prise en compte sur la période d'étude 2013-2017

pour ne pas sous-estimer encore plus l'incidence. Pour la poursuite de la surveillance à partir de 2018, une autre stratégie devra être utilisée, reposant par exemple uniquement sur les cas hospitalisés à partir de l'indicateur 1 et 2 construits dans l'hypothèse où un nouveau médicament spécifique des fibromes utérins ne soit pas mis sur le marché. Les comparaisons des taux d'incidence entre les deux périodes ne seront toutefois pas possibles du fait de la méthode de repérage des cas différente.

Par ailleurs, comme il n'existe pas de registre ou d'études avec recueil de données individuelles (de cohorte par exemple) du fibrome utérin, une validation de cet indicateur avec l'utilisation d'un *gold standard* n'est pas possible pour le moment. L'appréciation de la qualité des indicateurs, de leur sensibilité et spécificité reposent ainsi sur les discussions menées avec les experts du CAT prenant en charge les cas de fibrome utérin. Malgré les limites identifiées, le choix de l'indicateur 2 bis permet d'approcher au mieux l'incidence de la pathologie sur la période d'étude 2013-2017.

4. Conclusion sur la faisabilité d'une surveillance épidémiologique du fibrome utérin en France

La première partie de cette étude a permis de construire quatre indicateurs reflétant les cas incidents de fibrome utérin pris en charge médicalement, soit à l'hôpital soit par médicament en France. Ces indicateurs répondent, en partie, aux critères fixés préalablement : refléter le plus possible le problème de santé, être suffisamment sensible et spécifique, couvrir l'ensemble du territoire, permettre un suivi dans le temps et dans l'espace.

À ce jour, il n'existe pas d'autres indicateurs fiables permettant de refléter les cas incidents de fibrome utérin en France à partir des données disponibles pour répondre à nos objectifs. En tenant compte de la prise en charge à la fois hospitalière et médicamenteuse de cette pathologie sur la période d'étude, de l'intérêt, des forces et limites de chacun des indicateurs, le groupe projet a choisi de poursuivre les analyses spatio-temporelles avec l'indicateur 2 bis. **Bien que l'indicateur 2bis ne soit pas pérenne suite à la suspension d'Esmya en 2018 et à son retrait définitif du marché en 2020, il permet néanmoins de réaliser la meilleure estimation d'incidence de la prise en charge médicale du fibrome utérin sur la période d'étude 2013-2017.**

Les analyses spatio-temporelles réalisées à partir de l'indicateur 1 bis sont présentées en Annexe 5. Les analyses des indicateurs 1 et 2 ne sont pas présentées dans ce rapport car elles ne reflètent pas la réalité de l'incidence de prise en charge du fibrome utérin sur la période d'étude. Cependant, pour poursuivre et approfondir la surveillance en France, il sera nécessaire d'adapter la méthode de repérage des cas, en réalisant le suivi par exemple à partir de ces deux indicateurs uniquement hospitaliers dans l'hypothèse qu'il n'y ait pas de nouveau médicament spécifique du fibrome utérin mis sur le marché.

PARTIE 2 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE ET ANALYSES DES VARIATIONS SPATIO-TEMPORELLES DU RISQUE

Les objectifs opérationnels de cette seconde partie sont les suivants :

- Analyses descriptives de l'incidence des fibromes utérins pris en charge médicalement selon l'indicateur retenu afin de quantifier le problème de santé publique ;
- Analyses de la répartition temporelle et spatiale de l'indicateur grâce à des modèles spatio-temporels menés à l'échelle géographique du département ;
- Discussion des résultats en incluant des comparaisons avec les études internationales.

1. Méthodologie

1.1 Population étudiée

Les femmes ont été incluses à partir de 10 ans car les fibromes utérins n'apparaissent pas avant la puberté. Selon les données disponibles de l'enquête sur la sexualité des adolescents menée en 1994, en France, la plupart des jeunes filles (90%) ont leurs règles pour la première fois entre 11 et 14 ans, et dans le cas d'une puberté précoce ou d'une puberté avancée les règles peuvent survenir avant l'âge de 11 ans (59).

Des analyses par classe d'âge ont été réalisées. La classe d'âge des 25 à 54 ans correspond à la période de la vie où les fibromes utérins se développent plus particulièrement. La classe d'âge des 10 à 24 ans est intéressante dans l'objectif de discussion des liens avec l'environnement : les femmes jeunes sont moins susceptibles d'avoir déménagé entre une exposition potentielle précoce et l'apparition du fibrome utérin. Toutefois, comme la sous-catégorie des 18-24 ans inclut la population étudiante, potentiellement plus mobile, la population des 10-17 ans a également été étudiée.

Le sous-groupe des femmes âgées de 10 à 54 ans a été spécifiquement étudié. Cette tranche d'âge est plus en phase avec la réalité biologique car les fibromes utérins touchent préférentiellement les femmes en âge de procréer. L'âge de 55 ans est celui à partir duquel la majorité des femmes ont atteint la ménopause. Toutefois, de nouveaux diagnostics de fibromes utérins peuvent apparaître après la ménopause suite à des traitements hormonaux (traitement hormonal de la ménopause), et certaines études épidémiologiques incluent les cas de fibrome utérin jusqu'à 65 ans voire plus. Dans un objectif d'étude des liens avec des expositions environnementales, les femmes âgées de plus de 55 ans n'ont pas été pris en compte dans les analyses spatio-temporelles.

Les analyses descriptives ont donc été réalisées chez les [10-25] ans, [25-55] ans et 55 ans et plus, et les analyses spatio-temporelles ont été réalisées chez les [10-18] ans, [10-25] ans et [25-55] ans.

1.2 Localisation géographique des cas

Les cas de fibrome utérin opérés et ayant reçu des délivrances d'Esmya ont été localisés par le code géographique du département disponible dans le PMSI et le DCIR. Suite à ce travail, 1 217 cas repérés avec l'indicateur 2 bis (cf partie 1) n'ont pas pu être rattachés à un département. Ces cas ont été exclus de l'analyse car ne pouvant être localisés.

1.3 Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont été réalisées France entière pour l'ensemble de la population de 10 ans et plus, par année et département (100 départements avec la Guadeloupe, la Martinique, la Guyane et La Réunion ; Mayotte n'ayant pas pu être incluse dans l'analyse, du fait d'un manque de données dans le SNDS associé à ce département) sur la période 2013-2017, et par classes d'âge (10-24 ans, 25-54 ans et 55 ans et plus).

Les taux d'incidence ont été estimés à partir du nombre de nouveaux cas de fibrome utérin estimés par l'indicateur 2 bis (cf. partie 1) rapporté au nombre de personnes-années, chez les femmes résidant en France métropolitaine et dans les départements et régions ultra-marines. Les estimations de population de l'Insee à l'échelle du département ont été utilisées pour calculer les personnes-années de la période d'étude.

1.4 Analyses temporelles, spatiales et spatio-temporelles

Un modèle spatio-temporel, extension du modèle spatial de Besag, York et Mollie (60) a été utilisé (61). Il s'agit d'un modèle bayésien hiérarchique. Dans ce cadre, plusieurs stratégies de modélisation ont été considérées, qui diffèrent selon le choix d'une tendance temporelle paramétrique (62) ou non paramétrique (63) et la définition des interactions spatio-temporelles. Les interactions spatio-temporelles expliquent les différences de tendance temporelle pour différentes unités géographiques. Le modèle paramétrique proposé par Bernardinelli *et al.* a été estimé. Une limite de ce modèle est l'hypothèse d'une tendance temporelle linéaire. Pour cela le modèle non paramétrique proposé par Knorr-Held a aussi été considéré. Knorr-Held a proposé une formulation non paramétrique qui permet de relaxer l'hypothèse de tendance temporelle linéaire. Des effets aléatoires structurés et non structurés dans le temps sont inclus dans le modèle (61).

Le nombre de cas de fibrome utérin a été modélisé par une distribution de Poisson. La population des femmes par classe d'âge, année et département a été incluse dans le modèle en tant que « offset » (paramètre de référence pour la population). L'approche *Integrated Nested Laplace Approximation* (INLA) a été utilisée pour calculer les distributions a posteriori des paramètres d'intérêt. Le modèle final a été sélectionné à partir du critère d'information de déviance DIC (*Deviance Information Criteria*).

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R et du package INLA (64).

Les résultats sont présentés sous forme de risque relatif (RR) avec un intervalle de crédibilité à 95%.

1.5 Facteurs d'ajustement

Les gynécologues obstétriciens sont les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge chirurgicale des fibromes utérins, et les médecins généralistes ou de spécialité gynécologie-obstétrique sont les principaux prescripteurs du médicament Esmya. Or, ces professionnels de santé sont inégalement répartis sur le territoire, ce qui est susceptible d'entraîner des inégalités géographiques de détection et de prise en charge. L'analyse a donc été ajustée sur la densité de ces médecins, afin de savoir si les résultats étaient modifiés. Cette analyse a été réalisée avec des données disponibles pour les années 2012 à 2015 et appliquée à la période d'étude de 2013 à 2017. Elles proviennent du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS). La densité est calculée pour 100 000 femmes de 10 ans ou plus.

1.6 Analyses complémentaires

Des analyses complémentaires destinées à enrichir la discussion des résultats ont été réalisées : analyses spécifiques aux départements et régions d'outre-mer, estimation des taux d'incidence de

fibrome utérin traité par Esmya en 1^{re} intention de traitement, comparaison des analyses spatiales avant et après la mise sur le marché du médicament Esmya.

1.7 Aspects éthiques et réglementaires

La réalisation de cette étude a nécessité la mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel sous la responsabilité de Santé publique France et fondé sur la réalisation d'une mission d'intérêt public. Santé publique France possède un accès permanent au SNDS. Le traitement portait sur des données pseudonymisées (traitement de données à caractère personnel de manière à ce qu'il ne soit pas possible d'attribuer les données à une personne physique sans avoir recours à des informations supplémentaires) issues du PMSI et du DCIR. Ces données ont été extraites par Santé publique France en 2020. Ces extractions sont hébergées dans un système d'information se conformant aux règles posées par le référentiel de sécurité du SNDS.

2. Résultats

2.1 Analyses descriptives des données

2.1.1 France entière

Au total, sur la période 2013 à 2017, 178 388 cas de femmes âgées de 10 ans et plus, possédant un code géographique et ayant reçu une prise en charge médicale pour un fibrome utérin, ont été identifiés au niveau de la France entière. Le nombre de cas observés par année a augmenté de 26 846 cas en 2013 à 42 415 cas en 2017 (Tableau 3).

Le taux annuel brut d'incidence était de 11,7 pour 10 000 PA avec l'indicateur 2 bis chez les femmes âgées de 10 ans au minimum (16,6 pour 10 000 PA avec l'indicateur 1 bis, cf. Annexe 5). Il augmente de 8,9 pour 10 000 PA en 2013 à 13,8 pour 10 000 PA en 2017 (Tableau 3). Chez les femmes âgées de 10 à 54 ans, le taux annuel brut était de 17,1 pour 10 000 PA (22,0 pour 10 000 PA avec l'indicateur 1 bis, cf. Annexe 5).

I TABLEAU N°3 I

Nombre de cas et taux d'incidence (TI) observés chez les femmes de 10 ans et plus, France entière, 2013-2017

Année	Nombre de cas observés	TI (10 000 PA)
2013	26 846	8,9
2014	33 563	11,1
2015	36 083	11,8
2016	39 481	12,9
2017	42 415	13,8
Total = 178 388		TI annuel brut = 11,7

Le taux d'incidence dans les départements et régions d'outre-mer a augmenté de 16,4 pour 10 000 PA en 2013 à 26,8 pour 10 000 PA en 2017, et les taux annuels sont deux fois supérieurs aux taux d'incidence estimés en France métropolitaine. Les analyses ont été également faites en excluant les cas de fibrome utérin des départements et régions d'outre-mer, qui représentent 11 539 cas sur la période d'étude, c'est-à-dire 6,5% des cas observés en France entière. Cependant, les résultats restent très proches de ceux obtenus avec les données France entière (Tableau 4).

I TABLEAU N°4 I

Taux d'incidence en France métropolitaine et dans les départements et territoires d'outre-mer chez les femmes âgées de 10 ans et plus, 2013-2017

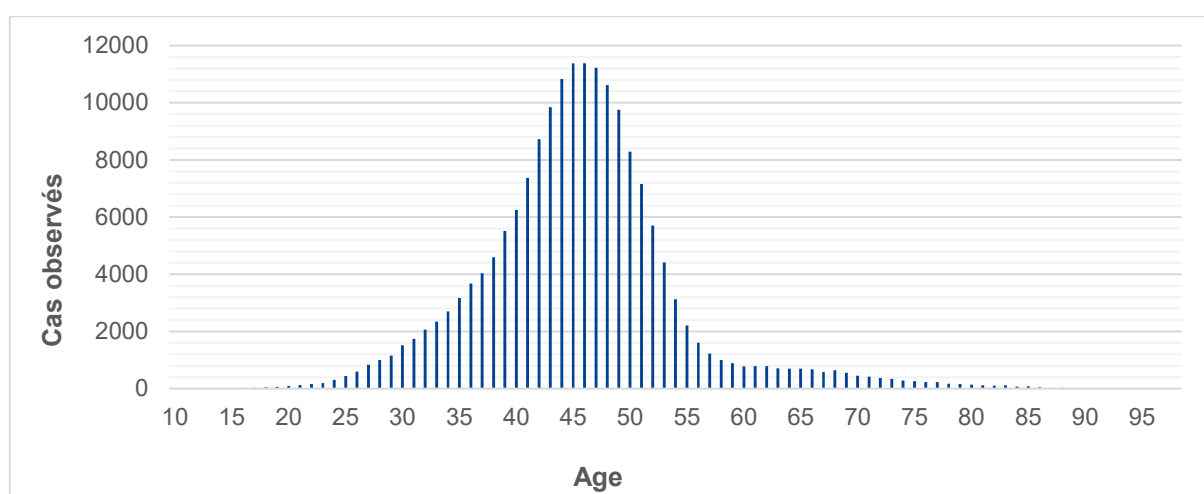
Année	Départements et territoires d'outre-mer	France métropolitaine
	Taux d'incidence (10 000 PA)	Taux d'incidence (10 000 PA)
2013	16,4	8,7
2014	22,6	10,7
2015	28,0	11,4
2016	31,4	12,4
2017	35,4	13,2
Période 2013-2017	26,8	11,3

2.1.2 Selon les classes d'âge

La moyenne d'âge des cas de fibrome utérin est de 52,7 ans, et la médiane est de 45 ans. La distribution du nombre de cas selon l'âge montre un fort nombre de cas répartis entre 40 et 52 ans, avec un pic aux alentours de 47 ans puis une régression du nombre de cas (Figure 5).

I FIGURE N°5 I

Répartition des cas observés selon l'âge chez les femmes âgées de 10 ans au minimum, France entière, 2013-2017



Le nombre de cas et les taux d'incidence observés par classe d'âge sont présentés dans le Tableau 5. Les femmes de moins de 25 ans ne représentent que 0,8% des cas. Sur la période, le taux d'incidence est le plus élevé pour la tranche d'âge des 25 à 54 ans (24,7 pour 10 000 PA).

I TABLEAU N°5 I

Nombre de cas observés et taux d'incidence par classes d'âge, France entière, 2013-2017

Classe d'âge	Nombre de cas observés (%)	Taux d'incidence (10 000 PA)
[10 - 25[1 397 (0,8%)	0,5
[25 - 55[159 526 (89,4%)	24,7
>= 55	17 465 (9,8%)	3,0

Sur la période d'étude, l'évolution croissante du taux d'incidence était plus marquée chez les moins de 55 ans (Tableau 6). À partir de 55 ans, le taux d'incidence était relativement stable.

I TABLEAU N°6 I

Taux d'incidence annuels selon les classes d'âge, France entière, 2013-2017

Année	10 à 24 ans		25 à 54 ans		55 ans et plus	
	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)
2013	197	0,34	23 407	18,0	3 242	2,9
2014	253	0,43	29 893	23,0	3 417	3,0
2015	278	0,47	32 109	24,8	3 696	3,2
2016	300	0,51	35 517	27,5	3 664	3,1
2017	369	0,63	38 600	30,0	3 446	2,9

2.1.3 Par département

En moyenne, 357 cas de fibrome utérin étaient observés par département (médiane de 239 cas), avec un minimum de 19 cas et un maximum de 1 764 cas. 75% des départements avaient au moins 137 cas, et 25% des départements avaient plus de 487 cas.

2.2 Variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque relatif de fibrome utérin pris en charge médicalement à l'échelle du département

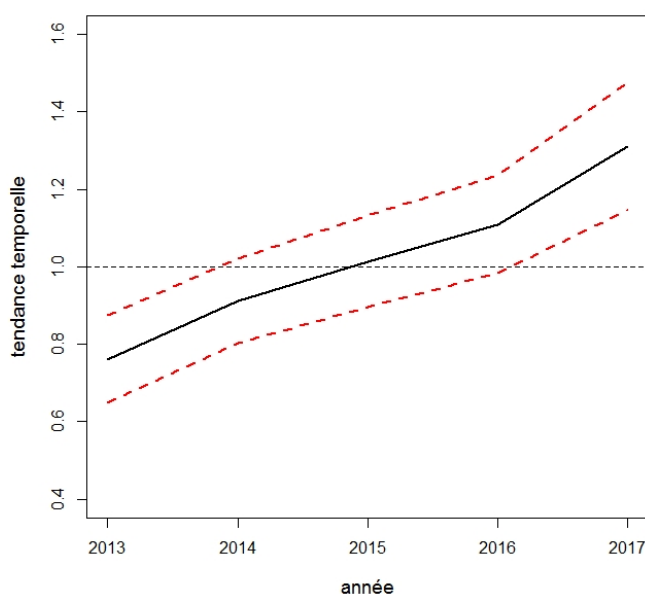
2.2.1 Tendances temporelle nationale

L'augmentation du risque relatif de fibrome utérin pris en charge médicalement chez les femmes de 10 à 24 ans est estimée à 76,0% (51,4% ; 104,5%) sur la période 2013-2017 en France entière (Figure 6). En France métropolitaine, elle est estimée à 69,6% (44,9% ; 98,4%).

I FIGURE N°6 I

Estimation de l'évolution temporelle du risque relatif en France entière chez les femmes de 10 à 24 ans

En rouge : intervalle de crédibilité

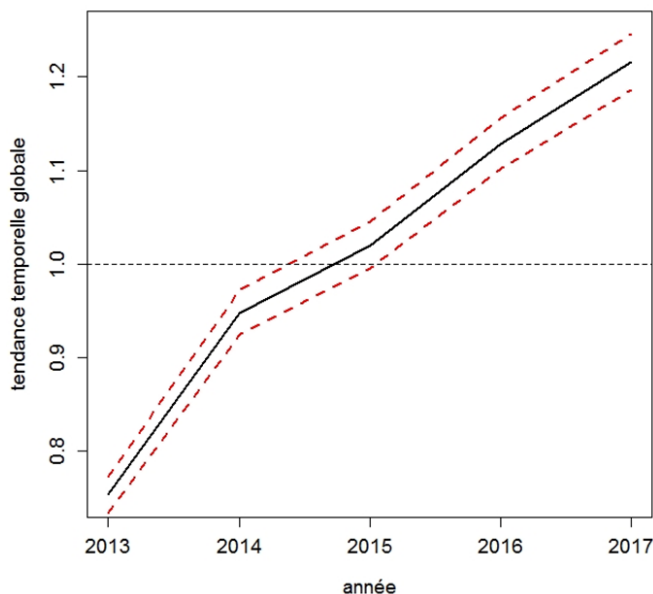


L'augmentation du risque relatif chez les femmes de 25 à 54 ans est estimée à 61,3% (57,6% ; 65,1%) (Figure 7). En France métropolitaine, elle est estimée à 61,3% (57,8% ; 65,0%).

I FIGURE N°7 I

Estimation de l'évolution temporelle du risque relatif en France entière chez les femmes de 25 à 54 ans

En rouge : intervalle de crédibilité



2.2.2 Tendances spatiales et spatio-temporelles à l'échelle du département en France entière

Population des 10 à 17 ans

Dans la sous-population moins mobile des 10-17 ans, du fait d'un trop faible nombre de cas, les analyses réalisées ne sont pas statistiquement significatives.

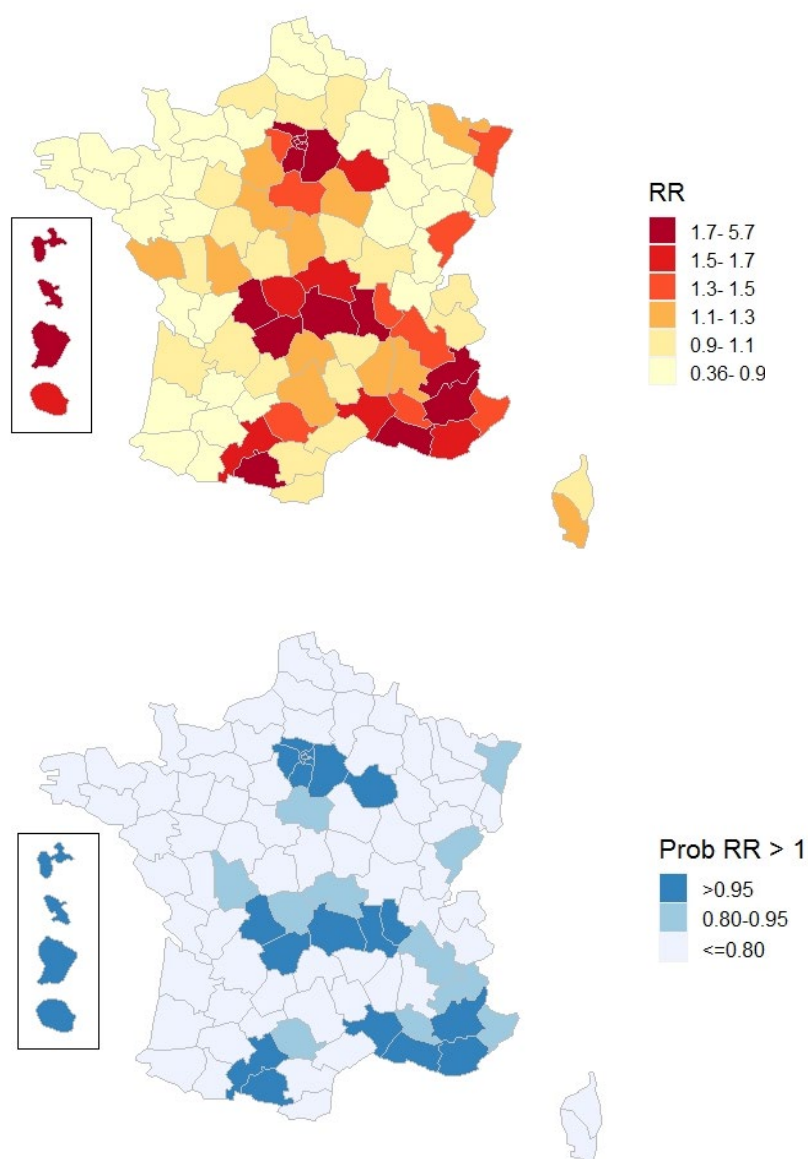
Population des 10 à 24 ans

Pour la population des femmes âgées de 10 à 24 ans, aucune interaction spatio-temporelle n'a été retrouvée sur la période 2013-2017, ce qui signifie que l'incidence par département a évolué de la même manière que l'incidence nationale, ou qu'aucune différence n'a pu être mise en évidence.

La figure 8 présente les risques relatifs estimés de fibrome utérin pris en charge médicalement chez les femmes de 10 à 24 ans par département, et la probabilité que ces RR soient supérieurs à 1 (ce qui indique le niveau de confiance). En France entière, une hétérogénéité spatiale structurée est observée, avec cinq zones pour lesquelles les RR sont élevées. La zone Île de France avec le Loiret et la Meuse ; le Centre (Corrèze, Haute-Vienne, Creuse, Puy-de-Dôme, Loire et Allier) ; le Sud (Haute-Garonne, Tarn et Ariège) ; la zone du Sud-Est (Bouches-du-Rhône, Var, Gard Alpes-Maritimes et Alpes-deHaute-Provence) ; les départements et régions d'outre-mer (Guadeloupe, Guyane, Martinique et Réunion).

I FIGURE N°8 I

Risques relatifs (figure du haut) et probabilité qu'ils soient supérieurs à 1 (figure du bas) chez les femmes âgées de 10 à 24 ans, par département, 2013-2017



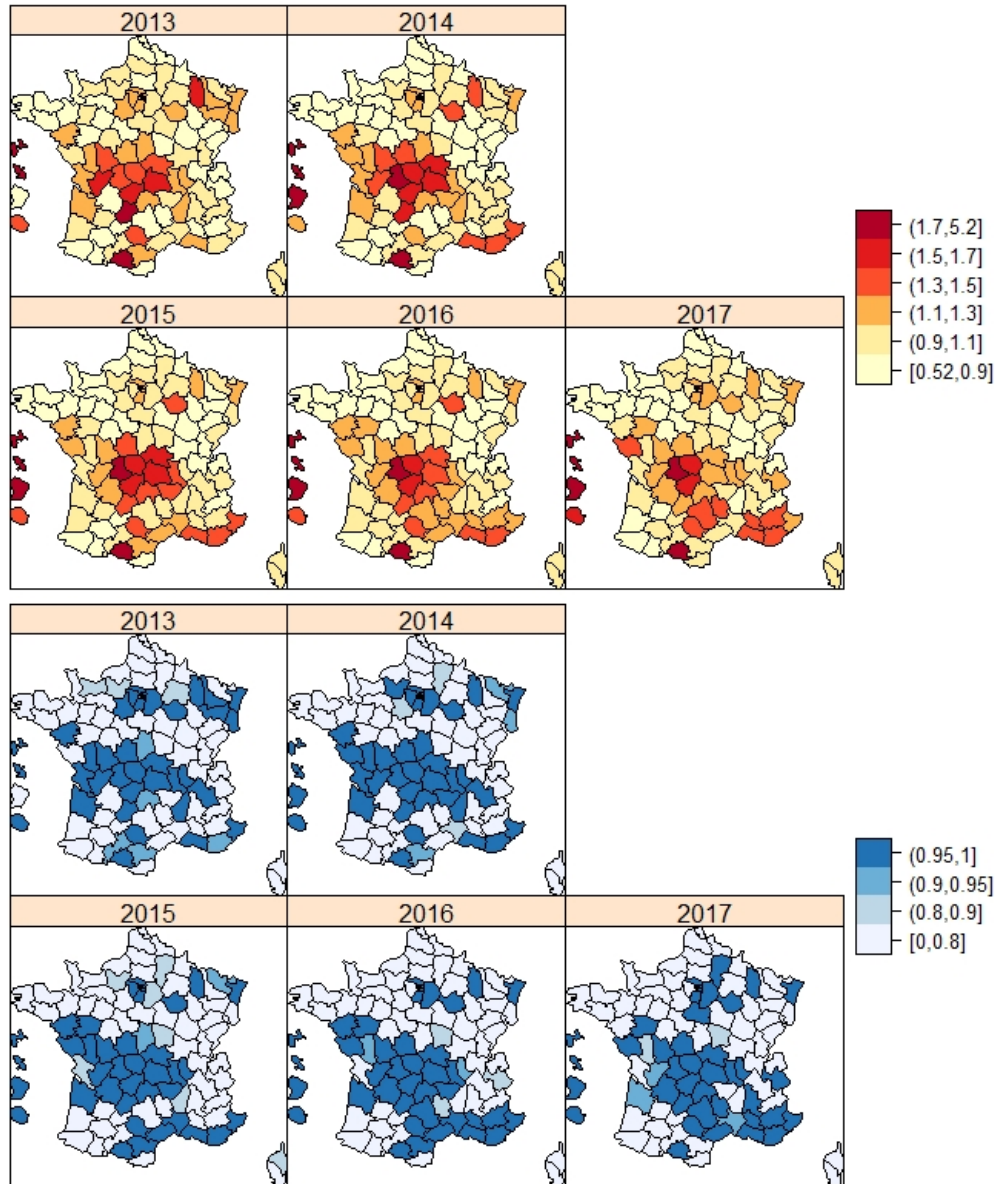
Population des 25 à 54 ans

Pour la population des femmes de 25 à 54 ans, une interaction spatio-temporelle a été observée sur la période, ce qui signifie que des différences sont observées entre les tendances par département et nationale.

La Figure 9 présente les interactions spatio-temporelles du risque de fibrome utérin pris en charge médicalement chez les femmes de 25 à 54 ans sur la période d'étude, et la probabilité que ces risques soient supérieurs à 1. Cinq zones présentant des RR élevés de façon relativement constante sont observés sur l'ensemble de la période : le Centre (Creuse, Haute-Vienne, Corrèze), le Sud-Est (Var, Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône), le Tarn et l'Ariège, l'Aube ainsi que les départements et régions d'outre-mer. L'Île-de-France ne présente pas de RR élevé, contrairement à ce qui a été observé chez les femmes de 10 à 24 ans.

I FIGURE N°9 I

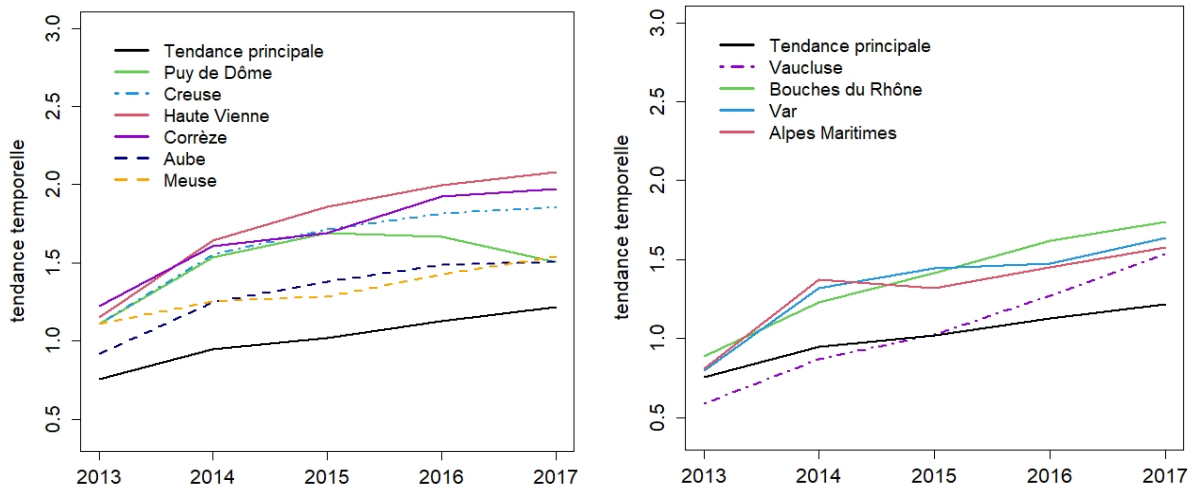
Interactions spatio-temporelles du risque relatif (figure du haut) et probabilité qu'ils soient supérieurs à 1 (figure du bas) chez les femmes de 25 à 54 ans par département, France entière, 2013-2017



Les départements métropolitains présentant des RR plus élevés que la moyenne nationale sont également plus rapidement croissants, notamment dans les départements des Bouches-du-Rhône, de la Haute-Vienne et de la Corrèze (Figure 10).

I FIGURE N°10 I

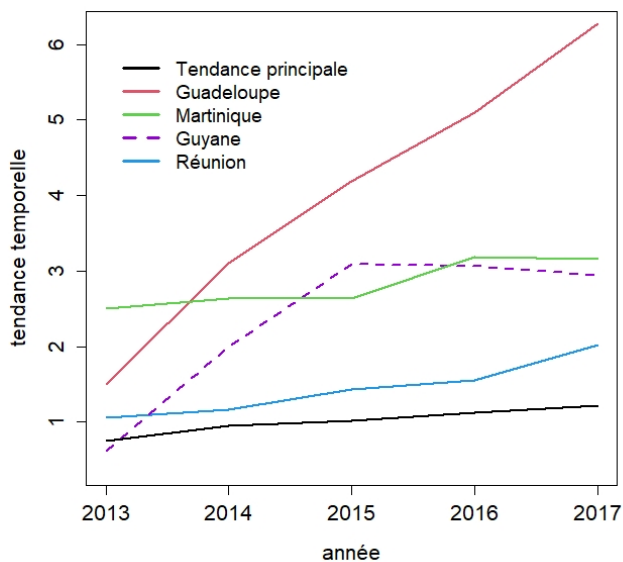
Évolution temporelle du risque relatif chez les femmes de 25 à 54 ans, dans quelques départements, France entière, 2013-2017



Dans les départements et régions d'outre-mer, l'augmentation du risque de fibrome utérin est très rapide pour la Guadeloupe et également pour la Guyane (jusqu'en 2015), à des niveaux supérieurs à la moyenne nationale (Figure 11).

I FIGURE N°11 I

Évolution temporelle du risque relatif chez les femmes de 25 à 54 ans, dans les départements et régions d'outre-mer, 2013-2017



DISCUSSION

Cette étude met en lumière les résultats principaux suivants :

- un nombre important de cas de fibrome utérin pris en charge médicalement de 2013 à 2017 en France (environ 35 700 cas/an) repérés à partir des données du PMSI et du DCIR;
- une augmentation nationale du taux d'incidence des fibromes utérins pris en charge médicalement, en particulier chez les femmes jeunes ;
- une augmentation rapide et récente du risque dans certains départements, notamment la Guadeloupe
- une hétérogénéité spatiale avec l'identification de plusieurs départements présentant des risques supérieurs à la tendance nationale.

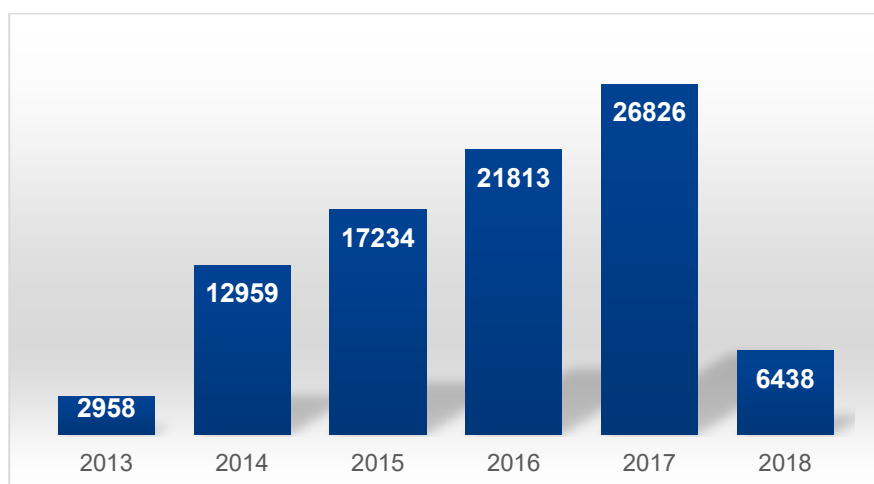
1. Limites

Une limite, certainement la plus problématique dans cette étude, est que la forte augmentation du risque de fibrome utérin pris en charge médicalement observée sur la période d'étude (76%/an chez les femmes de 10 à 24 ans, et 61%/an chez les femmes de 25 à 54 ans) ne reflète pas uniquement l'augmentation de l'incidence de la pathologie en France.

Les experts cliniciens du CAT ont en effet alerté sur la forte montée en charge des prescriptions du médicament Esmya sur la période d'étude, pouvant biaiser les estimations du modèle spatio-temporel. En effet, les délivrances du médicament ont doublé de 2014 à 2017, comme indiqué sur la Figure 12. C'est pourquoi le poids de la prise en charge par médicament a été évalué dans l'estimation des taux d'incidence.

I FIGURE N°12 I

Fréquences des premières délivrances du médicament Esmya 5 mg de 2013 à 2018, France entière (Source : DCIR)



Le taux d'incidence de fibrome utérin traité par Esmya en 1^{re} intention de traitement a été estimé (c'est-à-dire sans séjour à l'hôpital avec un code D25 et un acte chirurgical associé à un fibrome utérin auparavant, ni le même mois de la délivrance) (Tableau 7). Une augmentation franche de la part de prise en charge par médicament est observée sur la période, et ce, pour tous les âges. En 2017, le médicament a été majoritairement prescrit chez les femmes de 10 à 24 ans (84%) et de 25 à 54 ans (65%).

I TABLEAU N°7 I

Nombre de fibrome utérin traités par médicament, taux d'incidence et proportion de cas pris en charge par médicament sur le total des cas, par classes d'âge, France entière, 2013-2017

Année	10 à 24 ans			25 à 54 ans		
	Cas observés	TI Esmya (10 000 PA)	Cas Esmya/ cas Totaux	Cas observés	TI Esmya (10 000 PA)	Cas Esmya/ cas Totaux
2013	37	0,06	18,8%	2780	2,14	11,9%
2014	163	0,28	64,4%	12138	9,35	40,6%
2015	196	0,33	70,5%	16076	12,42	50,1%
2016	242	0,41	80,7%	20419	15,83	57,5%
2017	311	0,53	84,3%	25115	19,54	65,1%

Ces résultats font ressortir deux points importants. Tout d'abord, ils indiquent que la forte augmentation temporelle des estimations des taux d'incidence pourrait en partie être liée à l'augmentation des délivrances d'Esmya durant la période d'étude. Ensuite, ils montrent que la prise en compte du médicament Esmya dans la méthode de repérage des cas permet d'identifier des cas jeunes, de moins de 24 ans.

Afin d'identifier une éventuelle différence de prise en charge selon l'âge, les taux d'incidence des fibromes utérins pris en charge à l'hôpital avec un acte chirurgical en 1^{re} intention de traitement, c'est-à-dire sans délivrance de médicament Esmya avant le séjour à l'hôpital, ont également été estimés par classes d'âge (Tableau 8).

I TABLEAU N°8 I

Nombre de fibromes utérins opérés, taux d'incidence et proportion de cas opérés sur le total des cas, par classes d'âge, France entière, 2013-2017

Année	10 à 24 ans		25 à 54 ans	
	Nb	TI (10 000 PA)	Nb	TI (10 000 PA)
2013	90	0,15	21058	16,2
2014	75	0,13	18158	14,0
2015	68	0,12	16241	12,5
2016	59	0,10	15370	11,9
2017	69	0,12	13830	10,8

Chez les femmes de 10 à 24 ans, une incidence relativement stable des hospitalisations pour fibrome utérin est observée sur la période. Ces résultats confirment que la prise en compte du médicament Esmya dans l'indicateur sanitaire permet d'identifier chez cette tranche d'âge des cas supplémentaires qui n'auraient pas été hospitalisés. Cela conforte l'importance de cette prise en charge médicamenteuse sur la période d'étude.

Chez les femmes âgées de 25 à 54 ans, une diminution du taux d'incidence des hospitalisations pour fibrome utérin (-24%) est observée sur la période. Pour cette tranche d'âge, nous pouvons conclure à un système de « vase communicant » : les hospitalisations ont peu à peu été remplacés en partie par une prise en charge médicamenteuse du fibrome utérin.

Ces données confirment que les estimations d'évolution temporelle de l'incidence reflètent très probablement une montée en charge du traitement avec le médicament Esmya, en particulier chez les femmes jeunes.

La forte augmentation du RR en Guadeloupe a également été analysée au regard de l'évolution de la prise en charge par Esmya sur ce territoire (Tableau 9) et est représentée sur la Figure 15 pour les femmes âgées de 25 à 54 ans. L'augmentation de la prise en charge par médicament observée en Guadeloupe est plus forte qu'en France entière. Ces résultats expliquent en grande partie l'évolution rapide du RR observée en Guadeloupe.

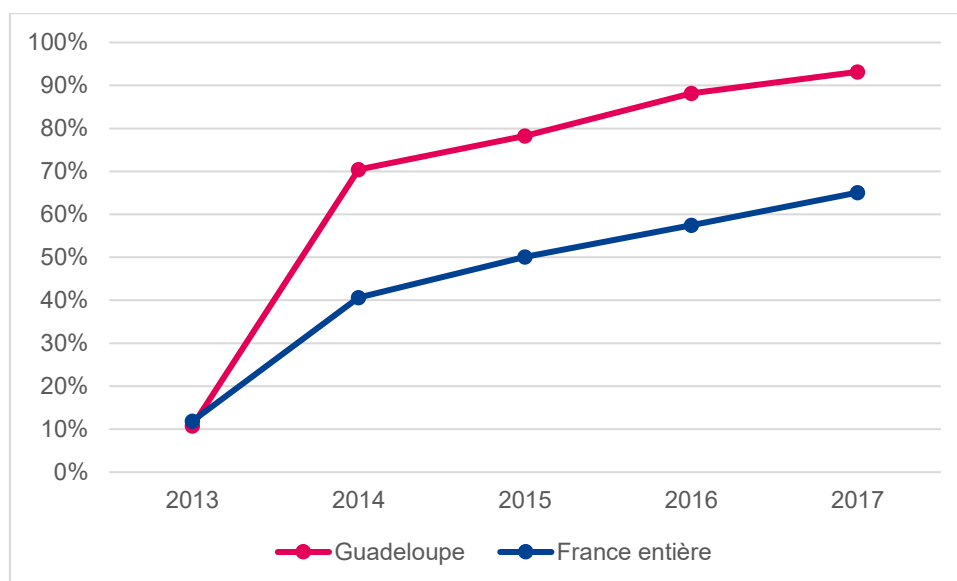
I TABLEAU N°9 I

Nombre de fibromes utérins traités par médicament et proportion de cas pris en charge par médicament sur le total des cas, par classes d'âge, en Guadeloupe, 2013-2017

Année	10 à 24 ans		25 à 54 ans	
	Cas observés	Cas Esmya/ cas Totaux	Cas observés	Cas Esmya/ cas Totaux
2013	4	25,0%	298	10,7%
2014	8	62,5%	612	70,4%
2015	5	80,0%	809	78,2%
2016	14	78,6%	964	88,2%
2017	13	92,3%	1157	93,2%

I FIGURE N°13 I

Comparaison de l'évolution de la proportion de cas de fibrome utérin pris en charge par médicament sur le total des cas pris en charge en Guadeloupe et France entière, chez les femmes de 25 à 54 ans, 2013-2017



Une autre limite liée à la méthode de repérage des cas réside dans le fait que leur localisation, à partir des données utilisées dans cette étude, se fait au moment du séjour à l'hôpital ou de la délivrance du médicament Esmya. Une localisation également durant la grossesse ou à la naissance

serait plus intéressante dans la perspective de l'étude des liens avec les expositions environnementales. Or l'antériorité des données disponibles dans le PMSI et le DCIR ne permettent pas actuellement de remonter jusqu'aux premières années de la vie des bénéficiaires, ou à la grossesse de la mère. Cependant les fibromes utérins peuvent augmenter de volume en quelques mois (51). Il n'est donc pas exclu qu'un fibrome utérin, devenu symptomatique car plus sévère et nécessitant une prise en charge, soit associé à une exposition récente importante aux PE. Ainsi, il pourrait être pertinent d'étudier les expositions autour du moment du diagnostic.

2. Interprétation des résultats

2.1 Résultats descriptifs

178 388 cas de fibrome utérin pris en charge médicalement sont observés sur la période 2013 à 2017 chez les femmes âgées de 10 ans et plus.

Sur la période 2013-2017 le taux annuel brut est de 17,1 pour 10 000 PA chez les femmes âgées de 10 à 55 ans.

Comme cela a été observé dans de nombreuses études sur les fibromes utérins, le taux d'incidence était plus élevé chez les femmes en âge de procréer (24,7 pour 10 000 PA) et diminuait après 55 ans. Les femmes de plus de 55 ans ne sont habituellement pas incluses dans les études épidémiologiques car les fibromes utérins sont liés aux niveaux d'hormones ovariennes et régressent généralement après la ménopause (14). Les plus de 55 ans représentent 9% des cas de fibrome utérin et ont un taux d'incidence supérieur aux femmes âgées de 10 à 24 ans (3 pour 10 000 PA vs 0,8 pour 10 000 PA). Cependant, selon les experts cliniciens du groupe projet, il pourrait s'agir de fibromes liés à des traitements hormonaux, fait étayé dans la littérature (65), ce qui appuie la décision de ne pas étudier cette classe d'âge dans la suite des analyses spatio-temporelles car ne répondant pas à l'objectif d'étude des liens avec des expositions environnementales.

Dans la littérature internationale, les taux d'incidence retrouvés varient très largement selon la définition d'un cas de fibrome utérin, pouvant atteindre jusqu'à quasiment 400 cas pour 10 000 PA dans l'étude *Black Women's Health Study* (10). Comme il n'y a pas à notre connaissance d'études utilisant la même méthode de repérage des cas, la comparaison des résultats est limitée. Cependant certaines études repérant les cas de fibrome utérin confirmés par chirurgie rapportent des taux d'incidence parmi les plus bas de la littérature. Par exemple, l'étude réalisée sur des enseignantes en Californie a estimé le taux annuel d'incidence à 21,7 cas pour 10 000 PA (32). Les taux d'incidence de cette étude, observés dans une population d'origine ethnique comparable, semblent ainsi assez concordants avec ces résultats.

2.2 Résultats de la modélisation spatio-temporelle

Comme vu précédemment, les variations temporelles et spatio-temporelles estimées des fibromes utérins pris en charge médicalement sont fortement liées à l'augmentation des fibromes utérins traités par Esmya. Une augmentation réelle de l'incidence ne peut être exclue au-delà de cette influence, mais il n'est cependant pas possible d'aller plus loin dans l'interprétation.

Les résultats des variations spatiales semblent moins influencés par la prise en charge médicale et plus interprétables. D'une part, un nombre important de cas annuels est observé par département permettant une analyse robuste de la répartition spatiale. D'autre part, l'analyse spatiale a été ajusté sur la densité départementale des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du fibrome utérin (chirurgie et traitement médical), facteur qui aurait pu entraîner des inégalités géographiques de prise en charge, et aucun effet sur la répartition spatiale au niveau du département n'a été mis en évidence. Ce résultat a également été confirmé par le groupe d'experts cliniciens du CAT qui a indiqué que les fibromes utérins étaient pris en charge de la même manière partout en France.

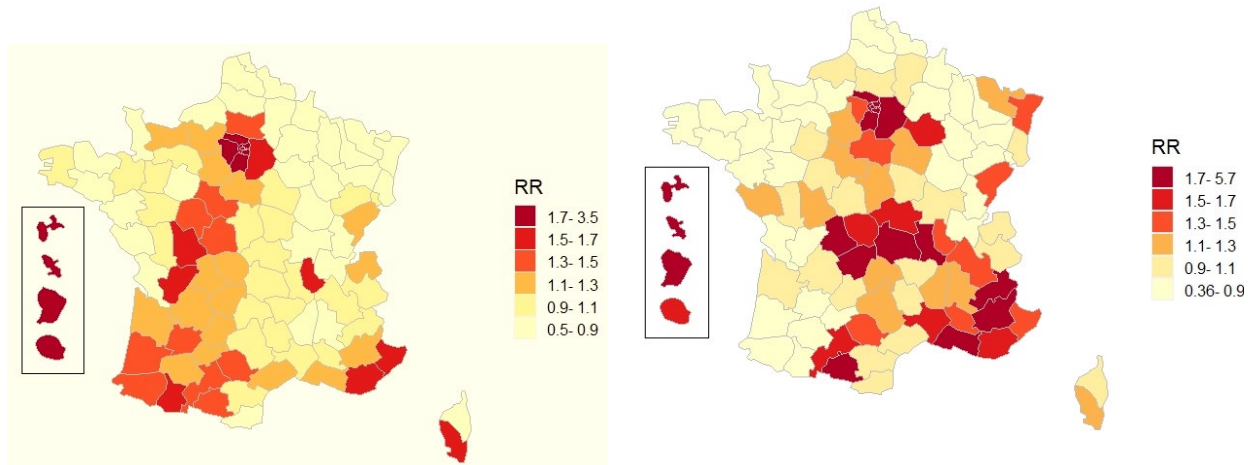
Une hétérogénéité spatiale structurée du risque de fibrome utérin est observée à l'échelle départementale, avec cinq zones présentant des risques plus élevés que la tendance nationale chez l'ensemble des femmes de 10 à 54 ans: le Centre (Creuse, Haute-Vienne, Corrèze), le Sud-Est (Var, Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône), le Tarn et l'Ariège, l'Aube ainsi que les départements et régions d'outre-mer, (Martinique, Guadeloupe, Guyane et Réunion). L'Île de France présentait un risque plus élevé uniquement chez les femmes âgées de 10 à 24 ans, et cette différence entre les classes d'âges pourrait évoquer une meilleure prise en charge médicale des pathologies de façon globale chez les femmes jeunes en Île-de-France. Cette hétérogénéité spatiale suggère également une distribution géographique particulière des facteurs de risques, compatible avec des facteurs environnementaux présents sur des surfaces étendues. Sans exclure une hétérogénéité de prise en charge, le rôle d'une exposition environnementale à des substances potentiellement perturbatrices endocriniennes sera à prendre en considération, sans exclure des facteurs environnementaux non encore identifiés.

Les risques relatifs plus élevés retrouvés dans les départements et régions d'outre-mer pourraient être cohérents avec la susceptibilité ethnique connue pour les populations d'origine africaine et afro-américaine (37) (66). D'autres facteurs de risque peuvent également être impliqués, individuels ou environnementaux. Toutefois, les résultats différenciés en Guadeloupe et en Martinique interrogent, car la population et l'environnement y sont relativement similaires. Le poids du traitement par Esmya a été comparé dans ces deux départements. La Guadeloupe avait eu 75% de cas de fibrome utérin pris en charge par médicament en 1^{re} intention de traitement sur la période 2013 à 2017 chez les femmes de 10 à 24 ans, et 79% chez les femmes de 25 à 54 ans. En Martinique, ce pourcentage est similaire chez les femmes de 10 à 24 ans (73%), mais est bien plus faible chez les femmes de 25 à 54 ans (35%), pourcentage relativement similaire à celui France entière pour cette classe d'âge (45%), ce qui permet d'expliquer en partie l'évolution différenciée entre les deux départements d'outre-mer.

En ce qui concerne la métropole, les zones à risque élevé plus spécifiquement liées à l'apparition du traitement Esmya, et qui n'auraient pas pu être repérées avant la mise sur le marché du médicament, ont été identifiées. Pour cela, les analyses spatiales citées précédemment ont été comparées avec les analyses spatiales sur la période 2011-2012 (Figure 14 et Figure 15), c'est-à-dire avant la mise sur le marché du médicament Esmya. Chez les femmes de 10 à 24 ans (Figure 14), les mêmes zones de sur-risque sont observées globalement dans les deux périodes, mais l'addition d'une nouvelle zone de sur-risque dans les départements du centre de la France est observée uniquement sur la période 2013-2017. Chez les femmes de 25 à 54 ans (Figure 15), les mêmes zones de sur-risque sont globalement observées dans les deux périodes, avec l'addition d'une nouvelle zone dans quelques départements du Sud-Est de la France à partir de 2013. La période de prise en charge hospitalière de 2011 à 2012 est trop courte pour pouvoir aller plus loin dans la comparaison de ces cartes, mais ces résultats montrent la cohérence globale des zones de sur-risque identifiées entre les deux périodes, et ils illustrent surtout l'intérêt d'analyser, comme cela a été fait, tous les types de prise en charge du fibrome utérin lorsque cela est possible.

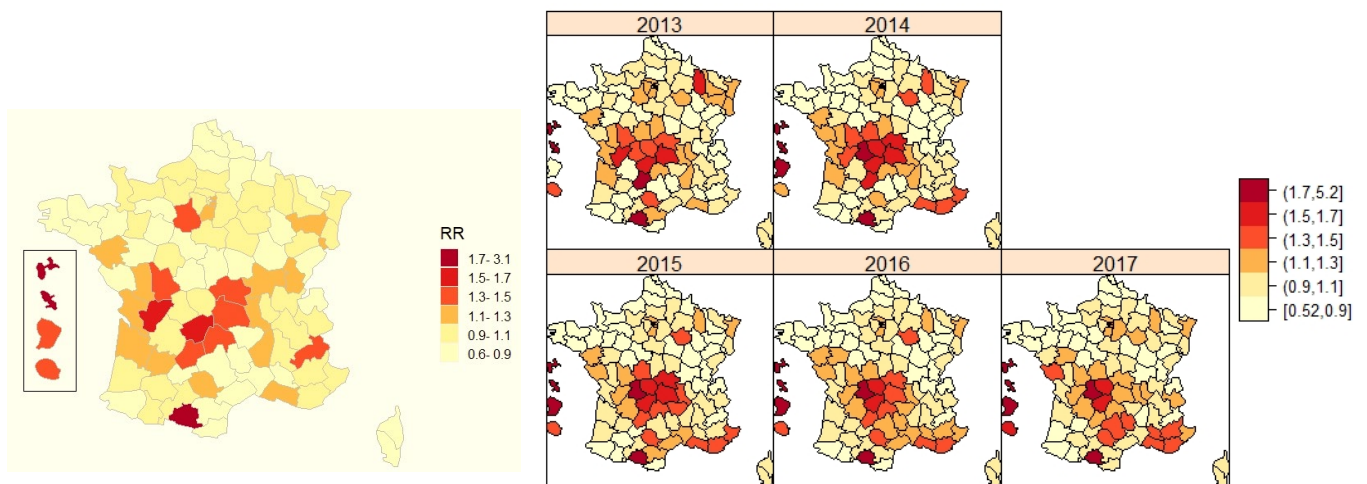
I FIGURE N°14 I

Risques relatifs de prise en charge des fibromes utérins à l'hôpital avec un acte chirurgical chez les femmes âgées de 10 à 24 ans de 2011 à 2012 (indicateur 2) (figure de gauche) et risques relatifs de prise en charge des fibromes utérins avec le médicament Esmya et à l'hôpital avec un acte chirurgical (indicateur 2 bis) (figure de droite) chez les femmes âgées de 10 à 24 ans de 2013 à 2017



I FIGURE N°15 I

Risques relatifs de prise en charge des fibromes utérins à l'hôpital avec un acte chirurgical chez les femmes âgées de 25 à 54 ans de 2011 à 2012 (indicateur 2) (figure de gauche) et risques relatifs de prise en charge des fibromes utérins avec le médicament Esmya et à l'hôpital avec un acte chirurgical (indicateur 2 bis) (figure de droite) chez les femmes âgées de 25 à 54 ans de 2013 à 2017



3. Perspectives

Au vue des limites soulevées liées à la construction de l'indicateur qui sous-estime l'incidence réelle du fibrome utérin, des perspectives d'estimation de la fréquence du fibrome utérin non uniquement pris en charge à l'hôpital ou par médicament pourraient également être envisagées, en complément des indicateurs élaborés (données de cohorte, étude spécifique etc.), afin d'évaluer au mieux la réalité du nombre de cas de fibrome utérin en France, et d'apporter des éléments d'explication aux différences d'évolution incidence observées dans certains départements comme la Guadeloupe.

Avec la stabilisation d'une méthode de repérage des cas après l'arrêt d'Esmya permettant la mise en place d'un suivi sur le long terme, une des perspectives serait également d'affiner la résolution des analyses spatiales à l'échelle du canton, voire de la commune, afin de mieux décrire les zones présentant des risques relatifs plus élevés. Ces analyses plus fines sont possibles étant donné que les indicateurs construits sont disponibles au code de résidence de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (Tableau 1). Grâce aux hypothèses environnementales suggérées par la littérature, des études écologiques étudiant les liens entre les indicateurs d'incidence du fibrome utérin et des indicateurs d'exposition géographique environnementaux, notamment d'exposition aux perturbateurs endocriniens, pourraient ainsi être envisagées.

Grâce à l'estimation des risques relatifs réalisée, des travaux ultérieurs sont également envisagés pour étudier les impacts et les coûts économiques engendrés par cet effet sanitaire en lien avec les PE.

CONCLUSION

Un nombre croissant d'études décrivent un lien probable entre l'exposition à certains PE et les troubles de la fertilité et de la reproduction. Dans ce contexte et dans le cadre de la 2nde Stratégie nationale sur les PE (SNPE 2), Santé publique France assure une surveillance épidémiologique de plusieurs indicateurs de santé reproductive en lien avec l'exposition aux PE à partir de bases de données sanitaires existantes couvrant l'ensemble du territoire : les 4 indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire (cryptorchidie, hypospadias, qualité du sperme et cancer du testicule), la puberté précoce centrale idiopathique, le sexe ratio à la naissance, l'endométriose et le fibrome utérin. Un rapport sur la surveillance nationale de l'endométriose est publié concomitamment avec celui-ci sur le fibrome utérin.

Le fibrome utérin est la tumeur non-cancéreuse la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. En plus de représenter la première cause d'hystérectomie en France, le fibrome utérin altère de manière importante la qualité de vie (saignements, douleurs chroniques invalidantes) et la fertilité, d'où son importance en santé publique. L'épidémiologie et l'étiologie de cette pathologie sont largement inconnues, et le lien avec l'exposition aux PE, suspecté, fait l'objet de plus en plus d'études.

Cette étude a donc permis de construire un indicateur sanitaire pour la surveillance épidémiologique du fibrome utérin de 2013 à 2017 à partir des données nationales de prise en charge hospitalière et médicamenteuse de cette pathologie. Cet indicateur présente plusieurs limites, discutées dans ce rapport. Tout d'abord, il sous-estime par construction l'incidence réelle de la pathologie car il identifie uniquement les cas de fibrome utérin pris en charge médicalement. Ensuite, il ne permettra pas une surveillance pérenne à cause des évolutions de prise en charge médicamenteuse du fibrome utérin liées à la suspension en 2018 du médicament Esmya puis à son retrait définitif en 2020, ce qui implique la mise en place d'un nouvel indicateur pour la poursuite de la surveillance. Néanmoins, la méthode de repérage des cas combinée de cet indicateur, qui identifie les femmes qui ont été opérées et/ou qui ont reçu le médicament Esmya pour fibrome utérin, était nécessaire pour obtenir la meilleure estimation d'incidence sur la période d'étude 2013-2017 marquée par la forte prescription du médicament. Il a ainsi permis d'analyser un échantillon important de fibromes utérins (178 388 cas), et pour la première fois en France, d'estimer l'incidence du fibrome utérin pris en charge médicalement et les variations spatio-temporelles du risque.

L'augmentation du risque de fibrome utérin pris en charge médicalement observée durant la période d'étude reflète essentiellement la montée en charge du traitement par le médicament Esmya, bien qu'une augmentation réelle de l'incidence ne puisse être exclue au-delà de cette influence.

Une hétérogénéité géographique du risque de fibrome utérin pris en charge médicalement a été identifiée à l'échelle départementale, avec des zones de risque plus élevées que la moyenne nationale. Il semble prématuré à ce stade de discuter d'éventuelles hypothèses environnementales à partir de ces premiers résultats descriptifs, même si une contribution environnementale au risque de fibrome utérin est plausible au regard de la littérature.

Malgré les limites, cette étude apporte une première estimation quantifiée de l'incidence de cette pathologie gynécologique, ainsi qu'une photographie de sa prise en charge médicale sur le territoire français. Ce travail est également la première étape pour pouvoir contribuer à l'estimation de l'impact sanitaire et social du fibrome utérin sur la population et à l'estimation des coûts de l'exposition aux PE. Les résultats obtenus incitent à stabiliser la méthode de repérage de cas pour poursuivre la surveillance épidémiologique sur le long terme, et ouvrent la voie au développement par Santé publique France d'indicateurs environnementaux afin d'affiner le lien entre l'environnement et la survenue du fibrome utérin. Afin d'améliorer l'estimation de la fréquence du fibrome utérin non uniquement pris en charge médicalement, sa surveillance pourrait également être intégrée dans d'autres dispositifs de l'agence (cohorte, étude spécifique, etc.).

ANNEXES

1. Annexe 1 : Théories physiopathologiques expliquant la formation et le développement des fibromes utérins

Les événements initiateurs des fibromes utérins restent encore inconnus, mais plusieurs théories ont été avancées dans la littérature. Bien que les fibromes puissent être multiples ou uniques, des études ont établi que, quelle que soit sa taille, chaque fibrome se développe à partir d'une seule cellule (concept de développement monoclonal des fibromes) (17). L'une des théories affirme que l'augmentation des niveaux d'œstrogène et de progestérone entraîne une augmentation du taux mitotique qui peut contribuer à la formation de fibromes en augmentant la probabilité de mutations somatiques. Une autre théorie met en jeu une anomalie inhérente au myomètre des femmes qui développent des fibromes, en se basant sur la découverte de niveaux significativement accrus de récepteurs à œstrogènes dans leur myomètre. Une autre théorie s'appuie sur l'existence de plusieurs facteurs génétiques prédisposant suggérés par des fréquences ethniques et familiales. Une dernière théorie postule que la pathogenèse des fibromes utérins pourrait s'assimiler à une réponse à une blessure, analogue au développement de cicatrices hypertrophiques suivant une opération chirurgicale (67).

2. Annexe 2 : Codes CIM-10 fibrome utérin

Code Diagnostic	Intitulé CIM10
D25	Léiomyome de l'utérus
D250	Léiomyome sous-muqueux de l'utérus
D251	Léiomyome intramural de l'utérus
D252	Léiomyome sous-séreux de l'utérus
D259	Léiomyome de l'utérus, sans précision

3. Annexe 3 : Actes issus de la classification commune des actes médicaux (CCAM) permettant un geste chirurgical en lien avec un fibrome utérin

La liste des actes issus de la classification commune des actes médicaux (CCAM) permettant un geste chirurgical en lien avec un fibrome utérin a été réalisée par le groupe d'experts cliniciens du CAT, sur la base du travail déjà réalisé par l'équipe française de Fernandez *et al.* en 2012 sur l'épidémiologie du fibrome utérin en France en utilisant les données du PMSI (24).

Actes médicaux correspondant à une hystérectomie	Actes médicaux correspondant à une myomectomie	Actes médicaux correspondant à une embolisation
<p>JKFA026 Hystérectomie totale, par abord vaginal</p> <p>JKFA015 Hystérectomie totale, par laparotomie</p> <p>JKFA006 Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par cœlioscopie et par abord vaginal</p> <p>JKFA018 Hystérectomie totale, par cœlioscopie et par abord vaginal</p> <p>JKFA005 Hystérectomie totale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par abord vaginal</p> <p>JKFA024 Hystérectomie subtotale, par laparotomie</p> <p>JKFC005 Hystérectomie totale par cœlioscopie</p> <p>JKFC006 hystérectomie subtotale avec annexectomie unilatérale ou bilatérale, par cœlioscopie</p>	<p>JKFA022 Myomectomie multiple de l'utérus, par laparotomie</p> <p>JKFA016 Myomectomie unique de l'utérus, par laparotomie</p> <p>KFC004 Myomectomie de l'utérus sans hystérotomie, par cœlioscopie</p> <p>JKFC001 Myomectomie de l'utérus avec hystérotomie, par cœlioscopie</p> <p>JKFE002 Résection de myome de l'utérus, par hystéroscopie</p>	<p>EDSF004 Embolisation supra-sélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradiigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée</p> <p>EDSF014 Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradiigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée</p>

4. Annexe 4 : Analyse descriptive des ré-hospitalisations codées « Fibrome utérin », 2006-2017, France entière

Répartition du nombre et du pourcentage de femmes selon le nombre de séjours hospitaliers codés « Fibrome utérin » (code CIM-10 D25 en DP/DR/DAS)

Nombre de séjours (N=819 629)	Nombre de femmes (N=544 469)	Pourcentage de femmes
1	457 272	84,0%
2	65 744	12,1%
3	12 567	2,3%
4	3 616	0,7%
5	1 520	0,3%
>5	3 750	0,7%

Sur la période 2006-2017, 84% des femmes hospitalisées pour un séjour codé « Fibrome utérin » ont effectué un seul séjour. Le nombre moyen de séjours hospitaliers codés « Fibrome utérin » par femme est de 1,5.

Délais, en nombre d'années, entre le 1^{er} et le 2^e séjour hospitalier codé « Fibrome utérin » (code CIM-10 D25 en DP/DR/DAS)

Nombre d'années	Nombre de femmes	Pourcentage	Pourcentage cumulé
0	17 219	44,6	44,6%
1	8 454	21,9	66,5%
2	3 691	9,6	76,0%
3	2 616	6,8	82,8%
4	1 955	5,1	87,9%
5	1 456	3,8	91,7%
6	1 116	2,9	94,5%
7	822	2,1	96,7%
8	599	1,6	98,2%
9	371	1,0	99,2%
10	205	0,5	99,7%
11	111	0,3	100,0%

Parmi les femmes hospitalisées au moins 2 fois pour un séjour codé « Fibrome utérin », dans 92% des cas, le 2^e séjour avait lieu dans les 5 ans suivant le 1^{er} séjour.

5. Annexe 5 : résultats avec l'indicateur 1 bis

5.1 Analyses descriptives des données

5.1.1 France entière

Au total, sur la période 2013 à 2017, 253 451 cas de fibrome utérin chez les femmes âgées de 10 ans et plus, possédant un code géographique et ayant reçu une prise en charge médicale pour un fibrome utérin, ont été identifiés au niveau de la France entière. Le nombre de cas observés par années augmente de 42 325 cas en 2013 à 57 164 cas en 2017.

Le taux annuel brut d'incidence était de 16,6 pour 10 000 PA chez les femmes âgées de 10 ans au minimum. Il augmente de 14,0 pour 10 000 PA en 2013 à 18,6 PA en 2017. Chez les femmes âgées de 10 à 55 ans, le taux annuel brut était de 22,0 pour 10 000 PA.

Nombre de cas observés et taux d'incidence chez les femmes de 10 ans et plus avec l'indicateur 1 bis, France entière, 2013-2017

Année	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)
2013	42 325	14,0
2014	48 744	16,1
2015	50 814	16,7
2016	54 404	17,8
2017	57 164	18,6
Total	253 451	TI annuel brut = 16,6

5.1.2 Selon les classes d'âge

La moyenne d'âge des cas de fibrome utérin était de 53,1 ans, et la médiane à 45 ans. La majorité des femmes avaient entre 25 et 54 ans (81%), et les moins de 25 ans ne représentaient que 0,7% des cas. Sur la période, le taux d'incidence était le plus élevé pour la tranche d'âge des 25 à 54 ans (31,7 pour 10 000 personnes-années).

Nombre de cas observés et taux d'incidence par classes d'âge avec l'indicateur 1bis, France entière, 2013-2017

Classe d'âge	Nombre de cas observés avec l'indicateur 1 (%)	Taux d'incidence indicateur (10 000 PA)
[10 - 25[1864 (0,7%)	0,6
[25 - 55[204 965 (80,9%)	31,7
>= 55	46 622 (18,4%)	8,0

Sur la période d'étude, l'évolution croissante du taux d'incidence était plus marquée chez les moins de 55 ans. À partir de 55 ans, le taux d'incidence était relativement stable.

Taux d'incidence annuels selon les classes d'âge avec l'indicateur 1 bis, France entière, 2013-2017

Année	[10 - 25[ans		[25 - 55[ans		55 ans et plus	
	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)	Nombre de cas observés	Taux d'incidence (10 000 PA)
2013	295	0,50	33021	25,4	9012	7,9
2014	362	0,62	39184	30,2	9198	8,0
2015	357	0,61	40904	31,6	9553	8,2
2016	383	0,65	44525	34,5	9496	8,0
2017	470	0,80	47331	36,8	9363	7,8

5.1.3 Par département

En moyenne, 507 cas de fibrome utérin étaient observés par département (médiane de 360 cas), avec un minimum de 38 cas et un maximum de 2266 cas. 75% des départements avaient au moins 206 cas, et 25% des départements avaient plus de 690 cas.

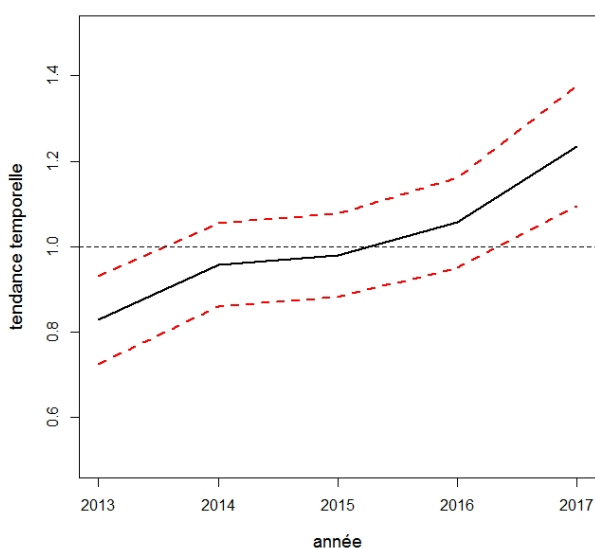
5.2 Variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque de fibrome utérin pris en charge médicalement à l'échelle du département

5.2.1 Tendances temporelle nationale

L'augmentation du risque relatif du fibrome utérin pris en charge médicalement chez les femmes de 10 à 24 ans est estimée à 50,4% (32,2% ; 71,2%) sur la période 2013-2017 pour la France entière.

Estimation de l'évolution temporelle du risque relatif en France entière chez les femmes de 10 à 24 ans avec l'indicateur 1 bis

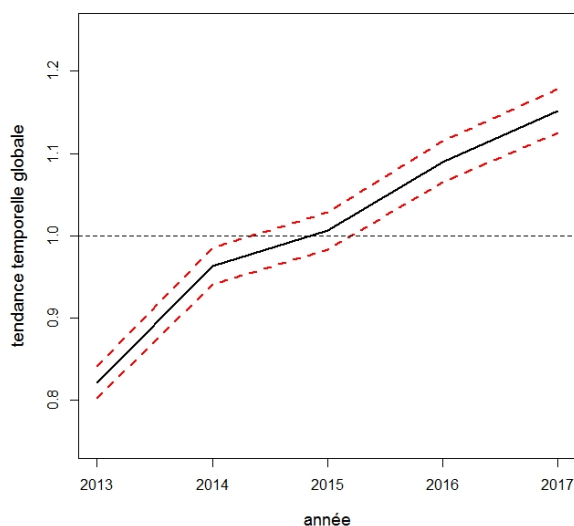
en rouge : intervalle de crédibilité



L'augmentation du risque relatif de fibromes chez les femmes de 25 à 55 ans est estimée à 40,1% (37,2% ; 43,1%).

Estimation de l'évolution temporelle du risque relatif en France entière chez les femmes de 25 à 54 ans avec l'indicateur 1 bis

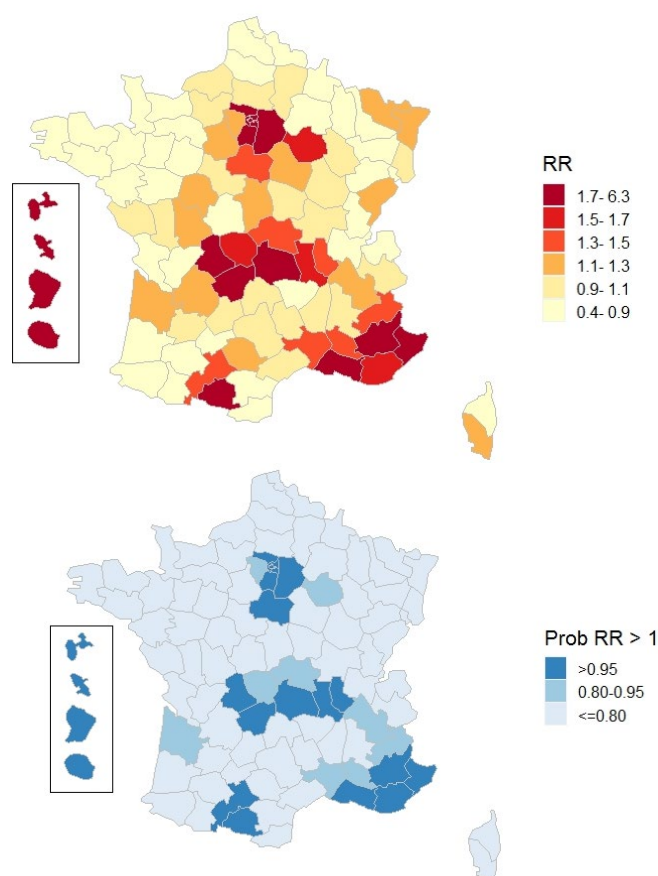
en rouge : intervalle de crédibilité



5.2.2 Tendances spatiales

Pour la population des femmes âgées de 10 à 24 ans, aucune interaction spatio-temporelle n'a été retrouvée sur la période 2013-2017, ce qui signifie que l'incidence par département a évolué de la même manière que l'incidence nationale. La figure suivante présente les RR estimés de fibrome utérin pris en charge médicalement chez les femmes de 10 à 24 ans par département, et la probabilité que ces RR soient supérieurs à 1 (ce qui indique le niveau de confiance). En France entière, une hétérogénéité spatiale structurée est observée, avec cinq zones pour lesquelles les RR sont élevées et dont la confiance statistique est bonne, et qui sont similaires aux zones de sur-risque de l'indicateur 2 bis.

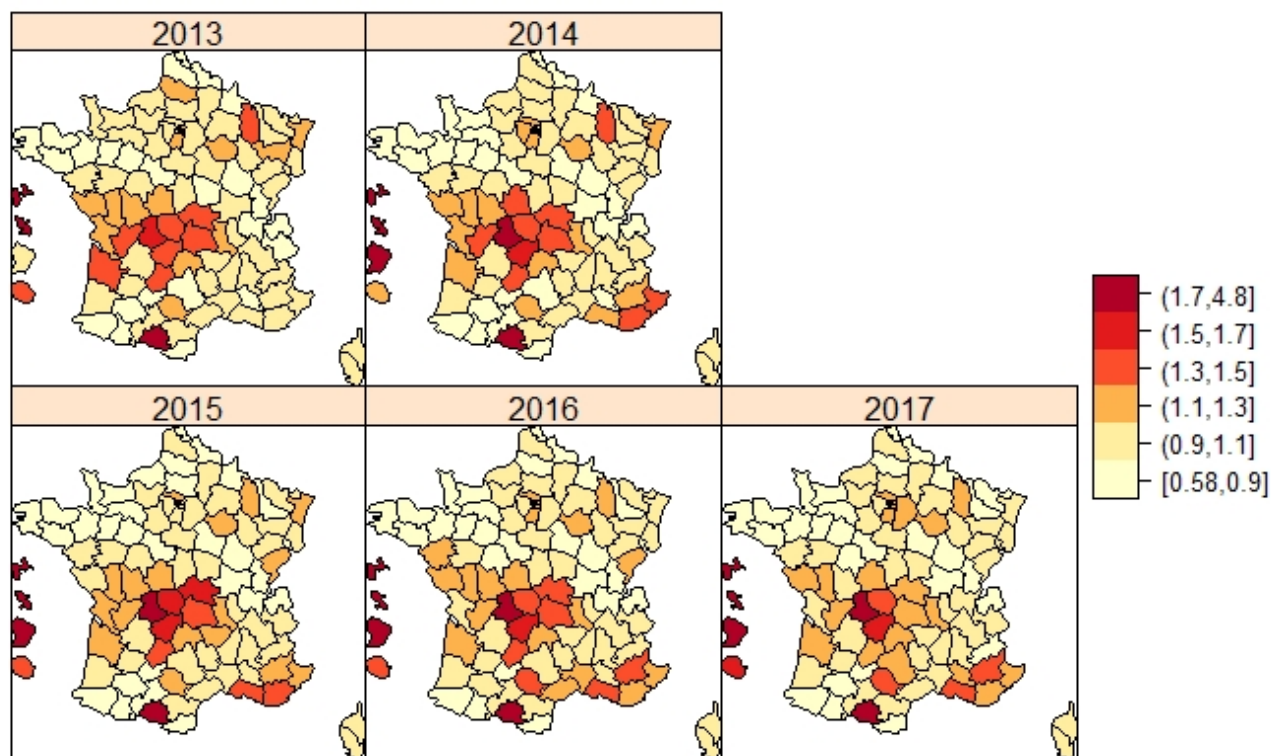
Risques relatifs (figure du haut) et probabilité qu'ils soient supérieurs à 1 (figure du bas) chez les femmes âgées de 10 à 24 ans, par département, avec l'indicateur 1 bis, 2013-2017



Pour la population des femmes de 25 à 54 ans, une interaction spatio-temporelle a été observée sur la période, ce qui signifie que l'incidence par département évolue différemment de l'incidence nationale.

Interactions spatio-temporelles du risque relatif par département, chez les femmes de 25 à 55 ans avec l'indicateur 1 bis, France entière, 2013-2017

en rouge : intervalle de crédibilité

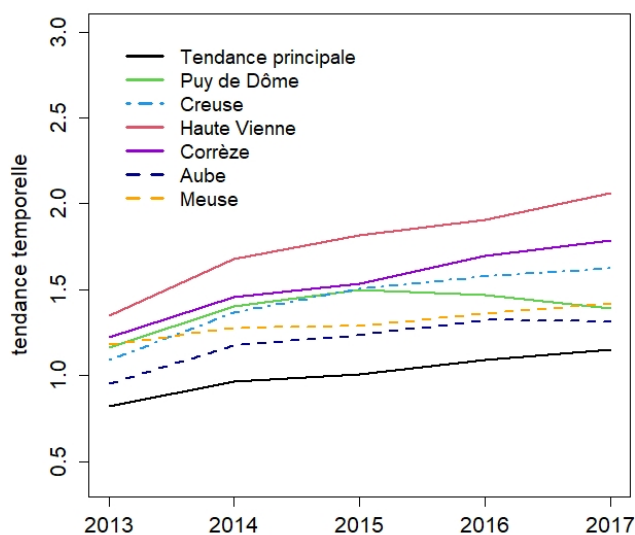


Cinq zones présentant des RR élevés de façon relativement constante sont observées sur l'ensemble de la période, qui sont similaires à celles identifiées par l'indicateur 2 bis.

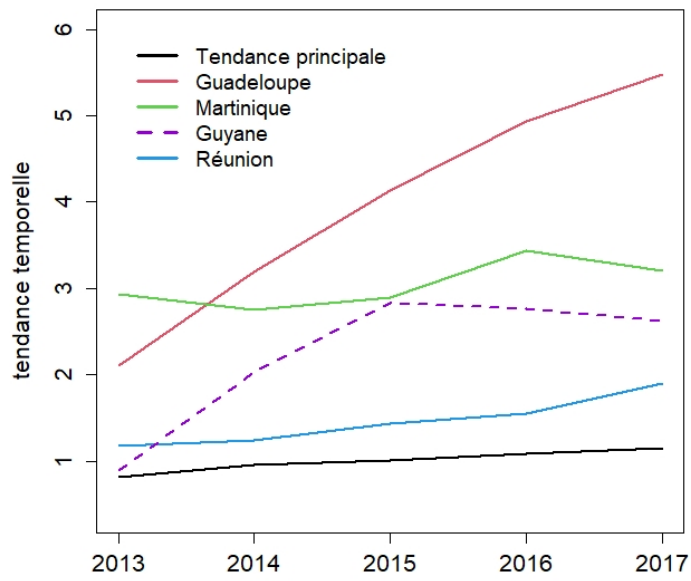
Les départements métropolitains présentant des RR plus élevés que la moyenne nationale sont également plus rapidement croissants, notamment dans les départements du Puy-de-Dôme, de la Haute-Vienne et de la Corrèze.

Dans les départements et régions d'outre-mer, l'augmentation du risque de fibrome utérin est très rapide pour la Guadeloupe, et également pour la Guyane (jusqu'en 2015), à des niveaux supérieurs à la moyenne nationale.

Évolution temporelle du risque relatif chez les femmes de 25 à 55 ans, dans quelques départements avec l'indicateur 1 bis, France entière, 2013-2017



Évolution temporelle du risque relatif chez les femmes de 25 à 54 ans, dans les départements et régions d'outre-mer, 2013-2017



Références bibliographiques

1. Gouvernement français. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. 2014.
2. Gouvernement Français. Plan national santé environnement n°3 French Government; 2015-2019 [Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnse3_v_finale.pdf].
3. World Health Organisation. Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level. 2014.
4. Le Moal J, Sharpe RM, Jorgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, et al. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *Eur J Public Health*. 2015.
5. Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Gorla S, Rolland M, V W. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2018;22-23:452-63.
6. Le Moal J, Gorla S, Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Variations spatiotemporelles du risque de cryptorchidies opérées en France et hypothèses environnementales. *Santé publique France*; 2021.
7. Rigou A, Le Moal J, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Léger J, L CJ. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante. *Bull Epidémiol Hebd* 2018:22-3.
8. Rigou A, Chesneau J, Canis M, Daraï E, Fauconnier A, Balestier A, et al. Étude de faisabilité de la surveillance épidémiologique de l'endométriose en France et premières estimations d'incidence. *Santé publique France*; 2021.
9. Fernandez H. Actualisation de la prise en charge des myomes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2011;40(856).
10. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids : a systematic review. *BJOG*. 2017;124:1501-12.
11. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):211.
12. Trasande L, Zoeller R, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers J, et al. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*. 2016;4(4):565-72.
13. Kempson RL, MR H. Smooth muscle, endometrialstromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus. *Mod Pathol*. 2000;13(3):328-42.
14. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344-55.
15. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;5(7):2204–8.
16. Heinemann K, Thiel C, Mohner S, et al. Benign gynecologic tumors: estimated incidence results of the German Cohort Study on Women's Health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;107:78-80.
17. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2008;22(4):571-88.
18. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:100-7.
19. Agence française de sécurité sanitaire. Recommendations of good practice: drug therapy for fibroma of uterus. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33(7-8):547-52.

20. Dubuisson JB, Fauconnier A, Fourchotte V, al. e. Laparoscopic myomectomy : Predicting the risk of conversion to an open procedure. *Hum Reprod Update*. 2001;16:1726-31.
21. Fernandez H, Chabbert Buffet N, Allouche S. Prevalence of uterine fibroids in France and impact on quality of life: results of a survey among 2500 women between 30-55 years. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(9):721-7.
22. Fernandez H. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des fibromes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1999;28:699-779.
23. Racinet C. Épidémiologie, facteurs de risque et symptomatologie des myomes utérins. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*. 2009;11(2):118-22.
24. Fernandez H, Chabbert-Buffet N, Koskas M, Nazac A. Epidémiologie du fibrome utérin en France en 2010-2012 dans les établissements de santé - Analyse des données du programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(8):616-28.
25. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique : Les traitements médicamenteux du fibrome utérin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2005;33:547-52.
26. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016;105:165-73.
27. Fauser BC, Donnez J, Bouchard P, et al. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *PLOS One*. 2017.
28. Yoo EH LP, Huh CY, et al. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;14(690-7).
29. Marret H, Cottier JP, Alonso AM, Giraudeau B, Body G, Herbreteau D. Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation. *Bjog*. 2005;112(4):461-5.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas - ACOG practice bulletin. *Obstet Gynecol*. 2008;112:387-400.
31. Onchee Y, Scholes D, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed S. A US population-based study of uterine fibroid diagnosis incidence, trends, and prevalence: 2005 through 2014. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 2018;219(6).
32. Martín-Merino E, Wallander M-A, Andersson S, Soriano-Gabarró M, Rodríguez LAG. The reporting and diagnosis of uterine fibroids in the UK : an observational study. *BMC Women's Health*. 2016;16 : 45.
33. Armed Forces Health Surveillance Center. Uterine fibroids, active component females, U.S. Armed Forces, 2001-2010. *Msmr*. 2011;18(12):10-3.
34. Bonafede MM, Pohlman SK, Miller JD, Thiel E, Troeger KA, Miller CE. Women with Newly Diagnosed Uterine Fibroids: Treatment Patterns and Cost Comparison for Select Treatment Options. *Population Health Management*. 2018;21(S1):S13-S20.
35. Morgan DM, Kamdar NS, Swenson CW, Kobernik EK, Sammarco AG, Nallamotheu B. Nationwide trends in the utilization of and payments for hysterectomy in the United States among commercially insured women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(4):425.e1-.e18.
36. Minkyong Lee, Youn-Jee Chung, Hyun-Kyung Kim, HyeJin Hwang, Jee Yune Park, Inhye Shin, et al. Estimated Prevalence and Incidence of Uterine Leiomyoma, and Its Treatment Trend in South Korean Women for 12 years: A National Population-Based Study. *Journal of Women's Health*. 2020;0(0):null.
37. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:3-11.

38. Laughlin SK SJ, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Seminars in reproductive medicine*. 2010;28:204-17.
39. Rongières C. Épidémiologie du fibrome utérin : facteurs de risques et fréquence. Impact en Santé Publique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1999;28(7):701.
40. Katz TA, Yang Q, Trevino LS, Walker CL, Al-Hendy A. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2016;106(4):967-77.
41. Petca A, Maru N, Dumitrascu MC, Sighencea M, Sandru F, Farcasanu PD, et al. The impact of endocrine-disrupting chemicals on female fertility. *Revista de Chimie*. 2020;71(6):286-94.
42. Bariani MV, Rangaswamy R, Siblini H, Yang Q, Al-Hendy A, Zota AR. The role of endocrine-disrupting chemicals in uterine fibroid pathogenesis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2020;27(6):380-7.
43. Kortenkamp A, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, et al. State of the Art Assessment of Endocrine Disruptors. 2011.
44. Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madeo SF, Lucaccioni L, et al. Endocrine Disrupting Chemicals and Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2937.
45. Mahalingaiah S, Hart JE, Wise LA, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Missmer SA. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses' Health Study II. *Am J Epidemiol*. 2014;179(2):186-91.
46. Trabert B, Chen Z, Kannan K, et al. Persistent organic pollutants (POPs) and fibroids: results from the ENDO study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015;25(03):278-85.
47. Eskenazi B WM, Marks AR, et al. Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;166:79-87.
48. Lambertino A, Turyk M, Anderson H, Freels S, Persky V. Uterine leiomyomata in a cohort of Great Lakes sport fish consumers. *Environ Res*. 2011;111(4):565-72.
49. Prusinski Fernung LE, Yang Q, Sakamuro D, Kumari A, Mas A, Al-Hendy A. Endocrine disruptor exposure during development increases incidence of uterine fibroids by altering DNA repair in myometrial stem cells†. *Biology of Reproduction*. 2018;99(4):735-48.
50. Baird DD, Harmon QE, Upson K. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment. *Journal of women's health*. 2015;24.
51. Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, Umbach DM, Cooper T, Wegienka G, et al. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;223(3):402.e1-.e18.
52. Yang Q, Diamond MP, Al-Hendy A. Early Life Adverse Environmental Exposures Increase the Risk of Uterine Fibroid Development: Role of Epigenetic Regulation. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:40.
53. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2018(18):471– 84.
54. Jackson TR, Ling RE, Roy A. The Origin of B-cells: Human Fetal B Cell Development and Implications for the Pathogenesis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Immunol* 2021.
55. Drees. Les établissements de santé 2020.
56. Buisson G. Redressements du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations PMSI. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees); 2005.
57. Ministère des solidarités et de la santé. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. 2018.

58. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute Autorité de Santé, Assurance Maladie. Base de données publique des médicaments 2020 [updated 26/10/2020].
59. Rochebrochard É. Les âges à la puberté des filles et des garçons en France. Mesures à partir d'une enquête sur la sexualité des adolescents. *Population*. 1999;54:933-26.
60. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 1991;43(1):1-20.
61. Blangiardo M, Cameletti M. *Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R - INLA*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
62. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 1995;14(21-22):2433-43.
63. Knorr-Held L. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. *Stat Med*. 2000;19(17-18):2555-67.
64. Behl M, Rao D, Aagaard K, Davidson TL, Levin ED, Slotkin TA, et al. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: A national toxicology program workshop review. *Environmental health perspectives*. 2013;121(2):170-80.
65. Templeman C, Marshall SF, Clarke CA, DeLellis Henderson K, Largent J, Neuhausen S, et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1436-46.
66. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24.
67. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environmental health perspectives*. 2003;111:1037-54.