



ARGUMENTAIRE

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DU FIBROME UTÉRIN

SOMMAIRE

METHODOLOGIE.....	4
RECOMMANDATIONS	8
ARGUMENTAIRE	12
Généralités.....	12
Epidémiologie	15
Physiopathologie	16
Rationnel du traitement du fibrome.....	22
Les Agonistes de la GnRH	23
Les agonistes + add-back therapy : hors ZMM.....	32
Les antagonistes hors AMM.....	35
Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM) : Tamoxifène, Raloxifène (hors A.M.M.) :.....	36
Progestatifs et Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRM) (hors A.M.M.) :.....	38
Autres stéroïdes de synthèse : danazol et gestrinone	41
Les inhibiteurs de l'aromatase hors AMM.....	43
Manipulation pharmacologique des facteurs de croissance (inhibiteurs de l'angiogénèse) (hors A.M.M.) :.....	44
Les antifibrinolytiques Antifibrinolytiques : acide tranéxamique (Exacyl®, Spotof®)	45
Influence des traitements hormonaux sur les fibromes.....	46
Annexes.....	49

ABREVIATIONS

- ACOG : American College of Obstetricians and gynecologists
- Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- Anaes : Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ADN : Acide Desoxyribo Nucleïque
- ARN : Acide Ribo Nudéïque
- BMI : Body Mass Index (indice de masse corporelle)
- CDK : Protéines Kinases Cyclines Dépendantes
- CNAMTS : Caisse Nationale Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
- DIU: Dispositif Intra Utérin
- EGF : Epidermal Growth Factor
- FDC : Facteurs de Croissance
- FGFb : Fibroblast Growth Factor basique
- FSH : Hormone Foliculo-Stimulante
- GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone
- HRT : Hormone Replacement Therapy
- HTS : hormono thérapie substitutive
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LH : Hormone Lutéïnisante
- LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone
- LNG : Levonorgestrel
- MPA : acetate de médroxyprogestérone
- NSAIDs : Non steroidal Anti-Inflammatory Drugs (anti-inflammatoires non-stéroïdiens)
- PDGF : Platelet Derived Growth Factor
- SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator
- SHBG : Sex Hormone binding globulin
- SPM : Syndrome Prémenstruel
- SPRM : Selective Progestogen Receptor Modulators
- TGFβ : Transforming Growth Factor β
- TSH : hormone thyroestimuline

MOTS CLES

buserelin
cetorelix
danazol
estrogen antagonists
estrogen receptor modulators
gestrinone + leiomyoma
gonadorelin
goserelin
hormone replacement therapy
leuprolide
levonorgestrel
lynestrenol
medroxyprogesterone 17-acetate
mifepristone
nafarelin
norethindrone
norpregnenes
progestational hormones, synthetic
promegestone
raloxifene
tamoxifene
tibolone
trimegestone
triptorelin

RECOMMANDATIONS

GENERALITES

Les fibromes utérins (ou myomes ou léiomyomes) sont des tumeurs bénignes de l'utérus humain issues de cellules musculaires lisses.

La prévalence des fibromes utérins augmente à partir de 30 ans ; elle est d'environ 25% chez les femmes entre 40 et 50 ans et peut atteindre 50% des femmes âgées de plus de 50 ans. Aucun fibrome n'a été décrit avant la puberté. Après la ménopause sans traitement hormonal substitutif, les fibromes régressent.

Le symptôme le plus fréquemment associé aux fibromes est la ménorragie, sans qu'il existe une relation causale systématique. La principale conséquence du trouble des règles est l'anémie par carence martiale. C'est également une source de gêne personnelle et sociale pour les patientes.

Les fibromes peuvent être associés à des troubles de la fonction reproductrice, mais leur imputation réelle, toujours difficile à établir, ne dépasse probablement pas 2% ou 3% des cas. Si la cavité utérine est déformée par un fibrome, le risque d'infertilité est augmenté.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement médicamenteux susceptible de faire disparaître les fibromes utérins.

Il n'y a aucune indication à recourir à une thérapeutique médicamenteuse en cas de fibrome asymptomatique.

En cas de fibrome symptomatique, les traitements sont toujours de courte durée (< 6 mois) et visent les symptômes attribués au fibrome.

FIBROME ASYMPTOMATIQUE MESURANT MOINS DE 10 CM

Un fibrome asymptomatique (n'entraînant ni saignement, ni douleur, ni compression) et mesurant moins de 10 cm, situation la plus fréquente, ne justifie aucune prise en charge médicale en dehors du cas de la femme infertile et œ, quelle que soit sa taille (à condition que celle-ci soit < 10 cm) (Accord professionnel). Ce type de fibrome ne nécessite pas de surveillance supplémentaire, ni clinique, ni par imagerie (Accord professionnel).

FIBROME SOUS-MUQUEUX SYMPTOMATIQUE

Le fibrome sous-muqueux ne relève jamais d'un traitement médical mais représente toujours une indication chirurgicale, indépendamment de l'état endométrial (Grade A).

Quand le volume du fibrome sous-muqueux est modéré (< 4 cm), le traitement chirurgical de référence est la résection hystéroscopique (Accord professionnel).

FIBROME INTERSTITIEL ET/OU SOUS-SEREUX SYMPTOMATIQUE

L'impact des thérapeutiques si des ménorragies sont associées est l'endomètre et non pas le fibrome lui-même. Il convient alors de traiter l'hémorragie fonctionnelle associée.

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU FIBROME UTERIN EN DEHORS DE LA PERIODE PREOPERATOIRE

Les progestatifs

Les progestatifs ne réduisent pas le volume des fibromes et n'empêchent pas leur croissance (Grade A). Ils n'agissent que sur la composante oedémateuse péri-fibromateuse.

La seule indication thérapeutique des progestatifs dans les fibromes utérins est la prise en charge des pathologies utérines fonctionnelles endométriales associées aux fibromes telle l'hyperplasie endométriale responsable du saignement ; les progestatifs seront prescrits sur une durée de 3 à 6 mois (Grade C).

En cas de récurrence ou d'hémorragies fonctionnelles non résolues, il convient de réévaluer le type de prise en charge au long cours, (médicale ou chirurgicale).

Les anti-fibrinolytiques

Les anti-fibrinolytiques comme l'acide tranexamique sont efficaces sur les ménorragies fonctionnelles (Grade B) et sont prescrits pendant le saignement.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'acide méfénamique a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des ménorragies fonctionnelles (restant inexplicées après enquête étiologique systématique) et peut être prescrit pendant le saignement.

Le choix du traitement dépendra d'un souhait de contraception émis par la patiente et de la rythmicité des saignements.

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX PRE-OPERATOIRE DES FIBROMES

Les agonistes de la GnRH

Cinq agonistes de la GnRH sont actuellement commercialisés avec l'indication « Traitement préopératoire des fibromes utérins » :

- associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8g/dl)
- et/ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire (chirurgie endoscopique, chirurgie vaginale)

Les agonistes de la GnRH entraînent la diminution de la taille de l'utérus et du volume des fibromes, augmentent le taux d'hémoglobine préopératoire et diminuent les pertes sanguines per-opératoires (Grade A).

La durée du traitement est limitée à 3 mois par l'AMM. Dans les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice supplémentaire à continuer le traitement au-delà de trois mois (Grade A).

La réduction du volume du fibrome apparaît dès 6 à 8 semaines de traitement

Il n'y a pas d'indication à une estrogénothérapie préventive de l'ostéoporose dans le traitement médicamenteux préopératoire des fibromes par agonistes de la GnRH (Grade A).

Autres traitements préopératoires

En cas d'anémie fébrile, une supplémentation martiale est recommandée (Accord professionnel).

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU SAIGNEMENT AIGÛ DU FIBROME UTERIN

Une forte dose d'estrogène par voie per-cutanée (100 µg estradiol patch), (mieux tolérée), ou par voie orale (estradiol micronisé 4 mg,), peut être administrée. Pour les deux traitements une dose unique suffit. Il s'agit alors d'une indication hors AMM (Accord professionnel).

L'acide tranexamique peut également être utilisé en association aux estrogènes (Accord professionnel).

SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES

Fibrome et contraception

L'existence d'un fibrome ne contre-indique pas la mise en route ou la poursuite d'une contraception estroprogestative ou progestative (Grade C).

Fibrome et traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

Le fibrome n'est pas une contre-indication à l'instauration ou à la poursuite du THS (Grade C). Le THS peut entraîner la croissance de fibromes après la ménopause, mais ne semble pas causer de symptômes cliniques. En cas de métrorragies ou de douleurs pelviennes sous THS, il est recommandé d'explorer le trouble sans arrêter le THS (Accord professionnel).

Fibrome et stérilet

Le stérilet est formellement contre-indiqué en cas de fibrome sous-muqueux (Accord professionnel).

Traitement de la nécrobiose du fibrome

La nécrobiose du fibrome survient le plus souvent chez la femme enceinte. Il est recommandé d'administrer des antalgiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte peuvent être utilisés avant la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (Accord professionnel).

Fibrome et infertilité

La découverte d'un fibrome au cours du bilan d'une infertilité ne dispense pas le praticien de réaliser l'exploration complète de ce trouble tant chez la femme que chez son partenaire (Accord professionnel).

Fibrome volumineux (>10 cm) asymptomatique

En cas de fibrome volumineux (>10 cm) asymptomatique, une surveillance et un avis gynécologique sont nécessaires (Accord professionnel). Il n'y a pas d'indication à un traitement médicamenteux, quel que soit le volume du fibrome (Accord professionnel).

Fibrome et grossesse

La présence d'un fibrome au cours d'une grossesse :

- ne justifie pas la réalisation d'échographies supplémentaires, sauf en cas de position praevia (Accord professionnel),
- nécessite un avis obstétrical (Accord professionnel).

ANNEXE

AGONISTES DE LA GnRH ayant l'AMM dans l'indication « Fibrome utérin »

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom commercial	Voie d'administration	Dosage
Leuproréline	ENANTONE[®]	SC ou IM	LP 3.75 mg
Triptoréline			
Sous forme de pamoate de triptoréline	DÉCAPEPTYL[®]	IM	LP 3 mg
acétate de goséréline	GOSEGYNE[®] *	SC ou IM	3.6 mg
acétate de goséréline	GOSERELINE[®] *	SC	3.6 mg
acétate de triptoréline	GONAPEPTYL[®] *	SC ou IM	3.75 mg

* Spécialité en cours de commercialisation.

ARGUMENTAIRE

GÉNÉRALITÉS:

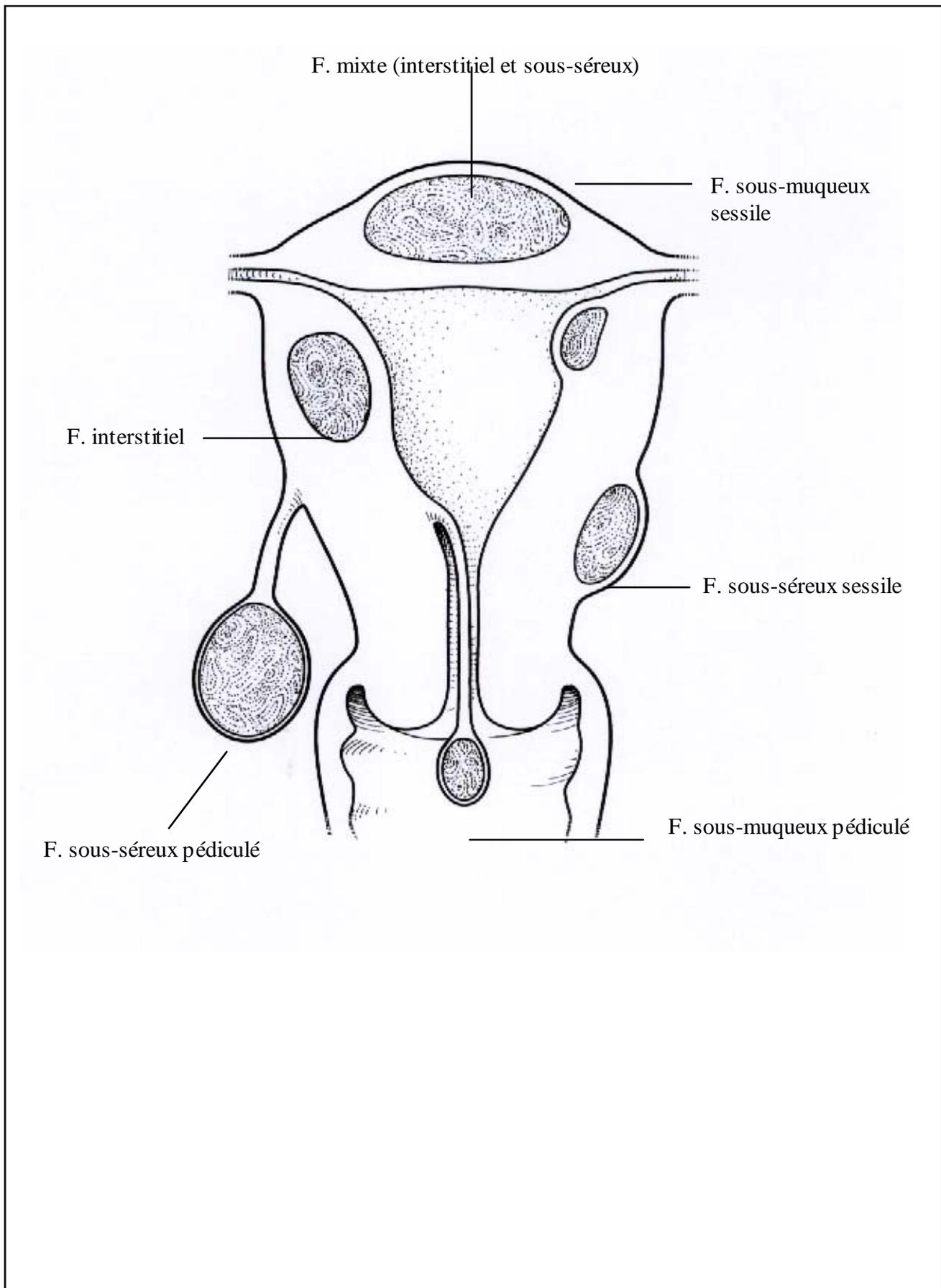
(Bezard-Falgas, Dessolle, Dubuisson, Fernandez, Robboy, Stewart² E.A., 2001 et al, 2001)

Les fibromes utérins (ou myomes ou léiomyomes) sont des tumeurs mésoenchymateuses bénignes monoclonales de l'utérus humain issues des cellules musculaires lisses. L'origine monodonale des fibromes permet d'expliquer le comportement parfois différent de plusieurs myomes chez la même patiente. Cela est sans impact thérapeutique. Les fibromes affectent le plus souvent le corps utérin et plus rarement le col ou l'isthme. Des tumeurs du même type peuvent également se développer latéralement dans le ligament large. Parmi les diagnostics différentiels, on distingue les fibromes ovariens, tumeurs solides, bénignes de l'ovaire, exceptionnellement le sarcome utérin, qui n'est pas une évolution du fibrome. La prévalence du fibrome utérin est incertaine, c'est la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Selon Robboy S.J. et al (2000), 20 à 30% des femmes de plus de 30 ans ont un (des) fibrome(s) utérin(s), la prévalence augmente avec l'âge, atteignant 40% après 40 ans. Baird D.D. et al, (2003) (USA) ont sélectionné échographiquement 1364 femmes urbaines asymptomatiques de 35 à 49 ans (dont 84% préménopausées), 21% des femmes blanches et 45% des femmes noires savaient être atteintes d'un fibrome. Parmi les femmes non ménopausées indemnes de fibrome connu, chez 51% d'entre elles, un fibrome utérin a été détecté à l'échographie. En Allemagne, Heinemann K et al (2003) ont suivi une cohorte de 10241 patientes (396000 année-femmes) d'âge moyen de 39.6 ans au moment de l'analyse. Entre 1998 et 2003, 1676 tumeurs gynécologiques bénignes, dont 498 fibromes, ont été découvertes. L'incidence de cette pathologie a été alors estimée à 12.7/100000 année-femmes¹. L'incidence est sous-estimée car elle ne prend en compte que les fibromes symptomatiques. La prévalence exacte du fibrome est difficile à évaluer mais certaines études d'autopsie l'estiment à environ 77%. Le nombre d'actes d'hystérectomies et de myomectomies (myomectomie d'un seul myome, myomectomie multiple, myomectomie sans précision) associés à un diagnostic de fibromyome (4 diagnostics : léiomyome sous muqueux de l'utérus, léiomyome intramural de l'utérus, léiomyome sous séreux de l'utérus, léiomyome de l'utérus sans précision) à partir des données PMSI 2001 ont été recensés par la DREES. On obtient ainsi pour l'année 2001 : 37395 hystérectomies et 4901 myomectomies. 60789 séjours hospitaliers sont caractérisés par la présence d'un diagnostic de fibrome. Ce n'est donc pas exactement le nombre de patientes qui ont eu un fibrome mais le nombre d'hospitalisations de ces patientes.

Les fibromes se développent n'importe où dans le myomètre, mais le plus souvent près d'une de ses faces. Les fibromes se développant vers la cavité abdominale en déformant la paroi utérine sont dénommés fibromes sous-séreux. Ceux se développant dans la paroi utérine elle-même sont appelés fibromes interstitiels ; ceux situés près de l'endomètre sont appelés sous-muqueux. A partir de cette position, le fibrome peut devenir protrusif soit vers la cavité utérine pour le sous-muqueux, soit vers la cavité péritonéale pour le sous-séreux. La plus grande partie de l'expansion du fibrome interstitiel est limitée à la paroi.

¹ 100000 année-femmes= 100000 femmes suivies pendant 1 année

Fig 1 : localisation des fibromes utérins



Le fibrome sous-muqueux est souvent à l'origine d'une atrophie ou d'une érosion de l'endomètre, pouvant mener à des métrorragies (Robboy S.J et al, 2000). Il induit également une augmentation de la surface endométriale. Il ne semble pas modifier la contractilité utérine (Lumsden M.A. et al, 1998). Il constitue une entité clinique bien distincte du fibrome interstitiel ou sous-séreux (Brosens J et al, 2003).

Du fait de l'action musculaire de l'utérus tendant à expulser toute masse en son sein, le fibrome peut devenir pédiculé. Les fibromes utérins sous-muqueux sont actuellement classés en 3 types selon la classification européenne (Wamstecker K et al, 1993) :

- type 0 : intra-cavitaire pur
- type 1 : à plus grand diamètre dans la cavité utérine
- type 2 : à plus grand diamètre dans la portion interstitielle du myomètre

Plusieurs modifications dégénératives peuvent atteindre un fibrome, et ce d'autant plus qu'il est de grande taille. La plus fréquente est la dégénérescence hyaline, où les cellules musculaires lisses sont remplacées par du collagène à l'aspect éosinophile uniforme et pâle. La nécrobiose, pour sa part, est fréquente en cas de grossesse. Elle fait suite à une surcharge en cellules sanguines. La calcification du fibrome, enfin, se voit surtout après la ménopause (Robboy S.J et al, 2000).

Les diagnostics différentiels du fibrome sont constitués par les tumeurs solides utérines et le leiomyosarcome, tumeur maligne entièrement composée de cellules musculaires lisses d'incidence évaluée à 0.67/100000 année-femmes. (Robboy S.J et al, 2000)

Les symptômes habituellement attribués aux fibromes sont (Lumsden M.A. et al., 1992 ; Stewart² E.A., 2001).

- les ménorragies
- une pesanteur ou une douleur pelvienne
- un syndrome de masse pelvienne ou pelvi-abdominale, en cas de fibrome volumineux
- un trouble de la fonction reproductrice

Le retentissement de la symptomatologie sur le vécu de la patiente diffère en fonction de la taille et du caractère unique ou multiple du fibrome.

- L'âge et le désir de grossesse de la patiente doivent être pris en considération.
- La morphologie de la patiente (indice de masse corporelle : IMC) intervient également sur les symptômes présentés: par exemple, chez une femme mince, une localisation antérieure ou postérieure du fibrome peut avoir un retentissement symptomatique plus important que chez une femme à IMC élevé.
- Le symptôme le plus fréquemment associé au fibrome est la ménorragie sans qu'il existe une relation causale systématique. Un saignement à d'autres périodes du cycle menstruel n'est pas caractéristique du fibrome et doit être exploré à la recherche d'une pathologie endométriale (Stewart² E.A., 2001). La principale conséquence de ce trouble des règles est l'anémie par carence martiale. C'est également une source de gêne personnelle et sociale pour les patientes et de perte de productivité professionnelle. Ce sont les myomes sous-muqueux à développement intracavitaire qui occasionnent le plus de ménorragies.
- La pesanteur pelvienne est fonction de la taille du fibrome. Le trouble de la fonction reproductrice n'est pas systématique en cas de fibrome utérin. Si la cavité utérine est déformée par un fibrome sous muqueux, le risque d'infertilité est augmenté
- Cliniquement on décrit la taille de l'utérus myomateux en « semaines de grossesse », par analogie avec l'utérus gravide.

L'examen gynécologique permet d'évoquer le diagnostic, il met en évidence un utérus augmenté de taille, bosselé et de contours irréguliers, en cas d'utérus polyfibromateux. L'augmentation de volume est homogène, si le fibrome est unique. Des phénomènes de compression mécanique peuvent être à l'origine de symptômes urinaires ou digestifs.

- En cas de suspicion clinique, l'échographie pelvienne est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic et éliminer une tumeur ovarienne. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen permettant de réaliser une cartographie précise de l'utérus et des fibromes. Son utilisation est cependant limitée par son coût et son accès difficile.
- La douleur aiguë correspond en général à une nécrobiose aseptique du fibrome ou à la rare torsion d'un fibrome pédiculé.
- Les fibromes peuvent être associés à des troubles de la fonction reproductrice, mais leur imputation réelle, toujours difficile à établir, ne dépasse probablement pas 2% ou 3% des cas. Si la cavité utérine est déformée par un fibrome, le risque d'infertilité est augmenté. Le rôle du fibrome interstitiel dans la genèse d'une infertilité est controversé. Il existe un risque de décollement placentaire si le site placentaire comporte un fibrome. Les autres complications de la grossesse (douleur et début de travail prématuré) sont directement fonction de la taille du fibrome.

- Le degré de sévérité des symptômes et la qualité de vie des femmes atteintes de fibromes a été apprécié par le département de radiologie de l'Hôpital Universitaire de Georgetown à Washington DC par un questionnaire créé et validé (Spies J.B. et al, 2002). Ce questionnaire, situé en annexe 4, comporte 8 questions sur les symptômes et 29 questions sur la qualité de vie. Il sera ultérieurement testé sur la réponse aux thérapeutiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'épidémiologie des fibromes est parallèle aux changements hormonaux survenant au cours de la vie. En effet, les myomes sont sous la dépendance hormonale des estrogènes et de la progestérone. Aucun fibrome n'a été décrit avant la puberté. L'incidence des fibromes augmente avec l'âge chez la femme en période d'activité génitale. Bien que quelques cas aient été décrits à l'adolescence, c'est en général vers 30-40 ans que la plupart des fibromes deviennent symptomatiques. La symptomatologie disparaît en général à la ménopause, non traitée (Stewart² E.A. et al, 2001).

L'âge est signalé par plusieurs études comme étant un facteur de risque de survenue d'un fibrome. Marschall¹ L.M. et al, (1997) ont publié l'incidence de nouveaux fibromes chez 95061 infirmières, initialement saines, de la cohorte de la Nurses' Health Study sur 4 ans. Sur un suivi total de 327065 année-femmes, une incidence de 4181 nouveaux cas de fibrome(s) utérin(s) a été observée, dont 16% confirmés à l'hystérectomie, 56% à l'échographie et 28% au seul examen clinique. Une nette augmentation de l'incidence en fonction de l'âge a été rapportée, quelle que soit la méthode de diagnostic utilisée (tableau 1).

Age (ans)	Nombre d'année-femmes	Diagnostic toutes méthodes confondues	Diagnostic par échographie ou hystérectomie	Diagnostic par hystérectomie
25-29	49730	4.3%	3.3%	0.2%
30-34	104521	9%	6.8%	0.9%
35-39	110730	14.7%	10.3%	2.5%
40-44	62084	22.5%	16%	4.8%

Tableau 1 : Incidence (taux pour 1000 année-femmes préménopausées) de fibromes utérins en fonction de l'âge (d'après Marschall¹ L.M. et al, (1997).

L'ethnie représente le deuxième facteur de risque épidémiologique de survenue du fibrome : 9 à 25% des femmes caucasiennes de plus de 30 ans sont atteintes de fibromes, alors que cette fréquence est supérieure à 50% chez les femmes d'origine africaine. Parmi les patientes hystérectomisées aux USA, on trouve une majorité de femmes noires, qui sont, par ailleurs plus jeunes au moment du diagnostic et de l'hystérectomie que les femmes caucasiennes. Leur symptomatologie est également plus sévère, avec une augmentation du volume utérin et une fréquence de l'anémie plus importantes. Le tableau 2 recense les différences dans l'incidence du fibrome utérin en fonction de l'ethnie dans les études de Baird D.D. et al, (2003) et Kjerulff K.H. et al., (1996).

	Etude	Femme caucasienne	Femme Noire
Présence de fibrome	Baird Kjerulff	70% 59%	>80% (p<0.001) 89%
Age au diagnostic	Kjerulff	41.6 ans	37.5 ans (p<0.001)
Diamètre du plus gros fibrome Poids de l'utérus	Baird Kjerulff	<2 cm 319.1 g	2-4 cm 420.8 g (p<0.001)
Plusieurs fibromes ≥ 7 fibromes	Baird Kjerulff	45% 36%	73% (p<0.001) 57% (p<0.001)
Symptomatologie clinique	Baird Kjerulff	10-35% 41%	30-50% (p<0.001) 59% (p<0.001)

Tableau 2 : Différences ethniques des caractéristiques des fibromes utérins dans les études de Baird D.D. et al, (2003) et Kjerulff K.H. et al., (1996)

➤ Autres facteurs de risque de développer un fibrome :

- L'indice de masse corporelle (IMC, encore appelé BMI pour Body Mass Index) : un IMC de 28-30 kg/m² a pu être associé à un risque de 1.36 de développer un fibrome par rapport à un IMC de référence de 20-22 kg/m² (Barbieri² R.L., 1999)
Lumbiganon P et al, 1995, a retrouvé un risque de 1 pour un IMC \leq 24 kg/m² et un risque de 1,46 (1,19 – 1,78) pour un IMC entre 25 et 29 kg/m².
- La nulliparité : une femme multipare a un risque de développer un fibrome de 0.67 par rapport à une femme nullipare (Barbieri² R.L., 1999)
- Un lien familial a été évoqué : on estime que plus de 40% des parentes au premier degré des femmes atteintes de fibrome développeront la même pathologie au cours de leur vie (Haney A.F., 2000)

Le tabagisme est associé à une diminution du risque de fibrome (diminution d'un tiers chez les fumeuses de 20 cigarettes/jour dans l'étude de Ross R.K. et al., 1986), entre autres du fait de son effet anti-estrogénique (Fernandez H. et al, 2002).

PHYSIOPATHOLOGIE DES FIBROMES :

La physiopathologie du fibrome est mal connue. Une éventuelle prédisposition génétique et les concentrations plasmatiques en stéroïdes sexuels ont un rôle dans la formation et la croissance de ces tumeurs (Stewart² E.A. et al., 2001). Plusieurs articles récents ont précisé le rôle important des facteurs de croissance dans le processus de croissance et dans les mécanismes de l'angiogénèse (Christin-Maitre S. et al., 1999).

Deux conditions sont nécessaires au développement d'un fibrome: la transformation de myocytes normaux en myocytes anormaux et leur multiplication pour aboutir à une tumeur clinique. Le premier processus est extrêmement fréquent, comme en attestent les études histologiques. La croissance tumorale ultérieure est monodonale (Stewart² E.A., 2001) Anomalies cytogénétiques (Andersen J., 1998) :

Comme beaucoup de tumeurs mésoenchymateuses, les cellules des fibromes sont l'objet de nombreuses mutations somatiques en leur sein (translocations, délétions, réarrangements chromosomiques). Les études cytogénétiques révèlent que 40-50% des fibromes ont des cellules avec anomalies chromosomiques majeures principalement sur les chromosomes 6, 7, 12 et 14. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes sont :

- ◆ délétions (dans environ 15% des fibromes (Barbieri² R.L., 1999) ou translocations du chromosome 7
- ◆ translocations portant sur le chromosome 12, en particulier avec le chromosome 14 (gène HMGIC) dans environ 20% des fibromes (Barbieri² R.L., 1999)
- ◆ aberrations structurales dans le chromosome 6.

La taille des fibromes semble reliée au type d'anomalie cytogénétique observée (Barbieri² R.L., 1999) : 4.1 cm de diamètre moyen dans les délétions du chromosome 7, 10.6 cm dans les translocations 12-14. Les fibromes dont toutes les cellules en métaphase montrent un caryotype anormal ont un index mitotique supérieur aux tumeurs avec quelques métaphases normales. Aucun lien n'a, pour l'instant, été démontré entre ces anomalies génétiques et la réponse au traitement (Takahashi K. et al., 2001). Ces arrangements cytogénétiques paraissent être secondaires à la formation tumorale dans la mesure où les mêmes anomalies ne sont pas invariablement observées dans tous les fibromes et où les mêmes altérations cytogénétiques ne sont pas observées dans le myomètre normal. Par ailleurs, l'origine monodonale des fibromes va contre le rôle initiateur des anomalies cytogénétiques.

➤ Anomalies génétiques (Haney A.F., 2000):

On estime que plus de 40% des parentes du 1er degré des femmes atteintes de fibrome développera la même pathologie au cours de leur vie. La haute prévalence de cette pathologie chez les femmes afro-américaines va aussi dans le sens d'une hérédité multifactorielle modulée par des facteurs confondants.

➤ Rôle des stéroïdes sexuels :

Rôle des estrogènes

Les arguments épidémiologiques déjà cités sont en faveur du rôle des estrogènes dans la croissance des fibromes. Par ailleurs, les traitements induisant une hypoestrogénie concourent à la diminution de taille des fibromes.

Le nombre de récepteurs à l'estradiol (RE) est plus élevé dans le tissu fibromateux que dans le myomètre sain. Englund K. et al. (1998) a analysé le taux de RE de ces 2 tissus selon la phase du cycle menstruel. Les niveaux de RE étaient maximaux en phase folliculaire (figure 2a).

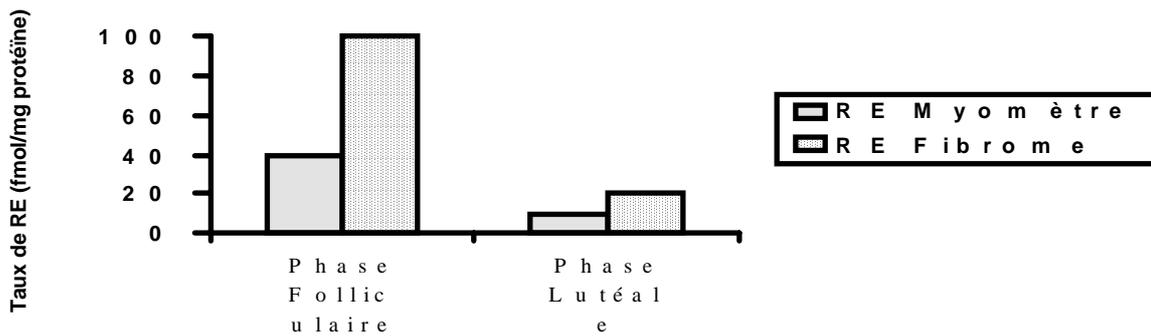


Figure 2a : Taux de RE (fmol/mg protéine) dans le myomètre et les fibromes de femmes non traitées en fonction de la phase du cycle menstruel (d'après Englund K. et al. 1998)

Hsieh Y.Y. et al (2003) ont montré que le polymorphisme génétique de RE contribue probablement à la pathogénie du fibrome et pourrait même prédire la susceptibilité à cette pathologie. Par exemple, les répétitions 12 et 13 du dinucléotide thymine-adénine dans le gène de RE sont associées à un plus haut risque de fibrome.

Li S. et al. (2001) ont fait la synthèse des connaissances sur l'expression des gènes associés à l'estradiol dans les fibromes. Elle fluctue selon la phase du cycle menstruel et la régulation par l'estradiol (E2) diffère d'un gène à l'autre (tableau 3).

Gènes	Expression	Différence en fonction de la Phase du cycle	Régulation par E2
<u>Récepteurs :</u>			
RE□	↑	Folliculaire	+
RE□	↓	NON	+
RE□□	↑	Folliculaire	+
RP(B)	↑	incertain	+
IGF1	↑	incertain	+
PPAR□	↑	NA	incertain
<u>Facteurs de croissance :</u>			
EGF	↑	Lutéale	+
IGF1	↑	Folliculaire	+
IGF2	↑	Folliculaire	incertain
PTH-R	↑	Folliculaire	+
<u>reliés au cycle cellulaire :</u>			
C-jun, C-fos	↓	NON	+
Ki-67	↑	Folliculaire	+
PCNA	↑	Folliculaire	+
<u>Canaux:</u>			
Connexine 43	↑	incertain	+
<u>Autres</u>			
Endothéline-1A	↑	incertain	+
Monoxyde d'azote	↑	incertain	?
HMG (C, Y)	↑	incertain	?
Wnt 7a	↓	NON	?
HOXA10	↓		?
		Lutéale	

Tableau 3 : Résumé des gènes associés aux estrogènes et leur expression dans les fibromes (d'après Li S. et al., 2001 & Cermik D. et al., 2002)

Les estrogènes fabriqués *in situ* pourraient également jouer un rôle dans la régulation de la croissance des fibromes. La conversion des stéroïdes C19 en estrogènes est catalysée par une forme spécifique du cytochrome P450 appelée cytochrome P450 aromatasé (P450arom). Bulun S.E. et al., (1994) ont montré que le gène CYP19 et son produit, le P450arom sont surexprimés de 2 à 20 fois dans les tissus fibromateux par rapport aux cellules musculaires lisses normales en culture. Cette surexpression de l'activité aromatasé dans les fibromes se fait principalement par l'activation du promoteur I.4 du gène CYP19 (Shozu¹ M. et al., 2002), initialement identifié comme promoteur de la peau et du tissu adipeux. Sumitani H. et al., (2000) ont montré que les cellules myométriales des fibromes surexprimant l'aromatasé P450 sont capables de synthétiser une quantité d'estradiol suffisante pour accélérer leur propre croissance. Il semble donc bien que la surexpression de l'aromatasé P450 joue un rôle dans la croissance des fibromes par le biais d'un mécanisme autocrine/intracrine.

Pour tenter d'expliquer les différences ethniques dans la présentation clinique des fibromes, Amant F. et al., (2003) a comparé chez des femmes caucasiennes et afro-américaines atteintes de fibromes la présence de RE et RP (récepteur à la progestérone) dans le myomètre et le taux de RE□ (par *polymerase chain reaction*). Il n'a retrouvé aucune différence significative entre les 2 groupes sur ces facteurs, et la discordance ethnique reste pour l'instant inexpliquée.

L'incidence élevée des fibromes, tumeurs bénignes myométriales estrogéno-dépendantes, pose la question de la responsabilité éventuelle des xéno estrogènes dans la pathogénie de ces tumeurs. Les xéno estrogènes sont des composés exogènes qui se lient aux récepteurs aux estrogènes (RE) et qui ont la capacité d'altérer le système reproductif. Ils sont présents dans l'environnement et comportent des molécules naturelles dérivées des plantes, les phytoestrogènes et des substances créées par l'homme, comme les pesticides organochlorés et des agents pharmacologiques appelés Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), caractérisés par un effet mixte agoniste / antagoniste sur RE. Hodges¹ L.C. & Hunter D.S. et al. (2001) ont créé un modèle *in vivo* / *in vitro* permettant d'évaluer l'activité agoniste des xéno estrogènes sur le myomètre utérin à partir du rat Eker qui développe spontanément des fibromes utérins présentant les mêmes

caractéristiques que les fibromes humains. A partir du rat Eker et de sa lignée cellulaire ELT-3, Hodges¹ L.C. & Hunter D.S. et al.(2001) ont pu montrer que le diéthylstilbestrol, les phytoestrogènes et les pesticides organochlorés (et en particulier le HPTÉ) peuvent mimer les effets de l'estradiol sur les cellules myométriales du rongeur, induisant une prolifération cellulaire par activation transcriptionnelle, et l'augmentation de la concentration des RP. Des taux élevés de pesticides organochlorés ayant été mis en évidence dans les fibromes humains, ces données pourraient suggérer un lien entre l'exposition aux pesticides organochlorés et le développement ultérieur de fibromes, en particulier pendant les «fenêtres d'hypersensibilité», où les taux d'estradiol circulant sont bas.

Rôle de la progestérone (Rein H.S et al ; 2000) :

L'index mitotique des fibromes est supérieur en phase lutéale (12.7/100 champs en fort grossissement) qu'en phase folliculaire (3.8/100 champs en fort grossissement) ou pendant les règles (8.3/100 champs en fort grossissement).

Le nombre de RP est plus élevé dans le tissu fibromateux que dans le myomètre sain. Englund K.et al.(1998) a analysé le taux en RP de ces 2 tissus selon la phase du cycle menstruel. Les niveaux de RP étaient maximaux en phase folliculaire (figure 2b).

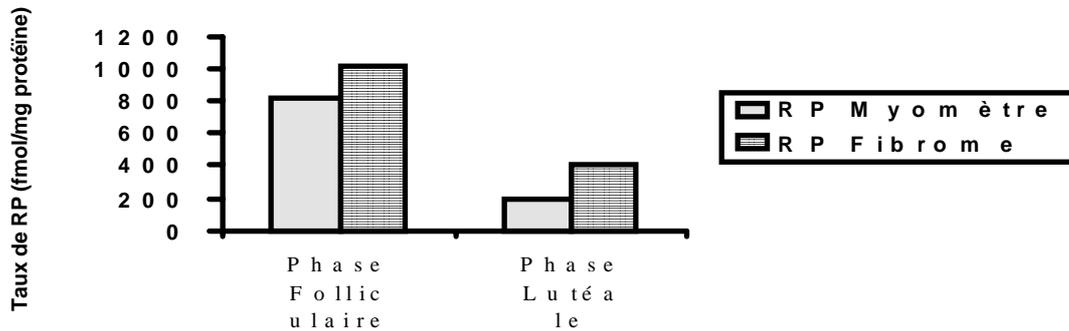


Figure 2b : Taux de RP (fmol/mg protéine) dans le myomètre et les fibromes de femmes non traitées en fonction de la phase du cycle menstruel (d'après Englund K.et al.(1998)

Ces résultats ont été retrouvés par Viville B. et al., (1997), qui a de plus précisé que c'est principalement le RP de type A qui était dominant, bien qu'il n'y ait aucune différence dans les concentrations d'ARN messager codant pour RP-A ou RP-B. Les différences observées pourraient donc résulter d'événements post-traductionnels et accèdent l'intérêt de l'utilisation d'antagonistes de la progestérone dans le traitement du fibrome.

La production de l'ARN messager de l'EGF est augmentée uniquement en phase lutéale, suggérant le rôle de la progestérone dans la croissance du fibrome.

In vitro, la progestérone stimule l'apparition du gène Bcl-2 dans des cultures de cellules fibromateuses (Maruo T. et al., 2000). Ces niveaux élevés de Bcl-2 pourraient inhiber le phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose, favorisant la pérennité et l'extension des fibromes.

Un index mitotique élevé a été également retrouvé dans les fibromes analysés chez les patientes sous acétate de médroxyprogestérone.

➤ Rôle des facteurs de croissance (Andersen J., 1998 ; Nowak R.A., 1999):

Le tableau 3 ci-dessous rappelle que les effets positifs des facteurs de croissance sur les cellules musculaires lisses sont médiés par les estrogènes. Plusieurs familles de facteurs de croissance ont été étudiées dans le fibrome utérin :

Facteur	Phase à expression maximale	Stéroïde « régulant » (+stimulant/-inhibant)
<u>Facteurs de croissance</u>		
FGF	Folliculaire	Estrogènes+ ?
EGF	Lutéale	Progestérone+
GM-CSF	Lutéale	Progestérone+
TGF α	Lutéale	Progestérone+
IGF-1	Folliculaire	Estrogènes+, progestérone-
IGF-2	Folliculaire & lutéale	Estrogènes+ ?
PDGF	0	?
Prolactine	Folliculaire	Estrogènes+, progestérone-
<u>Récepteurs respectifs</u>		
EGF/TGF α	Folliculaire & lutéale	Progestérone+

IGF-1	?	Estrogènes+
IGF-2	0	0
PDGF	?	0
prolactine	?	0
Autres récepteurs hormonaux		
GH	0	?
Insuline	0	?
Relaxine	?	?

Tableau 4 : Facteurs autocrines et paracrines et leurs récepteurs possiblement impliqués dans la croissance des fibromes (d'après Andersen J., 1998 & Stewart² E.A., 2001)

- *Epidermal growth factor* (EGF)

C'est le mieux caractérisé des facteurs de croissance utérins. C'est un petit polypeptide de 53 acides aminés aux effets mitogènes et différenciants bien documentés. Son ARN messager et sa protéine sont bien exprimés dans les cellules myométriales et fibromateuses tout au long du cycle. Il semble régulé par la progestérone.

- *Fibroblast growth factor basic* (FGFb) (Stewart² E.A., 2001; Wu X. et al., 2001)

C'est un facteur de croissance appartenant à la famille du FGF, qui possède plusieurs protéines mitogènes caractérisées par leur affinité pour l'héparine et les molécules héparine-like. Ils participent aux phénomènes d'hémostase, angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et tumorigénèse. Plusieurs travaux ont montré que les fibromes possèdent une plus grande quantité d'ARN messager de FGFb que le myomètre sain. Ces résultats ont été plus récemment infirmés par Wu. X. et al., (2001). Un « réservoir » de protéine FGFb est stocké dans la matrice extra-cellulaire (espace acellulaire entre les cellules) très vascularisée des fibromes. Le FGFb par ailleurs stimule la croissance des cellules musculaires lisses en culture. Ces 2 modes d'action (angiogénèse et prolifération cellulaire) pourraient être d'un rôle majeur dans les ménorragies et la croissance du fibrome.

- *Transforming growth factor* (TGF β)

C'est un polypeptide homodimérique de 25 Kd généralement secrété sous forme inactive. C'est un régulateur bidirectionnel de la croissance cellulaire qui peut stimuler ou inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses, selon sa concentration, le type et l'état de différenciation de la cellule cible, et la présence d'autres facteurs de croissance. Adiri A. et al. (2003) ont montré que le TGF β 1 stimule la prolifération des cellules fibromateuses, mais uniquement lorsqu'il est à faible concentration. Cet effet pourrait être médié par une up-regulation sur le *platelet-derived growth factor* (PDGF).

La participation de ces facteurs de croissance pourrait être intégrée dans une théorie « réponse à une lésion » de l'origine du fibrome, comme c'est le cas pour l'athérosclérose. Une lésion ischémique attribuable à l'augmentation de substances vasoconstrictrices au moment des règles pourrait être la « lésion » primaire. Chez quelques patientes, une origine infectieuse pourrait être évoquée, mettant en cause le *Chlamydiae Trachomatis*, comme le *Chlamydiae Pneumoniae* est incriminé dans l'athérosclérose (Stewart¹ E.A. et al., 1998)

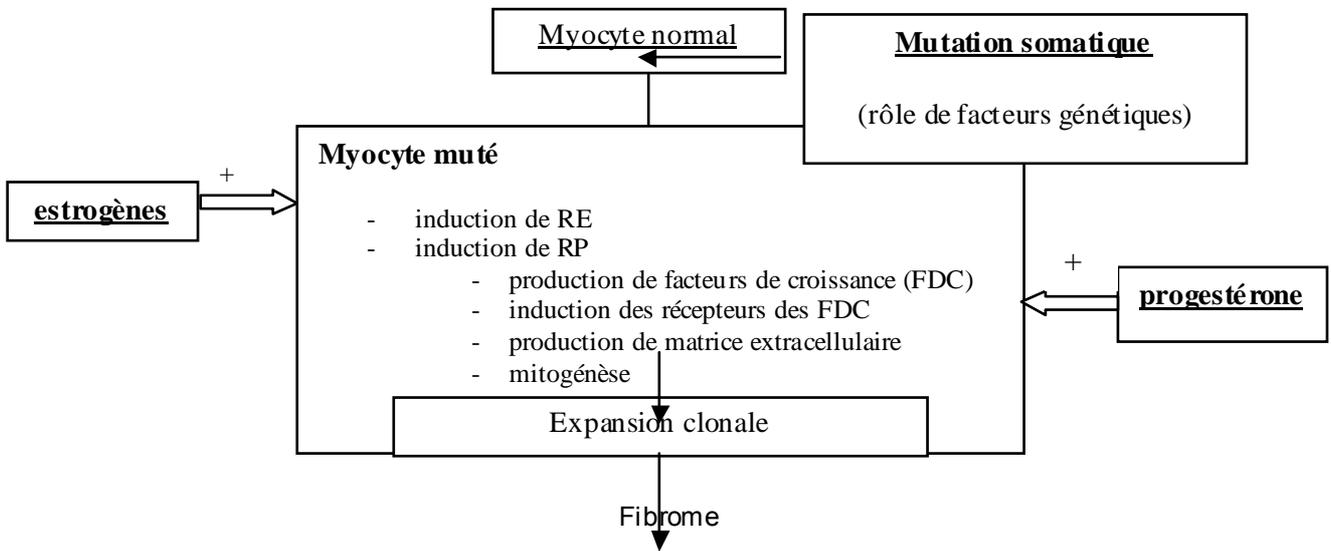
➤ Rôle des cyclines:

Les cyclines sont des régulateurs majeurs du cycle cellulaire qui contrôlent les points importants du cycle des cellules eucaryotes. Elles maintiennent l'ordre de la progression cellulaire à travers les différentes phases du cycle par le biais de protéines kinases cyclines-dépendantes (CDK). L'expression de cyclines aberrantes semble pouvoir être impliquée dans l'oncogénèse humaine. Baek W. et al. (2003) ont montré qu'il existe une surexpression de la cycline G1 dans les fibromes par rapport au myomètre sain. Il a également retrouvé des cyclines aberrantes A, E et CDK2 exprimées dans le fibrome.

Hypothèse de pathogénie des fibromes selon Rein M.S., (2002)

Rein M.S. a proposé une hypothèse pour expliquer la pathogénie du fibrome où il sépare l'initiation et la promotion tumorale, s'inspirant de la théorie de l'oncogénèse schématisée ci-dessous

Figure 2 : Physiopathologie des myomes utérins (d'après Rein MS, 2000)



RE : Récepteurs des estrogènes
RP : Récepteurs de la progestérone
FDC : Facteurs de croissance

RATIONNEL DU TRAITEMENT DU FIBROME.

Le fibrome utérin est de loin la tumeur gynécologique bénigne la plus fréquente, mais aussi la tumeur de tissu mou la plus observée. Les fibromes utérins représentent le diagnostic le plus fréquent des cas d'hystérectomies aux Etats Unis, environ le tiers d'entre elles toutes causes confondues . En fonction de la source d'information, les estimations varient entre 140 000 et 180 000 cas par an et au moins 37 000 myomectomies sont pratiquées annuellement. Il n'y a aucune corrélation entre la taille du fibrome et son retentissement clinique : des tumeurs de grande taille peuvent être peu ou pas symptomatiques, alors que de petits fibromes peuvent occasionner des ménorragies et des douleurs importantes.

Actuellement différents moyens thérapeutiques sont possibles et envisageables (Jourdain O. et al. 1996 ; Eldar-Geva T. et al. 1998 ; Grabo T.N. et al. 1999 ; Haney A.F. 2000 ; Floridon C. et al. 2001) :

- Le Traitement chirurgical (Amiel C et al.,1996) pratiqué est :

- l'hystérectomie ou
- la myomectomie .

Les voies d'abord sont :

- la laparotomie
- la coelioscopie
- la voie vaginale
- l'hystéroscopie

- Les traitements non chirurgicaux :

- Moyens non médicamenteux

- Embolisation de l'artère utérine (Floridon C. et al., 2001)
- Cryothérapie, électromyolyse, myolyse diathermique, myolyse par laser (Haney A.F., 2000)
- Ultra-sons focalisés sous contrôle échographique ou IRM

- Traitements médicamenteux

➤ Inducteurs d'hypoestrogénie :

- Agonistes de la GnRH
- Agonistes de la GnRH + add-back therapy
- Antagonistes de la GnRH

➤ Autres stratégies médicamenteuses

- Danazol, gestrinone
- Anti-estrogènes ou Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)
- Progestatifs ou Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRM)
- Inhibiteurs de l'aromatase
- Manipulation pharmacologique des facteurs de croissance (inhibiteurs de l'angiogénèse) : interféron α , pifénidone
- Acide tranéxamique

- Traitement pré-opératoire

Agonistes de la GnRH

Agonistes de la GnRH + add-back therapy

Bien qu'une grande palette thérapeutique s'offre donc au médecin, il ne faut pas traiter sans un objectif précis dans la mesure où beaucoup de fibromes diagnostiqués resteront définitivement asymptomatiques (Haney A.F, 2000). En effet, beaucoup de fibromes ont un potentiel de croissance limité et resteront de taille identique tout au long de la vie génitale, jusqu'à la ménopause. L'intervention thérapeutique doit être motivée par l'existence d'un symptôme gênant et seule la surveillance clinique est nécessaire en cas de fibrome asymptomatique. Un éventuel futur désir de grossesse doit être pris en compte ainsi que l'âge de survenue de la ménopause.

Il persiste beaucoup de controverses sur la meilleure façon de prendre en charge les fibromes, comme en témoignent les différences régionales de taux d'hystérectomies, la mauvaise compliance aux recommandations déjà édictées et la profusion des données contradictoires sur le sujet (Myers E.R. et al., 2002).

Les besoins cliniques concernant le fibrome ont été résumés par Haney A.F. (2000):

- Développer une stratégie préventive efficace
- Améliorer la détection des fibromes (marqueurs biochimiques et imagerie)

- Ralentir la croissance des fibromes
- Identifier les mécanismes par lesquels les fibromes altèrent la fonction reproductive
- Diminuer les récives après myomectomie
- Améliorer les techniques opératoires
- Développer des mesures non chirurgicales efficaces
- Evaluer à long terme l'efficacité des traitements disponibles .

Plusieurs problèmes sont à prendre en compte dans l'évaluation des traitements du fibrome (Olive² D.L., 2000) :

- 1) Le terme « fibrome » englobe un groupe hétérogène de tumeurs aux caractéristiques et au retentissement clinique extrêmement variables
- 2) Il y a peu d'études thérapeutiques comparatives, et parmi celles ci, trop peu sont des études randomisées (Myers E.R., et al. 2002), ce qui amène à surestimer les avis d'experts.
- 3) La variable analysée dans ces études n'est pas toujours pertinente : la qualité de vie, voire même l'effet sur le symptôme présenté sont rarement évalués. Au contraire divers critères d'évaluation secondaires (perte sanguine, longueur du geste opératoire taux de formation d'adhésion...) sont le plus souvent utilisés, rendant l'appréciation sur le retentissement clinique et les comparaisons entre traitement médical et chirurgical difficiles.

Agonistes de la GnRH
(Golan, Shaw)

La gonadoréline ou GnRH (gonadotropin-releasing hormone), encore appelée LHRH (luteinizing-releasing hormone) a été identifiée et synthétisée en 1971 (Schally A.V, 1999). D'origine hypothalamique, elle est le principal lien entre le cerveau et l'hypophyse dans la régulation des fonctions gonadiques et joue un rôle majeur dans la reproduction humaine. Il s'agit d'un décapeptide produit et libéré de manière pulsatile dans le noyau arqué et l'aire hypothalamique pré-optique antérieure. Il atteint l'hypophyse antérieure par le système porte, et se lie sur des récepteurs spécifiques hypophysaires, provoquant la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéïnisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Rapidement dégradée par une peptidase et éliminée par la filtration glomérulaire, sa demi-vie est d'environ 3 minutes dans la circulation périphérique (Moghissi K.S , 2000).

Dès 1971, Shally & coll. ont proposé le remplacement de certains de ses acides aminés pour augmenter sa demi-vie et donc son activité. La substitution des acides aminés en positions 6 et 10 (sites de clivage de la molécule) a permis la fabrication de plusieurs agonistes de la GnRH ou GnRH_a :

Molécule	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Buséreléline	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Ethylamide
Goséreléline	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Pro	Aza-Gly
Leuprolide	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	Pro	Ethylamide
Nafaréline	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Nap	Leu	Arg	Pro	Gly
Triptoréline	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Trp	Leu	Arg	Pro	Gly

Tableau 5 : Séquences en aminoacides de la GnRH et de ses principaux agonistes (d'après Agarwal)

L'administration des agonistes de la GnRH induit un effet agoniste prolongé sur le récepteur hypophysaire de la GnRH, avec une libération initiale des gonadotrophines, appelé effet « flare up », suivie d'une inhibition prolongée de la sécrétion de la FSH et de la LH, ce qui est généralement recherché avec ces molécules. Cette inhibition résulte d'une désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH (Ortmann O et al , 1999).

La puissance des agonistes de la GnRH en tant qu'inhibiteurs de la sécrétion des gonadotrophines physiologiques autorise leur utilisation comme agents de « castration médicale réversible ». La première utilisation d'un agoniste de la GnRH en tant que traitement d'un fibrome a été décrite en 1983. Il fut observé une diminution de 50% du volume utérin et myomateux avec induction d'une aménorrhée (Broekmans F.J, 1996)

Deux agonistes de la GnRH sont actuellement disponibles en clinique humaine, dans l'indication « Traitement préopératoire des fibromes utérins » (tableau 6).

Dénomination commune Internationale	Nom commercial	Puissance relative	Voie d'administration	Dosage
Leuproréline	ENANTONE [®]	50	SC ou IM	LP 3.75
Triptoréline	DECAPEPTYL [®]	100	IM	LP 3

Tableau 6 : Caractéristiques des agonistes de la GnRH commercialisés dans l'indication « Traitement préopératoire des fibromes utérins »

Deux autres agonistes du GnRH ont obtenu une AMM en France mais ne sont pas encore commercialisés :

- GONAPEPTYL 75 (acétate de triptoréline) est indiqué dans la « réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes symptomatiques »
- GOSEGYNE 3.6 et GOSERELINE ASTRAZENECA 3.6 (acétate de goséreléline) sont indiquées dans le « traitement préopératoire des fibromes utérins associés à une anémie (Hb ≤ 8g/dl), ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.)

L'usage de ces spécialités pharmaceutiques s'est rapidement développé dans cette indication du fait des bénéfices potentiels attendus de la diminution de taille des fibromes. D'après Adamson G.D.(1992), ces bénéfices potentiels sont :

- ◆ Diminution de la vascularisation :
 - ✓ Diminution des ménorragies
 - ✓ Augmentation de l'hématocrite et du fer
 - ✓ Transfusion autologue
 - ✓ Moins de perte sanguine peropératoire
 - ✓ Diminution du risque de la transfusion sanguine
 - ✓ Diminution du risque de transmission d'hépatite
- ◆ Amélioration de la technique opératoire :
 - ✓ Moins d'indication d'hystérectomie
 - ✓ Plus d'indication d'intervention coelioscopique
 - ✓ Incisions moins nombreuses et plus petites
 - ✓ Moins de traumatisme tissulaire
 - ✓ Moins de risque de blessure vasculaire
 - ✓ Augmentation de l'incision de type Pfannenstiel
 - ✓ Augmentation d'hystérectomie par voie vaginale
- ◆ Intégrité de la cavité utérine :
 - ✓ Approche hystéroscopique facilitée
 - ✓ Pas d'ouverture de la cavité utérine par laparotomie

Les chiffres 2000-2002 de la CNAMTS concernant les remboursements des agonistes de la GnRH sont les suivants :

Libellé de la spécialité	Montants remboursés 2000 (euros)	Montants remboursés 2001 (euros)	Montants remboursés 2002 (euros)	Nombre de boîtes 2000	Nombre de boîtes 2001	Nombre de boîtes 2002
Décapeptyl LP 3	11 481 224	10 156 963	9 202 864	101 006	89 065	81 194
Enantone LP 3.75	10 752 941	9 750 916	8 994 131	89 371	80 388	74 144

Utilisation des agonistes de la GnRH seuls :

Plusieurs travaux ont été publiés à la fin des années 80 (Broekmans F.J. 1996). Ils avaient permis de conclure que les agonistes de la GnRH sur 6 mois permettaient une réduction de taille de 50% de l'utérus et des fibromes. Le pourcentage de réduction était corrélé négativement aux taux d'estradiol plasmatique et au poids de la patiente. Quelques auteurs avaient signalé une corrélation positive entre la taille initiale du fibrome et l'effet de la thérapeutique. L'âge de la patiente n'avait aucune valeur prédictive. Environ 85% de la réduction totale était obtenue dans les 2-3 premiers mois de traitement. Une mauvaise réponse ultérieure pouvait être prévue dès le premier mois de traitement.

La plupart des études récentes ont utilisé des formulations retard (LP) qui libèrent l'agoniste pendant plusieurs semaines (3 à 4) à partir de polymères biodégradables. Les divers critères analysés dans ces dernières études ont été :

- Le volume utérin et/ou fibromateux, appréciés par la formule ($\pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$), où D1, D2 et D3 représentent les 3 diamètres échographiques (voire par imagerie par résonance magnétique : IRM) de l'utérus ou d'un fibrome individualisé
- L'hémoglobine(Hb)

Deux études randomisées prospectives ont été retenues :

Agonistes	Minaguchi, 1997		Takeuchi, 2000	
	Nafaréline 200 □ gx2/j	Buséreléline 300 □ gx3/j	Buséreléline 1.8 mg	Leuproréline 1.88 mg
Nombre de femmes	98	103	34	33
Durée du traitement (sem)	16 semaines		12 semaines	
Changement de taille utérine (échographie)	-32.5% (p<0.001)	-26.4% (p<0.001)		
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	-39.1% (p<0.001)	-32.2% (p<0.001)	-30.5% (p<0.01)	-43.4% (p<0.01)

Evolution Hb(g/dl) par rapport au départ	+1.37 (p<0.01)	+0.77 (p<0.01)		
--	-------------------	-------------------	--	--

Tableau 7 : Evolution des volumes utérins et des fibromes sous agonistes de la GnRH seuls

Utilisation des agonistes de la GnRH en pré-opératoire :

La majorité des études portant sur les agonistes de la GnRH (GnRHa) ont comparé de façon randomisée un traitement pré-opératoire de 2 à 4 mois et l'intervention chirurgicale directe sur des patientes comparables. La plupart du temps ont été analysés les critères cliniques et les critères opératoires purs.

Lethaby A et al ont publié en 2002 une revue systématique de 26 études randomisées contrôlées publiées entre 1980 et 2000 évaluant le rôle du traitement pré-chirurgical de 3 à 4 mois par agonistes de la GnRH. L'intérêt de la GnRH dans la diminution de la taille utérine et du fibrome, et dans la correction de l'anémie par carence martiale si elle existe a été confirmé. Le tableau 8 montre les bénéfices cliniques observés en préopératoire par rapport au groupe chirurgie d'emblée dans ce travail :

Changement de taille utérine (échographie)	-159 ml (p<0.00001)
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	-12 ml
Score clinique de douleurs pelviennes Amélioration de dysménorrhée	-2.1 sous GnRHa OR=3.7 sous GnRHa
Evolution Hb(g/dl) par rapport au départ	+1 g/dl (0.7-1.2)

Tableau 8 : Bénéfices cliniques du traitement préopératoire des fibromes par agonistes de la GnRH (GnRHa) dans la revue de Lethaby A et al, 2002 (OR=odds ratio)

Les résultats des études les plus récentes (publiées depuis 1996, toutes induses dans la revue de Lethaby sauf Römer) sont détaillées ci-dessous dans le tableau 9 :

	Etude Année	Chirurgie directe	Agoniste de la GnRH préopératoire
Agoniste	Benagiano, 1996 Campo, 1999 Gerris, 1996 Römer, 1998 Vercellini ¹ , 1998 Zullo, 1998	Fer seul	Goséréline + fer Triptoréline Goséréline Triptoréline Leuproréline
Nombre de femmes	Benagiano, 1996 Campo, 1999 Gerris, 1996 Römer, 1998 Vercellini ¹ , 1998 Zullo, 1998	59 30 124 15 63 32	55 + 53 30 123 16 60 35
Durée du traitement (sem)	Benagiano, 1996 Campo, 1999 Gerris, 1996 Römer, 1998 Vercellini ¹ , 1998 Zullo, 1998		3 mois 3 mois 3 mois 2 mois 3 mois 2 mois
Changement de taille utérine (échographie)	Benagiano, 1996 Campo, 1999 Gerris, 1996 Römer, 1998 Vercellini ¹ , 1998 Zullo, 1998	-7% +2.1 cm ³ NS	-40% (p=0.0001) -208.4 cm ³ (p=0.0001) -166 ml -77 cm ³ (p=0.001)
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	Benagiano, 1996 Campo, 1999 Gerris, 1996 Römer, 1998 Vercellini ¹ , 1998 Zullo, 1998	-7% +28 cm ³ NS	-47% (p=0.002) -68.7 cm ³ (p=0.0001) -21.3 cm ³ (p=0.001)
Evolution Hb(g/dl) par rapport au départ	Benagiano, 1996 Campo, 1999 Gerris, 1996 Römer, 1998 Vercellini ¹ , 1998 Zullo, 1998	+0.33 -0.9 (p=0.05)	Δ +1.6 (p=0.0001) +1.07 (p=0.01) -1.30

Tableau 9 : Bénéfices cliniques du traitement préopératoire des fibromes par agonistes de la GnRH

Dans l'étude de Benagiano G et al, 1996, un troisième bras traité par acétate de goséréline seul a été étudié sur 53 femmes, avec une diminution de taille du volume utérin de 37%.

Plusieurs auteurs ont aussi cherché à analyser le bénéfice induit par ce traitement en terme d'indication ou de déroulement opératoire. Les résultats sont présentés dans le tableau 10 pour la revue de Lethaby A et al, 2002, et dans le tableau 11 pour les études du tableau 9:

Durée opératoire (min)	-5.2 minutes (p<0.003)
Incision verticale pour hystérectomie	OR=0.36 sous GnRHa (p<0.00001)
Incision verticale pour myomectomie	OR=0.11 sous GnRHa (p=0.02)
Abord vaginal plutôt qu'abdominal	OR=4.7 sous GnRHa (p<0.00001)
Perte sanguine (ml)	-58 ml pour hystérectomies -67.5 ml pour myomectomies
Durée hospitalisation (jours)	-1.1 jours (p<0.00001)
Récidive post-opératoire des fibromes	OR=4 sous GnRHa (p=0.04)

Tableau 10 : Bénéfices opératoires du traitement préopératoire des fibromes par agonistes de la GnRH (GnRHa) (OR=odds ratio)

Le travail de Lethaby permet de conclure que ce traitement favorise les gestes par voie basse et les incisions par Pfannenstiel plutôt que par médiane, probablement du fait de la réduction du volume utérin. Le gain sur la durée du geste opératoire est cependant modéré. Certains auteurs proposent donc ce traitement préopératoire uniquement dans les cas où un geste par voie abdominale est envisagé de première intention. Il ne semble pas y avoir plus de complications post-opératoires dans un groupe plutôt que dans l'autre.

	Étude Année	Chirurgie directe	Agoniste de la GnRH préopératoire
Durée opératoire (min)	Benagiano, 1996	86.8	76.3
	Campo, 1999	112.33	157.5 (p=0.01)
	Gerris, 1996	73.94	70.16
	Vercellini ¹ , 1998	95	90
	Zullo, 1998	113.3	98.5 (p=0.05)
Perte sanguine (ml)	Benagiano, 1996	389	251 (p=0.0013)
	Campo, 1999	235.3	198.5
	Gerris, 1996	317	224.20
	Vercellini ¹ , 1998	225	200
	Zullo, 1998	232.1	171.8 (p<0.01)
Durée hospitalisation (jours)	Campo, 1999	2.3	2.56
	Gerris, 1996	7.32	6.84
	Vercellini ¹ , 1998	6	5
	Zullo, 1998		
Taux d'hystérectomie vaginale	Vercellini ¹ , 1998	15.8%	53.3% (p=0.0001)
Nécessité de morcellement utérin	Vercellini ¹ , 1998	60%	66%

Tableau 11 : Bénéfices opératoires du traitement préopératoire des fibromes par agonistes de la GnRH

Vercellini¹ P et al (1998) a évalué à 37% la réduction du risque absolu d'abord par voie abdominale après traitement par triptoréline. Cela revient à dire qu'il faudrait traiter 3 femmes pendant 12 semaines en préopératoire pour éviter un abord abdominal, avec une réduction du risque relatif de 44%. Dans cette étude il n'a pas été observé de différence quant à la difficulté opératoire entre les 2 groupes.

Vercellini² P et al (2003) a évalué l'effet du traitement préopératoire du fibrome interstitiel ou sous-séreux par triptoréline pendant 8 semaines sur les pertes sanguines opératoires chez 100 femmes préménopausées. Une différence non significative de 31 ml a été observée entre 2 groupes randomisés entre triptoréline préopératoire et chirurgie d'emblée.

Zullo² P et al, (1998) a cherché à individualiser des facteurs échographiques pronostiques d'une bonne réponse à l'agoniste préopératoire. Les femmes présentant plus de 2 fibromes à l'échographie et dont l'un d'eux était de diamètre supérieur à 5 cm avait une diminution significative de leur durée opératoire après traitement par agoniste de la GnRH. Le critère ayant la valeur prédictive échographique la plus forte a été l'échogénicité des fibromes : une hypoéchogénicité initiale du fibrome <3 laissait augurer une durée opératoire allongée ($p<0.01$) par rapport aux femmes non traitées ou aux femmes traitées présentant des fibromes hyperéchogènes. Ce sous-groupe de femmes pourrait donc bénéficier d'une indication préférentielle du traitement préopératoire.

La synthèse des données de ces 6 études et de celles de Lethaby A. et al., 2002 (revue de 26 études contrôlées randomisées) montre que l'utilisation des agonistes de la GnRH dans le traitement préopératoire des fibromes utérins :

- diminue le volume utérin : résultats retrouvés significatifs dans 4 études dont celle de Lethaby A., 2002, dans 2 études absence de renseignements statistiques (Römer Th, 1998 ; Vercellini P., 1998), et absence de donnée dans 1 étude (Campo S., 1999).
- diminue le volume des fibromes utérins : résultats retrouvés significatifs dans 4 études dont celle de Lethaby A., 2002, volume diminué mais pas de renseignement statistique dans 1 étude (Römer Th., 1998), absence de donnée dans 1 étude (Vercellini P., 1998), volume diminué de 33% mais pas de renseignement statistique dans 1 étude (Campo S., 1999).
- Augmente le taux d'hémoglobine en préopératoire : résultats retrouvés significatifs dans 3 études dont celle de Lethaby A., 2002, taux augmentés en préopératoire mais pas de donnée statistique et taux retrouvés significativement plus élevés en postopératoire (Vercellini P., 1998), taux augmentés mais non significatifs et intérêt si fibrome interstitiel > 3 cm (Römer Th., 1998), et absence de donnée dans 2 études (Campo S. et al., 1999 ; Zullo F., 1998).

- Diminue les pertes sanguines : résultats retrouvés significatifs dans 4 études dont celle de Lethaby A., 2002, absence de différence significative dans 1 étude (Campo S., 1999), pertes de sang diminuées mais pas de renseignement statistique dans 1 étude (Römer Th., 1998), et absence de donnée dans 1 étude (Vercellini P., 1998).
- Effet non significatif sur la nécessité de transfusions sanguines : dans 5 études dont celle de Lethaby A., 2002, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe traité par agoniste de la GnRH et le groupe non traité sur le taux de transfusions sanguines, absence de données dans 2 études (Römer TH., 1998, Zullo F., 1998).

Les résultats sur la durée opératoire sont hétérogènes :

- dans l'étude de Lethaby A., 2002, la diminution est significative dans le groupe traité par agoniste de la GnRH pour les hystérectomies mais absence de différence significative en cas de myomectomie.
- l'étude de Römer TH., 1998, montre une diminution significative dans le groupe traité par agoniste de la GnRH si le fibrome est interstitiel de taille > 3 cm, sinon ce n'est pas significatif.
- l'étude de Zullo F., 1998 montre une diminution significative dans le groupe traité par agoniste de la GnRH mais un temps significativement plus long dans le groupe traité par agoniste de la GnRH si le fibrome est hypoéchogène.
- 2 études montrent une durée opératoire significativement plus longue (Benagiano G., 1996 ; Campo S., 1999).
- dans 2 études la différence n'est pas significative entre les 2 groupes de traitement (Gerris J., 1996 ; Vercellini P., 1998).

Les résultats sont aussi hétérogènes concernant la durée d'hospitalisation :

- dans l'étude de Lethaby A., 2002, la diminution de la durée d'hospitalisation est significative dans le groupe traité par agoniste de la GnRH en cas d'hystérectomie mais peu importante (- 1.1 jour), mais il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes de traitement en cas de myomectomie,
- dans l'étude de Gerris J., 1996, la durée d'hospitalisation est statistiquement significativement moins importante dans le groupe traité par agoniste de la GnRH,
- dans 3 études la différence n'est pas significative entre les 2 groupes de traitement (Benagiano G., 1996 ; Campo S., 1999 ; Vercellini P., 1998)
- dans 2 études il n'y a pas de renseignement sur cette variable (Römer Th., 1998 ; Zullo F., 1998),

Les données concernant la facilitation du geste opératoires sont variables :

- les études de Benagiano G., 1996, Gerris J., 1996 et Vercellini P., 1998, ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement, augmentation de l'hystérectomie par voie vaginale pour les fibromes de volume correspondant à 12 à 16 semaines de gestation.
- l'étude de Lethaby A., 2002, le taux d'incisions verticales est significativement diminué en faveur des incisions transversales dans le groupe traité par agoniste de la GnRH, le taux d'abord par voie vaginale est significativement plus important dans le groupe traité par agoniste de la GnRH.
- la conclusion de Campo S., 1999 est que le traitement préopératoire par agoniste de la GnRH, ne présente pas dans son étude, d'avantages significatifs pour la myomectomie par coelioscopie.
- Römer Th., 1998, liste les avantages du traitement préopératoire par les agonistes de la GnRH, et concernant le geste opératoire il précise que la diminution des saignements opératoires permet une meilleure vision opératoire.
- absence de renseignement sur cette variable dans l'étude de Zullo F., 1998.

D'après les études citées ci-dessus, les agonistes de la GnRH :

- diminuent significativement le volume utérin et le volume des fibromes utérins
- augmentent significativement le taux de l'hémoglobine en pré-opératoire
- diminuent significativement les pertes de sang

Par contre il n'y a pas d'effet prouvé dans ces études sur la diminution du nombre de transfusions sanguines. Les résultats sur la durée du temps opératoire et la durée de l'hospitalisation sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure à un effet significatif. Quant à la facilitation du geste opératoire, elle n'est pas toujours significative, certaines études ont montré une augmentation de l'abord par voie vaginale, ou la possibilité d'une incision transversale plutôt que médiane.

Römer T, (1998) a résumé les avantages selon lui du traitement par GnRH avant chirurgie hystéroscopique pour myome interstitiel et/ou de diamètre > 3 cm ::

- Diminution du temps opératoire
- Meilleure vision opératoire par diminution des saignements
- Diminution des pertes sanguines peropératoires
- Diminution des pertes de fluides
- Effet post opératoire attendu
- Diminution des complications (perforations)

- Meilleure observance comparée aux traitements oraux due à une méthode d'administration simple (1 injection pour 4 semaines)
- Date de la chirurgie fixée indépendamment des règles
- Augmentation de l'hémoglobine préopératoire

Broekmans² F.J et al (1996) a proposé l'allongement du traitement jusqu'à 26 semaines et a comparé les doses de 5, 20 et 100 µg de triptoréline après 8 semaines de traitement à dose standard 500µg/jour la première semaine, puis 100µg /jour pendant 7 semaines. Le volume utérin a diminué en moyenne de 67.1% par rapport au volume initial après les 8 premières semaines, puis d'encre 57.8% dans les semaines suivantes, quelle que soit la dose utilisée. Les bénéfices du traitement initial à pleine dose pourraient être préservés par un traitement à faibles doses.

Jasonni V.M et al (2001) a voulu évaluer, dans une étude randomisée en double aveugle, la durée optimale d'un traitement préopératoire par GnRHa. 36 patientes ont été randomisées dans 2 groupes de traitement soit 2 injections mensuelles, soit 6 injections mensuelles de leuproréline. Les résultats sont résumés dans le tableau 12 :

	Groupe A n = 20	Groupe B n = 16
Volume utérin (cm ³)		
Avant traitement	680 ± 276	745 ± 320
Après traitement		
(2 injections mensuelles leuproréline)	486 ± 195 ⁺ (36)	456 ± 177 ⁺ (39)
(6 injections mensuelles leuproréline)	388 ± 128 ^x (51)	
Pertes sang (ml) peropératoires myomectomie	315 ± 93	336 ± 88 ^s

Tableau 12 : Effets de l'administration de leuproreline sur le volume utérin et les pertes de sang per-opératoires (JASONNI V. M. et al, 2001)-

* valeurs moyennes + ou - écart type

valeurs entre parenthèses : pourcentages

+ : p < 0,05 comparé au volume de base

x : p > 0,05 comparé au volume retrouvé après 2 injections de leuproréline

s : p > 0,05 entre groupe A et B

Le traitement par 6 injections ne présente pas de bénéfice clinique par rapport à 2 injections. Il pourrait être uniquement justifié en cas d'anémie importante au départ.

Une étude américaine (Bradham, D.D et al, 1995) et une étude néo-zélandaise (Farquhar C et al, 2002) ont évalué le coût de ce traitement préopératoire par GnRHa. Dans l'étude Bradham D.D. et al 1995 en Caroline du Nord 18110 hystérectomies ont été pratiquées, dont 28.1% pour fibromes utérins. Le coût moyen total d'une hystérectomie par voie abdominale a été de 5590\$, contre 4732\$ par voie basse. Ces données générales d'un état ayant des éléments manquants, ne permettent pas une estimation nationale américaine des gains potentiels dus à l'utilisation des agonistes de la GnRH en préopératoire. En utilisant les données de 1987, les gains nationaux seraient de 4.6 millions de \$ (soit 1.4% du coût total. Le montant de ces économies en 1992 serait de 6.7 millions de \$. En Nouvelle Zélande (Farquhar C et al, 2002), le coût additionnel du traitement par GnRHa avant une hystérectomie est évalué à 1190 NZ\$ par patiente. Le coût est de 4577 NZ\$ pour éviter une voie abdominale. Le coût additionnel du traitement par GnRHa avant une myomectomie est évalué à 1535 NZ\$ par patiente. Le coût est de 4651 NZ\$ pour éviter une voie abdominale. Ces coûts ont été considérés comme excessifs par rapport au bénéfice attendu.

Ces deux études de coûts donnent donc des résultats contradictoires :

- L'étude de Bradham D. D. et al., 1995, conduit que l'utilisation des agonistes de la GnRH en traitement préopératoire avant une hystérectomie chez des patientes ayant un volume utérin équivalent à 14 - 18 semaines de gestation représente un gain significatif en augmentant les hystérectomies par voie vaginale et entraînant des gains potentiels sur les charges médicales des patients hospitalisés.

- L'étude de Farquhar C. et al. , 2002, conduite que même si l'utilisation des agonistes de la GnRH en préopératoire entraîne des bénéfices induisant moins d'incisions abdominales en cas d'hystérectomie et moins d'incisions verticales en cas de myomectomie, ces bénéfices ne justifient pas les coûts engendrés par leur utilisation.

Aux USA, en 1996, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Quality Assessment avait limité les indications du traitement préopératoire des fibromes aux cas suivants (présence de 1 & 3, ou 2 & 3 ou 3) :

- 1) Léiomyome asymptomatique palpable par voie abdominale et inquiétant pour la patiente
 - 2) saignement utérin excessif mis en évidence, soit par l'existence de caillots ou d'une durée supérieure à 8 jours, soit par une anémie par perte sanguine
 - 3) Traitement préopératoire des gros fibromes utérins pour faciliter la technique opératoire
- La durée maximale du traitement était limitée à 3 mois

En France, l'indication précise des 2 agonistes de la GnRH Enantone LP 3.75mg[®] et Décapeptyl LP 3mg[®] dans le traitement du fibrome est : « Traitement préopératoire des fibromes utérins :

- associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl) ;
- ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.

La durée du traitement est limitée à 3 mois »

Les recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge des fibromes » rédigées par le CNGOF en 1999 précisent que « En cas de volume du fibrome jugé trop important et/ou d'anémie sévère, la prescription d'agonistes de la GnRH peut être indiquée dans un but exclusivement préopératoire. » (annexe 1)

Complications des agonistes de la GnRH :

Des réactions allergiques à type d'urticaire, de rash, de prurit et d'exceptionnels œdèmes de Quincke ont été signalés. Une intolérance locale à type de réaction inflammatoire ou de nodule sous-cutané au point d'injection a été rapportée. Si celle-ci persiste, le traitement par agoniste de la GnRH devra être interrompu.

Les effets indésirables liés au mode d'action du produit et à l'hypoestrogénie induite, sont : bouffées de chaleur, céphalées, modification de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie, instabilité émotionnelle, asthénie (ces manifestations sont généralement bien tolérées et ne conduisent que rarement à l'arrêt du traitement), diminution du volume mammaire.

Plus rarement ont été signalées : arthralgies et myalgies.

Quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, fièvre, anomalies visuelles ont été rapportés.

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Kriplani A et al (2002) a décrit un cas de prolapsus de fibrome associé à une hémorragie génitale majeure après 2 doses de triptoréline préopératoire.

Mécanismes d'action des agonistes de la GnRH:

Plusieurs modifications des cellules léiomyomateuses ont été décrites après traitement par agonistes de la GnRH :

- Diminution de l'ARN messager de RP et d'IGF-I (Wu²)
- Parallélisme entre une faible expression des récepteurs à IGF-I et une bonne réponse aux agonistes de la GnRH (Di Lieto A et al 2003)
- Augmentation des RP (Bozzini N et al (2003), Rein² M.S et al, (1990)
- Diminution de l'expression du P450arom (Ishihara H et al (2003), Shozu² M et al (2001)
- Up regulation des collagènes de type I et III (Stewart³ A et al, 1998)
- Suppression des signaux de transduction impliquant les facteurs de croissance, les stéroïdes et les molécules d'adhésion (Chegini N. et al, 2003)
- Pas de modification de l'angiogénèse (Abulafia O. et al, 2001)
- Atrophie cellulaire avec diminution des microfilaments, augmentation des mitochondries et apparition de corps lysosomiaux (Ito)

Agonistes de la GnRH + add-back therapy : Hors AMM
(Pickersgill, Thomas)

La plupart des études décrivent une perte osseuse significative de 1.5 à 11.8% au niveau vertébral après 6 mois de traitement par agonistes de la GnRH. Une partie de cette perte semble réversible à l'arrêt du traitement pour la majorité des études mais certains résultats sont contradictoires au niveau fémoral. La littérature fait état de plusieurs tentatives d'add-back therapy dans le cas des fibromes, même si historiquement, ce sont les estrogènes qui ont été les plus utilisés.

Association Estro-progestative :

Contrairement à l'endométriose, la littérature présente peu d'articles de traitement du fibrome par agonistes de la GnRH où l'add back thérapie contient des estrogènes (tableau 14)

	Etude Année	GnRHa seul	GnRHa en association
Agoniste de la GnRH	Nakayama, 1999	Leuproréline 3.75 mg/mois	+ estriol oral 4 mg/jour
	Rintala, 1999	Nafaréline 400 µg/jour	+ 2 mg/j d'œstradiol & 1 mg d'acétate noréthistérone
Nombre de femmes	Nakayama, 1999	6	6
	Rintala, 1999	7	6
Durée du traitement (mois)	Nakayama, 1999	6 mois	Les 4 derniers mois
	Rintala, 1999	3 mois	3 mois
Bouffées de chaleur	Rintala, 1999	+ 3/7	+ 1/6
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	Nakayama, 1999	-70.% (p<0.01)	-35% (p <0.05)
	Rintala, 1999	3/7 : ↓>30%	0/6 : ↓>30%
Evolution de DMO vertébrale /départ	Nakayama, 1999	-7.5%	1.9% (p<0.05)

Tableau 14 : Effets de l'estriol et de l'association estradiol + acétate de noréthistérone en add-back therapy des agonistes de la GnRH dans le fibrome

Tibolone :

La tibolone (ORG OD-114) est un composé synthétique [(13 α ,17 β ,20 α -hydroxy-7-méthyl-19-norpren-5(10)-en-20-yn-3-one] aux propriétés estrogéniques, androgéniques et progestatives. Après une administration orale, la tibolone est rapidement métabolisée en 3 composants qui contribuent à ses effets pharmacologiques. Deux de ces métabolites (3 α OH-tibolone et 3 β OH-tibolone) ont une activité estrogénique, un 3^e métabolite (Δ -4 isomère de la tibolone) et la tibolone ont une activité progestative et modérément androgénique. Elle est commercialisée en France sous le nom de Livial[®] et est indiquée dans la correction des symptômes liés à la ménopause. Elle est efficace sur les bouffées de chaleur sans induire de stimulation endométriale. Plusieurs travaux ont montré également un effet protecteur contre la perte osseuse. Ces caractéristiques cliniques suggèrent son efficacité en add-back therapy des agonistes de la GnRH dans le traitement du fibrome. Göçmen A et al, 2002, Lindsay P et al 1996 et Palomba¹⁴ S et al 1998-2002 ont étudié, sur un petit nombre de patientes, ce composé dans 3 études prospectives contre placebo, associé respectivement à la triptoréline et à la leuproréline (tableau 13).

	Etude Année	GnRHa (mg/mois) + placebo	GnRHa + tibolone (mg/jour)
Agoniste	Lindsay, 1996 Palomba ¹ , 1998 Palomba ² , 1999 Palomba ^{3,4} , 2001 Göçmen, 2002	Triptoréline 3.75 Leuproréline 3.75 Leuproréline 3.75 Leuproréline 3.75 Triptoréline 3.75	+ Tibolone 2.5 + Tibolone 2.5 + Tibolone 2.5 + Tibolone 2.5 + Tibolone 2.5
Nombre de femmes	Lindsay, 1996 Palomba ¹ , 1998 Palomba ² , 1999 Palomba ^{3,4} , 2001 Göçmen, 2002	15 25 - 22 10	16 25 25 22 10
Durée du traitement (mois)	Lindsay, 1996 Palomba ¹ , 1998 Palomba ² , 1999 Palomba ^{3,4} , 2001 Göçmen, 2002	6 6 - 2 6	6 6 24 2 6
Bouffées de chaleur	Lindsay, 1996 Palomba ¹ , 1998 Palomba ^{3,4} , 2001 Göçmen, 2002	5.6/jour 5/jour 4.8/jour 80% des femmes	1.4/jour (p=0.017) 1.5/jour (p<0.01) 1.2/jour (p<0.05) 30% des femmes
Changement de taille utérine (échographie)	Palomba ¹ , 1998 Palomba ² , 1999 Palomba ^{3,4} , 2001	-61.2% - -167 cm ³	-57.5% -51.8% (p<0.01) -155 cm ³
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	Palomba ¹ , 1998 Palomba ² , 1999 Palomba ^{3,4} , 2001 Göçmen, 2002	-56.8% - -25 cm ³ -59.6%	-53.1% -46.2% (p<0.01) -21 cm ³ -63.9%
Evolution Hb(g/dl)	Palomba ^{3,4} , 2001	+1.6	+1.4
Evolution de DMO/départ			
Vertébrale	Lindsay, 1996 Palomba ¹ , 1998 Palomba ² , 1999	-5.1% -5.1% -	-1.1% (p=0.001) -0.86% (p<0.01) +0.6%
Fémorale	Lindsay, 1996	-1.9%	-1.2% (NS)

Tableau 13 : Effets de la tibolone en add-back therapy des agonistes de la GnRH dans le fibrome

Les 7 études montrent un effet correcteur des bouffées de chaleur. Les études de Palomba^{1,4} et de Lindsey semblent montrer, mais sur des effectifs modestes, que la tibolone ne diminue pas l'efficacité de l'agoniste sur le fibrome. Lindsay semble montrer un effet préventif de la perte osseuse vertébrale avec la tibolone, comme Palomba^{1,2}, mais non fémorale à 6 mois de traitement.

Acétate de médroxyprogestérone (MPA) :

En 1988, Friedman montre un effet inhibiteur de l'acétate de médroxyprogestérone sur la réduction de volume fibromateux obtenue avec la leuproréline. Plus récemment, trois auteurs réétudient cet effet de façon randomisée :

	Etude Année	Protocole 1	Protocole 2
Agoniste de la GnRH	West, 1992	Goséréline 3.6 mg/mois + MPA, 15mg En combiné continu	Goséréline 3.6 mg/mois seul pendant 3 mois, puis associé à MPA 15mg En séquentiel
	Carr, 1993	Leuproréline 1 mg/jour+ MPA, 20mg séquentiel	Leuproréline 1 mg/jour+ MPA, 20mg séquentiel
	Caird, 1997	Goséréline 3.6 mg/mois + placebo	Goséréline 3.6 mg/mois + MPA, 15 du 3ème au 9° mois
Nombre de femmes	West, 1992	10	10
	Carr, 1993	16	16 (cross-over)
	Caird, 1997	12	12

Durée du Traitement (mois)	West, 1992	6 mois	2 séquences de 3 mois
		Carr, 1993	Leuproréline 1 mg/jour 6 mois + MPA, 20 les 3 premiers mois
	Caird, 1997	12 mois	12 mois
Bouffées de chaleur	West, 1992	↓	↓↓ (p=0.045)
	Caird, 1997	↓	↓↓ (p<0.05 sem 20-40)
Changement de taille utérine (échographie)	West, 1992	-18%	-39% (p=0.045) (à 3 mois de traitement)
	Carr, 1993	-26%	-22%
	Caird, 1997	-60%	-50%
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	Carr, 1993	-10%	-17%
Evolution de DMO vertébrale /départ	Caird, 1997	-4.6%	-4.2%

Tableau 13 : Effets de l'acétate de médroxyprogestérone en add-back therapy des agonistes de la GnRH dans le fibrome

L'acétate de médroxyprogestérone paraît, dans l'étude de Carr B.R et al, inhiber l'effet des agonistes de la GnRH sur la réduction de taille de l'utérus fibromateux et des fibromes eux-mêmes. Une telle association ne semble donc pas devoir être conseillée ;

Raloxifène :

C'est une spécialité pharmaceutique synthétique non stéroïdienne dérivée du benzothiophène et appartenant à la classe des Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM). Il exerce des effets de type estrogéniques sur le métabolisme, le système nerveux central, le squelette et le système cardio-vasculaire, alors qu'il n'a qu'un faible effet anti estrogénique sur le sein et l'utérus. Palomba⁵ S et al (2002) a mené une étude randomisée, en simple aveugle, contre placebo, pour évaluer l'effet du raloxifène sur la perte osseuse liée au traitement par GnRHa dans le fibrome. 100 femmes en péri-ménopause ayant un fibrome ont été traitées par 3.75 mg de leuproréline mensuels en association avec soit un placebo, soit 60 mg/jour de raloxifène pendant 6 mois. Au terme du traitement, aucune différence significative de la densité minérale osseuse aux niveaux lombaire et fémoral n'était observée dans le groupe raloxifène, alors qu'une perte significative ($p<0.05$) était observée dans le groupe placebo. Le raloxifène s'est donc avéré dans cette étude efficace pour éviter la perte osseuse liée au traitement par GnRHa dans le fibrome.

Etidronate :

L'étidronate est un biphosphonate qui diminue le turn-over osseux par interaction avec la fonction ostéodastique. MurkherjeeT et al (1996) a mené une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, pour évaluer l'effet de l'étidronate sur la perte osseuse liée au traitement par GnRHa dans le fibrome. 31 femmes en péri-ménopause, dont 21 atteintes de fibrome ont été traitées par 3.75 mg de leuproréline mensuels en association soit à un placebo, soit à 400 mg/jour d'étidronate pendant 6 mois. Au terme du traitement, aucune différence significative de la densité minérale osseuse aux niveaux lombaire et fémoral n'était observée dans le groupe étidronate, alors qu'une perte significative ($p=0.01$) était observée dans le groupe placebo au niveau vertébral. L'étidronate s'est donc avéré dans cette étude efficace pour éviter la perte osseuse liée au traitement par GnRHa dans le fibrome.

Antagonistes de la GnRH (hors A.M.M.) :

En parallèle avec le développement des agonistes de la GnRH, d'autres analogues ont également été synthétisés qui se lient aussi au récepteur de la GnRH mais qui sont incapables de provoquer la libération des gonadotrophines : les antagonistes de la GnRH ou GnRHant (Felderbaum¹ R. et al (2000). Ces molécules sont bien plus complexes que les agonistes de la GnRH car les modifications structurales de la GnRH touchent non seulement les acides aminés en position 6 et 10, mais aussi ceux en position 1, 2, 3 et 8.

Molécule	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	4	5	<u>6</u>	7	<u>8</u>	9	<u>10</u>
GnRH	PGlu	His	Trp	Ser	Tyr	<u>Gly</u>	Leu	Arg	Pro	Gly
Cérorélix	Dnal	DPhe	DPal	Ser	Tyr	DCit	Leu	Arg	Pro	DAla
Ganirélix	<u>Dnal</u>	<u>DPhe</u>	<u>DPal</u>	Ser	Tyr	DhArg(Et)	Leu	<u>LhArg</u>	Pro	<u>DAla</u>

Tableau 15 : Séquences en aminoacides de la GnRH et de ses principaux antagonistes (d'après Millar)

Le mécanisme pharmacologique par lequel les antagonistes de la GnRH inhibent la sécrétion des gonadotrophines est complètement différent de celui des agonistes de la GnRH. Alors que les agonistes de la GnRH en administration chronique influent sur la down-regulation des récepteurs et la désensibilisation des cellules gonadotropes, les antagonistes de la GnRH se lient aux récepteurs de la GnRH de manière compétitive, avec une affinité supérieure à la GnRH et empêchent le GnRH d'exercer son effet stimulateur sur l'hypophyse. Il n'y a donc pas d'effet flare up. La sécrétion des gonadotrophines chute directement en quelques heures. Le mécanisme d'action des antagonistes de la GnRH dépend donc de l'équilibre entre GnRH endogène et antagoniste administré. Leur effet est donc hautement dose dépendant, au contraire des agonistes de la GnRH (Ron-EI).

Sur les 10 dernières années, trois générations d'antagonistes de la GnRH ont été développées. L'utilisation des antagonistes de 1^{ère} génération a été limitée par une faible puissance et surtout des allergies liées à une libération d'histamine. Les antagonistes de 3^{ème} génération, comme le ganirélix ou le cérorélix ont résolu ces problèmes (Inslar L. et al, 1996) et sont commercialisés sous les noms respectivement d'Orgalutran[®] et Cétrotide[®].

En 1993, Kettel a montré une réduction de volume des fibromes de plus de 50% avec l'administration d'une dose quotidienne de 50 mg/kg de poids de Nal-Glu pendant 3 mois. Cet effet a été obtenu sans aucun effet *flare-up* indésirable.

En 1997, Gonzalez-Barcena a montré que le cérorélix administré à la dose initiale de 5 mg toutes les 12 heures pendant 2 jours puis 0.8 mg 2 fois par jour pendant 3 mois, était capable d'induire une réduction de la taille des fibromes de 50%.

Dans une étude de faisabilité prospective ouverte de phase II, Felderbaum^{2,3} a utilisé le cérorélix comme traitement préopératoire de fibromes symptomatiques chez 20 femmes en péri-ménopause, 60 mg de la préparation retard de cérorélix ont été administrés en IM au deuxième jour du cycle. Les femmes ont été ensuite randomisées pour la seconde injection entre 30 et 60 mg de cérorélix retard, administrée au 21^{ème} ou au 28^{ème} jour du traitement selon le niveau d'effondrement des taux d'estradiol. La chirurgie a ensuite été réalisée après 6 ou 8 semaines de traitement selon le jour de la 2^{ème} injection. 16 femmes ont eu une réponse satisfaisante au traitement, avec une baisse moyenne du volume du plus gros fibrome de 33.5% à la fin du traitement. Le grand avantage retrouvé dans cette étude a été le court délai d'obtention du résultat, puisque après 14 jours, le taux moyen de diminution était de 31.3% (atteignant même 56,7% chez les bonnes répondeuses.

Le traitement préopératoire du fibrome par un antagoniste de la GnRH est donc réalisable et efficace. Le taux de mauvaises réponses pourrait être diminué par une meilleure galénique du produit, puisque la préparation utilisée n'avait une disponibilité limitée à 40%. L'absence d'effet flare-up initial peut expliquer l'extrême rapidité de la réduction de la taille du fibrome.

Des réactions au site d'injection (telles qu'érythème, réaction œdémateuse et démangeaisons) ont été rapportées. De rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris de type anaphylactique, ont également été rapportés. Les effets indésirables communs (>1%) rapportés dans les études cliniques sont des céphalées et des nausées. Les effets indésirables peu fréquents (< 1 %) rapportés dans les études cliniques sont des sensations vertigineuses, une asthénie et des malaises.

Les antagonistes de la GnRH sont donc actuellement proposés seulement en pré-opératoire.

**Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM) : Tamoxifène, Raloxifène
(hors A.M.M.) :**

C'est le raloxifène qui a surtout fait l'objet d'études dans cette indication. C'est une molécule synthétique non stéroïdienne dérivée du benzothiophène et appartenant à la classe des Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM). Il exerce des effets de type estrogéniques sur les lipides, le système nerveux central, le squelette et le système cardio-vasculaire, alors qu'il a un faible effet anti-estrogénique sur le sein et l'utérus. Les effets biologiques du raloxifène, comme ceux des estrogènes, résultent d'une liaison de haute affinité au récepteur de l'estrogène (RE) et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les estrogènes dans différents tissus. Des données récentes suggèrent que le récepteur aux estrogènes puisse réguler l'expression génique par au moins deux voies distinctes qui sont spécifiques au ligand, au tissu et/ou au gène. En effet, il existe 2 types de RE, $RE\alpha$ et $RE\beta$ chez l'humain, codés par 2 gènes différents. $RE\alpha$ lie les estrogènes avec une capacité faible mais une haute affinité, tandis que $RE\beta$ établit une liaison de faible affinité mais de haute capacité. L'activation par E2 des $RE\alpha$ et $RE\beta$ induit 2 signaux régulateurs différents : activation et inhibition de la transcription respectivement (Ang).

Tamoxifène en périménopause :

Le tamoxifène est un antiestrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs. Par ailleurs, le tamoxifène possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse post-ménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

Sadan O et al (2001) a testé l'effet du tamoxifène à la dose de 20 mg/jour pendant 6 mois chez 10 femmes de 38 à 49 ans (âge moyen = 43.6 ans) atteintes de fibromes symptomatiques (douleurs pelviennes et ménométrorragies) versus un groupe de 10 femmes de 38 à 49 ans (âge moyen = 44 ans) sous placebo. La symptomatologie douloureuse a été significativement ($p=0.018$) améliorée. La taille utérine n'a pas été modifiée par le traitement de façon significative. Les patientes traitées ont rapporté une baisse d'environ 50% ($p=0.0001$) des saignements. Les taux d'hémoglobine sont restés inchangés dans les 2 groupes de traitement. 7 patientes dans le groupe tamoxifène et 1 dans le groupe placebo ont développé des kystes ovariens. Le bénéfice global a donc été particulièrement faible chez ces patientes non ménopausées, avec une survenue importante d'effets indésirables.

L'équipe de Curie (Doridot) a récemment décrit un cas de croissance explosive de myome utérin sous tamoxifène chez une patiente non ménopausée ayant une mutation BRCA1-BRCA2.

Raloxifène en périménopause :

Palomba⁶ S et al (2002) a mené une étude clinique randomisée, en simple aveugle, contre placebo analysant l'effet du raloxifène en périménopause sur les fibromes. 90 femmes atteintes de fibromes asymptomatiques ont été randomisées entre un traitement par raloxifène à la dose de 60 mg/jour, ou raloxifène à la dose de 180 mg/jour, ou placebo pendant 6 mois. Aucun changement significatif n'a été observé entre les 3 groupes sur le volume utérin apprécié par échographie, le volume des fibromes ou le profil des saignements. Comme dans l'étude précédente, le SERM ne s'est révélé d'aucune utilité thérapeutique en périménopause dans les fibromes. Les auteurs attribuent cet échec à une dose insuffisante ou à un profil de RE intra-fibromateux défavorable à l'effet du raloxifène. Un effet de type « domifène-like » ne paraît cependant pas exclu dans la mesure où les taux circulants d'estradiol dans cette étude atteignaient près de 1000 pmol/l en fin de traitement.

Raloxifène en post-ménopause :

Palomba⁷ S et al (2001) a mené le même type d'étude clinique randomisée, en double aveugle, contre placebo en post-ménopause. 70 femmes en ménopause naturelle et atteintes de fibromes utérins ont été randomisées entre raloxifène (60 mg/jour) et placebo pendant 1 an. A 6, 9, et 12 mois de traitement, une diminution significative ($p<0.05$) du volume utérin et des fibromes a été observée par rapport aux valeurs initiales. Le profil des saignements est cependant resté inchangé. Les effets indésirables rapportés ont été des bouffées de chaleur chez 4 patientes, (3 du groupe raloxifène, 1 du groupe placebo) et des crampes des membres inférieurs chez 3 patientes du groupe raloxifène. 1 femme du groupe traité et 2 du groupe placebo ont présenté des nausées et des gastralgies. Ce traitement semble donc efficace en post-ménopause, même si le risque de bouffées de chaleur en limiterait l'utilisation aux femmes sans symptôme vasomoteur. La méthodologie des études disponibles est encore insuffisante (en particulier, trop petit nombre de patientes étudiées).

Fluvestrant en périménopause :

Le fluvestrant (Faslodex[®], non commercialisé en France) est le premier anti-estrogène pur, c'est-à-dire dépourvu de tout effet agoniste sur RE. Il est déjà utilisé dans le traitement des cancers du

sein. Donnez J et al (2003) a mené une étude multicentrique contre placebo sur 307 femmes non ménopausées randomisées entre flvestrant (aux doses de 50, 125 ou 250 mg/mois en IM, doses utilisées dans le traitement du cancer du sein), gosérelina (3.6 mg/mois en s/c) et placebo, pendant les 3 mois précédent leur hystérectomie. Par opposition à la gosérelina, le flvestrant n'a pas modifié significativement le volume des fibromes, ni l'épaisseur endométriale, ni l'histologie endométriale. Il n'y a pas eu d'augmentation des marqueurs urinaires de la résorption osseuse.

Mécanismes d'action des SERM :

Dans le modèle du rat Eker, le traitement des animaux avec du tamoxifène et du raloxifène a diminué l'incidence des fibromes de 40 à 60%, et a réduit la taille des tumeurs persistantes (Walker C.L et al 2000). Sur le plan histologique, le myomètre des utérus traités est apparu quiescent, sans critère d'imprégnation estrogénique. Le compartiment endométrial, par contre, présentait un épithélium typique d'une action agoniste en présence du tamoxifène, et restait quiescent sous raloxifène. La prolifération des cellules ELT-3 n'était pas stimulée avec ces 2 SERM, tandis qu'un effet agoniste était détecté sous forme d'une induction des récepteurs de la progestérone (RP). Cette up regulation de RP avec les SERM n'est pas expliquée pour l'instant. De nouvelles études sont nécessaires pour savoir si cet effet contribuerait ou au contraire nuirait à l'effet thérapeutique des SERM.

**Progestatifs et Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRM)
(hors A.M.M.):**

Progestatifs :

En 1961, Mixson rapportait le traitement de 16 femmes atteintes de fibromes par du noréthynodrel. 15 de ces 16 femmes ont vu une augmentation de la taille de leur utérus. Il y eu une diminution du volume de l'utérus de toutes les patientes 12 semaines après l'arrêt du progestatif. 70% des patientes ont retrouvé le volume noté avant traitement dans la période de suivi (Rein M.S. 2000).

Dans une étude cas-contrôle publiée en 1995, Lumbiganon P et al a évalué l'effet de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez 910 femmes atteintes de fibromes. Il a calculé à 0.42 (0.34-0.53) l'OR (odd ratio) de développer un fibrome chez des patientes ayant utilisé la MPA comme méthode contraceptive. Cet effet « protecteur » apparaissait dès la première année de prise, était corrélé à la durée de prise et persistait plus de 10 ans après la dernière prise, quelle que soit la durée de prise. L'utilisation large du MPA n'est pas dans les pratiques françaises, principalement du fait des ses effets indésirables métaboliques (Sitruk-Ware).

Le lynestrénol (Orgamétril®), est un progestatif de synthèse de type norstéroïde, ayant l'AMM en France dans l'indication : « Hémorragies fonctionnelles et ménorragies accompagnant les fibromes » à la dose de 2 comprimés par jour du 16^e au 25^e jour du cycle. Verspyck E et al a mené en 2000 une étude multicentrique en pré-opératoire sur 56 femmes randomisées entre leuproréline 3.75mg, 1 fois/mois (n=3) et lynestrénol 10 mg/jour (n=23) du 5^e au 25^e jour du cycle pendant 4 mois. L'amélioration clinique a été satisfaisante dans les deux groupes (figure 3), mais la réduction de volume du fibrome a été significativement (p=0.02) inférieure dans le groupe lynestrénol (7.3±5%) par rapport au groupe leuproréline (26.5±4.5%), de même que la baisse de l'hématocrite (p=0.02).

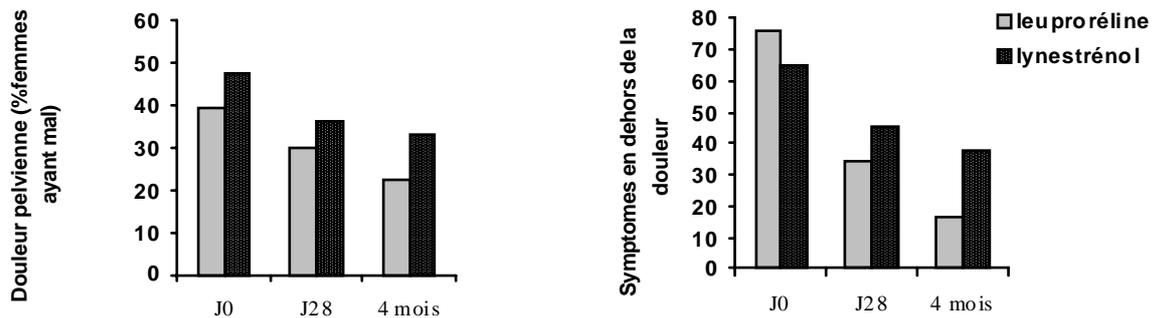


Figure 3 : Evolution du pourcentage de femmes symptomatiques pour leur fibrome selon le traitement (d'après Verspyck E. et al 2000)

Les effets indésirables recensés du lynestrénol sont les suivants :

- Appareil génito-urinaire: saignements intercurrents, modifications des règles, aménorrhée, modifications mammaires.
- Appareil gastro-intestinal: nausées ou autres troubles gastro-intestinaux, ictère cholestatique.
- Peau: chloasma, éruptions, prurit, acné, séborrhée, augmentation de la pilosité.
- Système nerveux central: maux de tête, migraine, vertiges, nervosité, dépression.

Divers : œdème, réduction de la tolérance au glucose, prise de poids, modification de la libido, majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Dans un essai ouvert de 12 à 36 mois chez 90 femmes en péri ménopause atteintes de fibromes, Rozenbaum^{1,2}H, 1989 a observé une diminution des ménorragies de 41% à 18 mois grâce à l'utilisation de la promégestone (Surgestone 0.500[®]) du 14^e ou du 16^e au 25^e jour du cycle. 83% des métrorragies étaient améliorées. Les dimensions utérines restaient stables dans 22.5% des cas et s'amélioraient dans 40% des cas. Les dimensions des myomes restaient stables dans 42.5% des cas et s'amélioraient dans 40% des cas. Audebert^{1,2} A et al 1989, a mené une étude multicentrique d'un an chez 76 femmes en péri ménopause atteintes de fibromes interstitiels symptomatiques (troubles hémorragiques, algies pelviennes, syndromes prémenstruels SPM) de plus grand diamètre inférieur à 6 cm et traitées par promégestone de J11 à J25. 82.8% des patientes ont

présenté une diminution des ménorragies, 75% une diminution des métrorragies, 75% de leur SPM. Il n'y a pas eu de modification significative du volume échographique de l'utérus passant de 536.8 à 429.7 cm³ (p>0.20), ni de celui des fibromes (40.3% de diminution, 43.9% de stabilisation ; p=0.96). La promégestone pourrait être active par le biais d'une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses induite par l'estradiol (Hodges² .L.C. et al , 2002)

Rozenbaum H 1989 a étudié chez 45 femmes l'effet de l'acétate de noméggestrol (Lutényl[®]) à la dose de 5 mg/jour du 14^{ème} au 25^{ème} jour du cycle dans l'étude citée ci-dessus. La symptomatologie fonctionnelle s'est améliorée 14 fois sur 29, le résultat obtenu par un traitement progestatif précédent s'est maintenu chez 10 femmes. L'examen échographique réalisé chez 13 patientes a montré une régression de plus de 1 cm de la taille du fibrome une fois, un état stable 9 fois, une augmentation de la taille de la tumeur 1 fois. Amadio E et al (1991), a réalisé une étude ouverte sur 18 femmes âgées de 36 à 52 ans traitées pendant 9 mois par acétate de noméggestrol (Lutényl[®]) à la dose de 5 mg/jour du 14^{ème} au 25^{ème} jour du cycle. 4 femmes ont interrompu l'étude (1 perdue de vue, 2 sans résultat, 1 aggravation avec décision d'hystérectomie). Au 9^{ème} mois de traitement, 6 abandons de traitement étaient observés (persistances de la symptomatologie initiale, dont 3 augmentations de volume du ou des fibromes). Au total, la symptomatologie fonctionnelle était améliorée ou stable dans respectivement 53 et 35.3% des cas, le volume utérin diminué ou stable dans respectivement 28.6 et 57.1% des cas, le volume du ou des fibromes diminué ou stable dans respectivement 38.5 et 46.2 % des cas.

Les progestatifs oraux prégnanes et non-prégnanes sont largement utilisés en France dans le traitement des ménométrorragies fonctionnelles associées aux fibromes interstitiels et sous-séreux (Sfoggia O et al , 1991) sans qu'une littérature abondante ne vienne étayer cet usage.

Poulhes M.J. avait proposé en 1978 d'indiquer les traitements progestatifs dans le fibrome dans les cas « de certitude diagnostique et après un bilan éliminant pas à pas les nombreux cas où le traitement est inutile ou voué à l'échec (dans l'objectif de freiner la croissance des fibromes, fibrome asymptomatique, fibrome très volumineux ou compliqué)».

Jamin¹ a rappelé en 1996 que l'analyse des publications sur le traitement des fibromes utérins par les progestatifs ne confirme pas l'espoir mis en France avec ce type de spécialités pharmaceutiques. La diminution des ménorragies est due au traitement de l'hyperplasie endométriale associée. La diminution du volume des myomes parfois observée serait plutôt liée à une diminution de l'œdème myométrial.

Les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF en 1999 précisait que « La progestérone n'a plus d'indication pour réduire le volume des fibromes. La seule indication des traitements progestatifs dans les fibromes utérins apparaît être la prise en charge des pathologies utérines fonctionnelles endométriales associées à des fibromes. »

DIU au lévonorgestrel :

Le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel (Mirena[®]) a été initialement développé en tant que contraceptif. Il a été secondairement indiqué pour le traitement des ménorragies fonctionnelles, dans lequel son efficacité est reconnue (Stewart⁴ A et al , 2001). Il délivre 20 µg/jour de lévonorgestrel (LNG) vers la paroi utérine pendant au moins 7 ans.

Wildemeersch O et al (2002) a évalué l'effet d'un DIU au lévonorgestrel (ne délivrant que 14 µg/jour de LNG) dans une étude pilote ouverte non comparative chez 14 femmes en péri ménopause présentant des ménorragies liées à des fibromes. L'analyse a porté sur 283 mois-femmes au total. 13 femmes sur 14 ont rapporté une diminution du volume des règles, avec un score de saignement passant de 455 en moyenne avant traitement à 100 après 1 an de traitement. Chez deux patientes présentant des anomalies intra-cavitaires (polype, myome sous-muqueux), les saignements n'étaient que faiblement diminués. Aucun argument en faveur d'une réduction de taille des fibromes n'a pu être mis en évidence. L'échec en présence du fibrome sous-muqueux pourrait être dû à un hyperdéveloppement vasculaire à la surface du myome.

Mercurio F et al (2003) a traité pendant 12 mois 19 patientes atteintes de ménorragies liées à des fibromes par la pose d'un DIU au LNG (20 µg/jour). Les critères d'exclusion comportaient les anomalies intra-cavitaires, l'existence d'un fibrome sous-muqueux ou l'existence d'un volume utérin supérieur à 12 semaines de grossesse. La réduction du score de saignement à 1 an était de 69%. Le profil des saignements était cependant défavorable avec une persistance des ménorragies chez 14 des patientes, alors que 1 était aménorrhéique et 4 en hypoménorrhée. Toutes les patientes traitées présentaient des métrorragies « significatives » et l'hémoglobine moyenne était passée en 1 an de 10.9 à 9.9 g/l (p<0.01). Les auteurs attribuent l'échec du traitement à des pertes sanguines initiales très élevées, une cavité utérine agrandie ou aux métrorragies.

Grigorieva V et al (2003), a mené une étude prospective d'un an avec le DIU au LNG sur 69 volontaires en péri-ménopause présentant au moins un fibrome de diamètre ≥ 2.5 cm ou plusieurs fibromes dont un au moins ≥ 1.5 cm. Les valeurs moyennes de l'hémoglobine sont passées de 12.6 à

13.6 g/dl. Celles de la ferritine plasmatique de 24 à 41 ng/ml. Au cours de cette étude, le volume utérin est passé de 138 à 122 ml ($p=0.002$) et le volume total des fibromes de 30 à 19 ml ($p<0.0001$).

Les conclusions des études disponibles actuellement dans cette indication avec le DIU au lévonorgestrel sont donc pour l'instant prématurées.

Mifépristone (RU 486) :

La mifépristone ou RU 486 est un 19-nor-stéroïde, initialement développé comme composé anti-glucocorticoïde. Il s'agit de la noréthindrone auquel a été ajouté un radical 4-diméthyl-amino-phényl en position 11. Il a une haute affinité pour RP et pour le récepteur des glucocorticoïdes. Il entre en compétition avec l'agoniste sur le récepteur et le remplace. Il a une demi-vie de 20 heures environ (Leonhardt S.A et al, 2002, Mahajan D.K. ,1997). Puisque les fibromes utérins semblent influencés par la progestérone, l'utilisation d'un anti-progestérone a été proposée dans cette indication (Morales J ; et al, 1996), soit pour la suppression de l'effet progestatif qu'il induit, soit par son interaction avec l'effet des estrogènes. Murphy^{1,2} A.A. et al (1995) et Eisinger S.H. et al (2003) ont analysé l'effet de 50, 25, 10 et 5 mg/jour de mifépristone par jour pendant 3 à 6 mois chez respectivement 10 et 20 femmes atteintes de fibromes (figure 4). Les doses de 25 mg/jour pendant 3 mois ou 5 mg/jour pendant 6 mois semblent optimales pour obtenir un bon résultat (50% de réduction volumétrique ; respectivement <0.01 et <0.001). Ces résultats avoisinent ceux obtenus avec 6 mois d'agonistes de la GnRH.

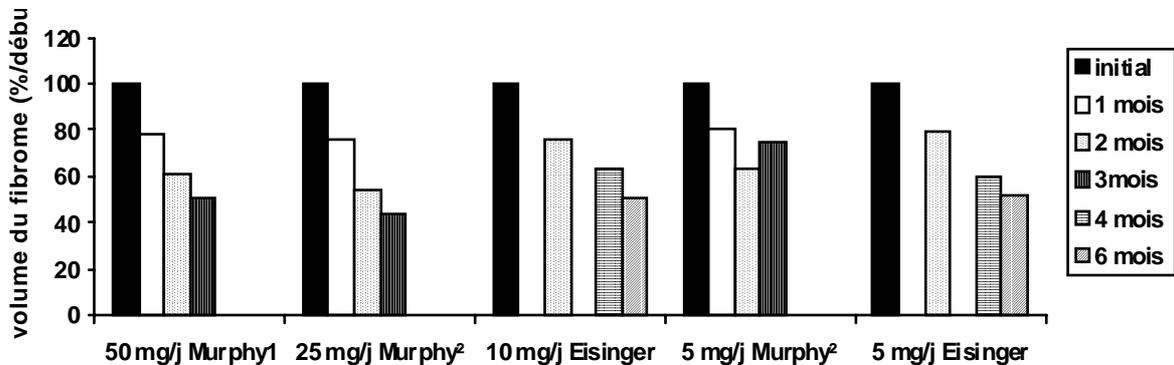


Figure 4 : Régression du volume du fibrome en réponse à 4 dosages de mifépristone (d'après Murphy^{1,2} et Eisinger)

L'amélioration de la symptomatologie du fibrome a été significative dans chaque groupe. Une aménorrhée a été observée chez 60-65% des femmes dans l'étude Eisinger. L'incidence des bouffées de chaleur a été considérée comme gênante dans le groupe à 10 mg/jour, pas dans celui à 5 mg/jour. Dans cette même étude, une hyperplasie simple a été retrouvée à la biopsie endométriale chez 28% des femmes. Aucune hyperplasie atypique n'a été découverte. L'hémoglobine s'est élevée de 2.5 g/l chez les sujets anémiques ($p<0.001$).

La mifépristone pourrait être active par le biais d'une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses induite par l'estradiol (Hodges² L.C et al,2002). Spitz I. M et al, 2000, a bien précisé l'avantage des SPRM sur les agonistes de la GnRH, à savoir l'épargne osseuse.

La mifépristone paraît donc efficace dans cette étude dans cette indication, mais on ne dispose pas actuellement, sur le marché français, de galénique adaptée puisque seul le dosage de 200 mg est actuellement disponible.

D'autres anti-progestérone sont en cours d'évaluation sur les fibromes utérins.

Autres stéroïdes de synthèse : Danazol et Gestrinone
(hors A.M.M.):

Les fibromes pourraient être des tumeurs androgéno-dépendantes du fait des concentrations élevées de 5- α androgènes retrouvés dans des biopsies de fibromes.

Danazol :

Le danazol est un stéroïde de synthèse, dérivé isoxazole de la 17- α -éthynyl testostérone (éthistérone). Il est chimiquement proche de l'azastène et du cyanocétone, 2 puissants inhibiteurs de la 3 α -hydroxydeshydrogénase. Il est commercialisé en France sous le nom commercial de Danatrol[®] et est principalement utilisé dans le traitement de l'endométriose. Il exerce de multiples effets à divers niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, du fait de sa haute affinité pour les récepteurs aux androgènes, à la progestérone (affinité équivalente à 3% de celle de la progestérone) et aux glucocorticoïdes. Il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) ; ceci entraîne un freinage de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre et hypoestrogénie. Son action majeure est un effet androgénique, augmentant la concentration de testostérone libre en inhibant la production de la SHBG (sex hormone-binding globulin), et en déplaçant la testostérone de la SHBG. Sa demi-vie est d'environ 15 heures. Au moins 60 de ses métabolites ont été identifiés (Chavez N.F. et al , 2001, De Leo¹ V et al, 2002).

De Leo² V et al, 1997, a évalué l'effet du danazol administré en relais après une séquence thérapeutique de 6 mois par agonistes de la GnRH (goséreline et triptoréline). 21 femmes atteintes de fibromes utérins ont été traitées par 100 mg/jour de danazol pendant 6 mois supplémentaires après le GnRHa. Les résultats ont montré un rebond du volume des fibromes utérins inférieur de 31.2% à celui des témoins à la fin du traitement par danazol (p<0.001). Les menstruations sont réapparues après 65 jours en moyenne après l'arrêt du traitement. 5 femmes sont restées aménorrhéiques. La densité minérale osseuse, diminuée pendant la phase de GnRHa, s'est significativement améliorée pendant le traitement par danazol, même chez les patientes restées aménorrhéiques. Ces résultats montrent l'intérêt du danazol pour prolonger les effets des GnRHa, en limitant la perte osseuse engendrée par ceux-ci. L'effet positif du danazol pourrait être dû à ses effets anti-progestérone (déplacement de la progestérone de ses récepteurs) au sein des fibromes.

De Leo³ V et al ,1999, a évalué l'effet du danazol administré seul à la dose de 400 mg/jour pendant 4 mois chez 20 femmes âgées de 34 à 42 ans atteintes de fibromes utérins. Le volume des fibromes avait diminué de 23.6% (p<0.01) au terme du traitement avec une nette amélioration des symptômes. Une récupération incomplète du volume des tumeurs était observée à 3 et 6 mois de l'arrêt du traitement. Des effets indésirables de type androgénique (acné, hirsutisme, prise de poids) ont été décrits avec le danazol. La conception est impossible dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement du fait du risque de virilisation fœtale.

Parazzini F et al (1998) a fait le point sur les résultats de l'utilisation préopératoire du danazol en comparaison avec les agonistes de la GnRH ou l'absence de toute thérapeutique. Il a pu recenser 3 études. Une réduction de la quantité de liquide utilisé pendant la chirurgie hystéroscopique a été observée dans chaque étude. Quelle que soit l'intervention (résection endométriale, myomectomie ou métroplastie), il a été relevé une diminution du temps opératoire de la même ampleur que celle observée sous GnRHa comparativement au groupe contrôle sans traitement. Les patientes en post-opératoire ont été 2 fois moins aménorrhéiques sous danazol que sous GnRHa.

Pour certains, le danazol peut être utilisé hors AMM par voie vaginale à la dose de 2c/jour 30 à 45 jours avant la résection d'un fibrome sous-muqueux dans le but d'obtenir une atrophie endométriale facilitant le geste, et la programmation de la résection.

Gestrinone :

La gestrinone est un stéroïde tri-énique, dérivé de synthèse de l'éthynyl-nor-testostérone. Il présente des propriétés anti-estrogéniques et anti-progestérone. Elle n'est pas actuellement commercialisée en France. Coutinho E.M. et al, 1989 a conduit une étude prospective randomisée utilisant la gestrinone chez 100 femmes atteintes de fibrome. Les patientes ont été randomisées dans l'un des 3 groupes de traitement 2.5 mg oraux 3 fois par semaine, 5 mg oraux 2 fois par semaine et 5 mg 3 fois par semaine par voie vaginale pour des durées de 6 à 24 mois. Les résultats ont été positifs dans les 3 groupes de traitement (figure 5).

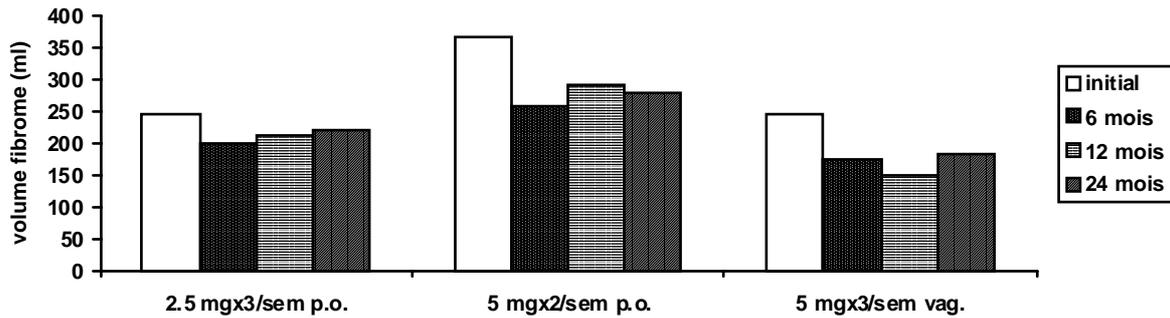


Figure 5 : Régression du volume du fibrome en réponse à 3 schémas thérapeutiques de gestrinone (d'après Coutinho E.M et al, 1989)

La voie vaginale a permis d'obtenir des résultats plus performants que la voie orale ($p < 0.001$). 18 mois après l'arrêt du traitement le bénéfice en terme de diminution de volume persistait dans chacun des 3 groupes de traitement. 76 à 86% des femmes étaient aménorrhéïques à 3 mois de traitement. L'acné et la séborrhée étaient les effets indésirables les plus souvent rapportés (environ 1 fois sur 2). L'incidence de l'acné était significativement inférieure dans le groupe ayant utilisé la gestrinone par voie vaginale. Des myalgies, des arthralgies, un hirsutisme modéré et une augmentation de la libido ont également été signalées. Tous ces effets indésirables ont été réversibles en 2 à 6 semaines après l'arrêt de la thérapeutique. Cette spécialité pharmaceutique ne semble pas présenter d'avantage dans cette indication par rapport au danazol.

Inhibiteurs de l'aromatase (aminoglutéthimide, fadrozole)
(hors A.M.M.) :

L'aminoglutéthimide est un inhibiteur de la synthèse des stéroïdes et un inhibiteur de l'aromatase. Il est commercialisé en France sous le nom d'Orimétène 250[®] et est utilisé dans les cancers du sein hormonodépendants métastasés postménopausiques, et l'hypercorticisme (maladie de Cushing, adénomes surrénaliens, carcinomes surrénaliens et syndromes de Cushing paranéoplasiques). Il agit au niveau surrénalien, en inhibant la biosynthèse des stéroïdes corticosturrénaliens par le blocage de plusieurs réactions d'hydroxylation, et au niveau périphérique et dans la tumeur, en bloquant la transformation des androgènes en estrogènes par son action inhibitrice sur l'aromatase, une enzyme qui transforme les androgènes en estrogènes. L'inhibition de l'aromatase entraîne une diminution de la biosynthèse des estrogènes tant chez la femme pré-ménopausée que chez la femme ménopausée. Chez la femme pré-ménopausée, la diminution de la synthèse ovarienne peut toutefois être compensée par une augmentation des gonadotrophines. L'action inhibitrice de l'aminoglutéthimide repose sur une liaison compétitive avec le cytochrome P450.

Du fait de l'existence de l'activité aromatase dans le tissu des fibromes par opposition au tissu environnant, Yamamoto J et al (1985) a postulé que cette activité pourrait favoriser la croissance tumorale. Il a proposé l'utilisation de l'aminoglutéthimide dans le traitement des fibromes et a testé l'activité in vitro de cette molécule sur du tissu issu de 3 échantillons de fibrome. Il a effectivement montré une inhibition jusqu'à 96% de l'activité aromatase dans les tissus étudiés et pense que l'aminoglutéthimide pourrait constituer un traitement d'avenir dans cette indication. Cette dernière pourrait cependant être gênée par l'incidence élevée des effets indésirables sous aminoglutéthimide (sommolence, rashs cutanés, nausées, insuffisance surrénalienne).

Shozu³ M et al, 2003, a rapporté un cas de traitement d'une rétention aiguë d'urine d'origine fibromateuse par le fadrozole 2 mg/jour pendant 8 semaines puis 1 mg/jour pendant 4 semaines chez une femme de 53 ans. La rétention urinaire a été résolue en 2 semaines sans récurrence. Le volume utérin a diminué de 71% à l'échographie en 8 semaines. L'action des inhibiteurs de l'aromatase se caractérise par rapport aux agonistes de la GnRH par une chute d'estradiol plasmatique dès le 1er jour de traitement. Il n'y a, de plus, aucune phase de flare-up et l'action n'est pas diminuée chez les patientes obèses.

Manipulation pharmacologique des facteurs de croissance (inhibiteurs de l'angiogénèse)
(hors A.M.M.):

Interféron α

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15 000 à 21 000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : α , β et γ . Plus de 14 interférons α humains génétiquement différents ont été identifiés. Ils exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain sont isolés de lymphoblastes humains. Une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. Ce processus est responsable, au moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices. L'interféron α a fait preuve d'effets antiprolifératifs dans des études utilisant des systèmes de cultures cellulaires humaines. Il est commercialisé en France dans les indications : hépatite B chronique, hépatite C chronique, leucémie à tricholeucocytes, leucémie myéloïde chronique, myélome multiple, lymphomes folliculaires, tumeurs carcinoïdes et mélanome malin.

Deux cas cliniques récents contribuent à l'idée que l'interféron α pourrait être un agent thérapeutique intéressant dans le fibrome (Nowak² R et A, 2001). Un premier cas clinique a décrit une patiente traitée par interféron α pour une hépatite et qui présentait un gros fibrome utérin au début du traitement. Après 6 mois de traitement, le fibrome avait vu son volume diminuer de 50% et n'a pas regrossi dans les 17 mois qui ont suivi l'arrêt de la thérapeutique. Une étude pilote de 20 femmes traitées avec de l'interféron α a aussi rapporté une baisse de volume après seulement une semaine de traitement. Les taux sériques de fibroblast growth factor (FGFb) étaient significativement abaissés chez ces patientes.

Les effets secondaires décrits sont : *Troubles au point d'injection* : inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, *Inconfort corporel général* : céphalée, fatigue, tremblements, fièvre, symptômes pseudogrippaux, asthénie, perte de poids, *Gastro-intestinaux* : nausée, anorexie, douleur abdominale, vomissements, *Musculosquelettique* : myalgie, arthralgie, douleur musculosquelettique, *Psychiatriques* : dépression, irritabilité, insomnie, anxiété, concentration altérée, fragilité émotionnelle, *Peau et appendices* : alopecie, prurit, sécheresse cutanée, rash, *Système respiratoire* : pharyngite, toux, dyspnée, *Autres* : étourdissements, infection virale

Pirféridone

La pirféridone est un agent fibrinolytique en cours d'investigation pour les patients atteints de fibrose pulmonaire. Elle présente des propriétés fibrinolytiques dans plusieurs modèles animaux et inhibe la prolifération des fibroblastes in vitro en réponse à des facteurs de croissance. Lee B.S. et al, 1998, a examiné les effets de la pirféridone sur la prolifération cellulaire et l'expression du collagène dans des cultures de cellules myométriales et de cellules issues de fibromes. Il a utilisé des techniques d'incorporation de thymidine tritiée et de calcul de nombre de cellules en culture. La production de collagène a été évaluée par Northern Blot. Les doses de pirféridone testées ont été : 0, 0.01, 0.1, 0.3 et 1 mg/ml. La synthèse d'ADN et la prolifération cellulaire des cellules myométriales et issues de fibromes ont été inhibées de façon significative, et de manière dose-dépendante par la pirféridone. Les analyses par Northern Blot ont montré une diminution significative de l'expression des ARN messagers des collagènes de type I et III dans les 2 types cellulaires. Aucun effet toxique cellulaire n'a pu être mis en évidence. Ce composé pourrait donc, dans l'avenir, constituer une thérapeutique non stéroïdienne efficace du fibrome.

Antifibrinolytiques : acide tranéxamique (Exacyl[®], Spotof[®])

L'acide tranéxamique, antifibrinolytique, développe une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranéxamique et le plasminogène, l'acide tranéxamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine. La plasmine, liée à l'acide tranéxamique, aurait vis-à-vis de la fibrine une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre. Enfin, il ressort de diverses études que, in vivo, l'acide tranéxamique à fortes doses exerce une activité freinatrice sur l'activation du système complément.

Il est indiqué dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies et métorragies par dysfonctionnement hormonal, ou secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus.

Kobayachi T et al , en 1966, publie des résultats prometteurs dans le saignement chez 8 femmes atteintes de fibrome utérin.

Bonnar J. 1996, a publié une étude randomisée, contrôlée sur 76 femmes atteintes de saignement d'origine fonctionnelle, traitées pendant les 5 premiers jours du cycle pendant 3 cycles et randomisées entre l'hémostatique ethamsylate 500mg toutes les 6H (n=27), acide méfénamique 500 mg toutes les 8H (n=23), et acide tranéxamique, 1g toutes les 6H (n=26). La perte sanguine a été mesurée par la méthode de l'hématine alcaline sur les 3 cycles précédant le traitement, et les 3 cycles traités. L'ethamsylate s'est révélé sans effet, tandis que l'acide méfénamique a réduit les pertes sanguines de 20%, et l'acide tranéxamique de 54%.

Lakhani K P et al, 1998 a testé l'acide tranéxamique chez 12 femmes atteintes d'au moins un fibrome de plus de 2 cm dans une étude prospective longitudinale. Aucune réduction de la perte sanguine n'a été observée chez ces patientes après 2 mois de traitement à la dose de 1g 3 fois par jour. A l'échographie pelvienne par voie endovaginale, ni l'index de pulsatilité, ni l'index de résistance des artères utérines n'a été modifié.

Les effets indésirables sont rares et peuvent se manifester par des nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, lipothymies, convulsions, éruptions cutanées de type allergique, rares observations de thrombose veineuse ou artérielle.

<u>Influence des traitements hormonaux sur les fibromes</u>

Contraception orale :

Ross R.K. et al. (1986), ont réalisé une étude cas-contrôle à partir de la cohorte de l'Oxford Family Planning Association Study, une étude de suivi au long cours de femmes utilisant différentes méthodes de contraception. Dans cette étude, chacune des 535 femmes atteintes de fibromes a été appariée à une femme contrôle saine, présentant les mêmes caractéristiques d'entrée dans la cohorte. Dans cette étude, le risque de fibrome s'est révélé inversement relié à la durée de la contraception : diminution de 31% chez les femmes ayant utilisé une contraception orale depuis 10 ans.

Barbieri¹ R.L., 1997 a rapporté le cas d'une femme de 45 ans ayant un fibrome symptomatique (douleur pelvienne) et ayant pris pendant 5 ans une association estro-progestative contraceptive (0.35 µg d'éthinylestradiol + 0.35 mg de norgestrel). Le volume du fibrome a régressé de 47% après 4 mois d'arrêt de la contraception orale. L'échographie pelvienne à 1 an était stable, pas de diminution de volume supplémentaire.

Marshall² L.M. et al, 1998 ont suivi la cohorte des infirmières de Framingham et ont analysé l'évolution de 95061 femmes âgées de 25 à 42 ans, 326116 femme années de suivi, 3006 cas de fibromes utérins, confirmés par échographie ou hystérectomie ont été rapportés. La seule association significative retrouvée entre prise de contraception orale et fibrome utérin est une augmentation significative du risque parmi les femmes dont la première prise de contraception orale se situe entre 13 et 16 ans, par rapport aux non utilisatrices :

- risque d'hystérectomie confirmant le diagnostic RR = 1,90 ; 95% CI [1,29-2,79] en analyse multivariée)
- risque de fibrome utérin confirmé par échographie ou hystérectomie : RR = 1,26 ; 95% CI [1,05-1,51]

La comparaison entre les femmes n'ayant jamais pris de contraception et celles l'utilisant, a montré une diminution du risque de fibrome utérin confirmé par échographie ou hystérectomie chez les utilisatrices : RR = 0,80 ; 95 % CI [0,67 – 0,94].

Jamin² C. 1999, dans ses « Recommandations pour la pratique clinique » publiées en 1999 a précisé que la contraception orale estro-progestative ne s'accompagne pas d'une augmentation de l'incidence des fibromes. Certains fibromes peuvent cependant régresser à l'arrêt de la contraception orale. Il n'existe pas, selon l'auteur, d'argument rationnel pour proposer une contraception progestative pure plutôt qu'une contraception estro-progestative en cas de fibromes.

Chiaffarino F. 1999 a réalisé une étude cas-contrôles sur respectivement 843 femmes atteintes de fibromes utérins (âge moyen = 43 ans) et 1557 femmes contrôlées, non hystérectomisées (âge < 55 ans) pour étudier l'association entre contraception orale estro-progestative et fibrome utérin. L'odds ratio des utilisatrices par rapport aux non utilisatrices a été, dans cette étude, de 1.1 (0.8-1.3). Le risque de fibrome utérin semble diminuer avec la durée de la prise de contraception orale : 0.8 (0.5-1.2) pour des durées de 4 à 6 ans, contre 0.5 (0.3-0.9) pour des durées de 7 ans ou plus. La prise de contraceptif oral ne semble donc pas, dans cette étude, augmenter le risque de survenue du fibrome utérin.

Traitements hormonaux de la ménopause □

 1) traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS):

5 études dans la littérature ont tenté d'évaluer les effets du THS sur l'apparition ou la croissance des fibromes utérins.

	Etude Année	Protocole 1	Protocole 2
Détail des protocoles	Sener, 1996	50 □g/j E2 transdermique + 5mg/j MPA	0.625 mg/j CEE + 2.5mg/j MPA
	Ylöstalo, 1996	1 mg E2 gel/j + 10mg/j MPA 12j/mois	1 mg E2 gel/j + 10mg/j MPA 12j/3 mois
	Polatti, 2000	2 mg EV/j + 1mg/j CPA 21j/28	50 □g/j E2 transd 21 j + 5mg/j MPA 12j/mois
	Palomba ^o , 2001	50 □g/j E2 transdermique + 2.5mg/j MPA	Calcium seul
	Palomba ^o , 2002	2 mg E2 oral /j + 2.5mg/j MPA	2 mg E2 oral/j + 5mg/j MPA
Nombre de femmes	Sener, 1996	20	20
	Ylöstalo, 1996	56+45	58
	Polatti, 2000	80	80
	Palomba ^o , 2001	35	35
	Palomba ^o , 2002	15	15
Durée du Traitement (mois)	Sener, 1996	1 an	1 an
	Ylöstalo, 1996	1 an	1 an
	Polatti, 2000	2 ans	2 ans
	Palomba ^o , 2001	1 an	1 an
	Palomba ^o , 2002	1 an	1 an
Changement de taille utérine (échographie)	Ylöstalo, 1996	+3.8-13.5% (p<0.001)	+8.9-19.6% (p<0.001)
	Palomba ^o , 2001	+ 3.67%	+3.17%
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	Sener, 1996	+37.8% (p<0.05)	-0.63%
	Polatti, 2000	+25.3% (p<0.01)	NS
	Palomba ^o , 2001	+4.09%	+3.79%
	Palomba ^o , 2002	+6.43%	+18.62% (p<0.05)

Tableau 16 : Effets de divers schémas de THS sur le volume utérin et des fibromes

Le THS ne semble donc pas stimuler dans ces études la croissance des fibromes de façon importante. Il importe cependant de noter que l'utilisation du MPA comme progestatif de la ménopause ne correspond pas à la pratique française. Il semble, d'après ces travaux, devoir être utilisé à des doses faibles (Palomba^o S et al, 2002), et de façon mensuelle plutôt que trimestrielle (Ylöstalo P et al, 1996). Polatti F et al, 2000, conduit que la voie transdermique affecte plus la croissance des fibromes utérins que l'association orale d'estradiol et d'acétate de cyprotérone. L'étude de Sener A.B et al, 1996, montre un désavantage de la voie transdermique par rapport à la voie orale mais les doses de MPA ne sont pas similaires dans les 2 groupes. Quéreux C et al, 2002, confirment que le THS n'est pas contre-indiqué dans le fibrome, mais conseillent d'être méfiant en cas de fibromes > 10 cm ou inclus dans le ligament large, de symptomatologie hémorragique importante, d'endométriase ou adénomyose associées, ou quand le fibrome a une composante endocavitaire importante.

Colacurci N et al, 2000, a comparé la même association thérapeutique (50 □g/j E2 transdermique+ 5mg/j d'acétate de nomégestrol en séquentiel) dans 3 groupes de 20 femmes: l'un indemne de fibrome, le deuxième atteint d'un fibrome unique < 3 cm/14 cm³, le troisième groupe atteint d'un fibrome unique > 3 cm/14 cm³. Aucune augmentation de volume du fibrome significative n'a été observée après 1 an de traitement. 6 des 8 fibromes ayant pris du volume au cours du traitement appartiennent au 3ème groupe. L'index de résistance des artères utérines a été trouvé significativement plus bas dans ce cas. Ce critère pourrait être prédictif d'un risque d'augmentation de taille de fibrome sous THS.

Wahab M et al, 2000 a montré que les femmes ménopausées présentant un fibrome sous-muqueux ont des saignements sous THS plus prolongés et plus abondants (OR=4.54). L'incidence des métrorragies, mais pas leur durée ni leur sévérité, était plus importante chez les femmes avec fibromes sous muqueux (p = 0.017). La trimégestone à doses croissantes, en association avec 2 mg/j

d'E2 micronisé pour 6 mois, a amélioré la symptomatologie de façon dose-dépendante et a permis, au cours du temps de diminuer les pertes sanguines et leur durée.

2) Tibolone :

Gregoriou O et al, 2001 ont évalué l'effet de 2.5 mg/j de tibolone chez 40 femmes post-ménopausées pendant 1 puis 3 ans. Aucune différence statistiquement significative sur la taille des fibromes n'a été détectée après 1 et 3 ans de traitement. Les fibromes ont augmenté de taille chez 3 patientes, diminué de taille chez 3 autres patientes. L'évolution de fibromes préexistants à la prescription de tibolone ne semble donc pas être affectée par la thérapeutique.

Trois études ont comparé l'évolution de fibromes préexistants de la femme ménopausée selon qu'elle était traitée par tibolone ou THS.

	Etude Année	THS	Tibolone
Détail des protocoles	Aloysio, 1998	0.625 mg/j CEE + 5mg/j MPA	2.5 mg/j
	Fedele, 2000	50 □g/j E2 transd + 10 mg/j MPA 12j/mois	2.5 mg/j
	Simsek, 2002	50 □g/j E2 transd + 0.25 mg/j NETA 2 sem/mois	2.5 mg/j
Nombre de femmes	Aloysio, 1998	25	25
	Fedele, 2000	20	18
	Simsek, 2002	22	24
Durée du Traitement (mois)	Aloysio, 1998	1 an	1 an
	Fedele, 2000	1 an	1 an
	Simsek, 2002	6 mois	6 mois
Changement de taille utérine (échographie)	Fedele, 2000	+21.3% (p<0.01)	+5.15%
Changement de taille du plus gros fibrome (échographie)	Aloysio, 1998	NS	NS
	Fedele, 2000	+33.6% (p<0.01)	+8.90%
	Simsek, 2002	+17.75%	+8.06%
Incidence aménorrhée	Aloysio, 1998	65.6%	75% (p<0.02)
Incidence métrorragies	Aloysio, 1998	4.7%	2.4%
	Simsek, 2002	9%	18.7%

Tableau 17 : Effets du THS versus tibolone sur le volume utérin et des fibromes

La tibolone semble donc une alternative valable au THS chez la femme postménopausée atteinte de fibromes.

ANNEXE 1 :

RECOMMANDATIONS du CNGOF
pour la
PRATIQUE CLINIQUE

PRISE EN CHARGE DES FIBROMES (1999)

INDICATIONS ET MODALITÉS DU TRAITEMENT MÉDICAL DES FIBROMES UTÉRINS

La progestérone n'a plus d'indication pour réduire le volume des fibromes.

La seule indication des traitements progestatifs dans les fibromes utérins apparaît être la prise en charge des pathologies utérines fonctionnelles endométriales associées à des fibromes (NP4).

En cas de volume jugé trop important et/ou d'anémie sévère, la prescription d'agonistes de la LHRH peut être indiquée dans un but exclusivement préopératoire (NP4)

Les traitements antiprogestérone ont une action puissante inhibant le développement des fibromes et pourraient à l'avenir présenter une perspective thérapeutique (NP4).

CONTRACEPTION, THS ET MYOMES

Il n'y a pas aujourd'hui d'argument dans la littérature pour penser que la contraception orale favorise l'apparition des myomes utérins et favorise leur croissance, que ce soit la contraception orale estro-progestative classique, la contraception orale de deuxième ou troisième génération (dosée à 20 ou 30 µg d'éthinyl-estradiol), ou la contraception progestative (microprogestatif ou macroprogestatif). Le fibrome utérin ne représente donc pas une contre-indication à la contraception orale (NP4).

Seuls les myomes sous-muqueux sont une contre-indication aux dispositifs intra-utérins (NP4).

On ne peut affirmer aujourd'hui que le traitement hormonal substitutif de la ménopause induit l'apparition des fibromes utérins

FIBROME ET GROSSESSE

Dans la grande majorité des cas, l'association fibrome/grossesse n'entraîne aucune complication, ni pour l'un ni pour l'autre.

Le seul examen recommandé pour apprécier la taille, le nombre et la localisation des fibromes au cours de la grossesse est l'échographie (NP5).

Il n'existe aucun argument solide en faveur d'une augmentation de la taille des fibromes ou d'une évolution vers la nécrobiose aseptique du fait de la grossesse (NP4).

Les complications de la grossesse dues au fibrome sont représentées essentiellement par les présentations dystociques (siège ou transverse) (NP4).

Il n'existe pas de données en faveur d'une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérin, d'hématome rétroplacentaire, de mort fœtale in utero, de menace d'accouchement prématuré ou d'accouchement prématuré, d'endométrite du post-partum ou d'accident thromboembolique. Ces données sont des arguments contre l'indication d'une myomectomie prophylactique avant une grossesse.

Il existe un consensus pour contre-indiquer en général toute myomectomie pendant une grossesse ou au cours d'une césarienne (NP5).

ANNEXE 2 :

Guidelines for the Management of Uterine Fibroids
Summary of Recommendations du « New Zealand Guidelines Group »
2002

Medical Management

Progestogens should not be recommended in the treatment of uterine fibroids as there is insufficient evidence of benefit [D].

Oral contraceptives are not effective in shrinking uterine size but may reduce menstrual blood loss with a resultant improvement in haematocrit [C].

RU486 is effective in reducing uterine fibroid size without causing a reduction in bone mineral density [D].

Danazol should not be recommended as initial treatment for fibroids as it is not as effective as gonadotrophin-releasing hormone analogues and has androgenic side effects which limit its use [D].

Gestrinone is effective in reducing uterine and fibroid size but its androgenic side effects may limit its use [A].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are not effective as a treatment for women with fibroids in reducing heavy menstrual bleeding [B].

Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogue treatment effectively reduces uterine and fibroid size but unpleasant side effects and a reduction in bone mineral density limit its sole use to 6 months [A].

GnRH analogue treatment for 3 months followed by combined 'addback' therapy (estrogen plus progestin) results in fibroid shrinkage and is an alternative for women who have contraindications to surgery or who do not wish to undergo surgery. Once therapy stops the fibroids will return to pretherapy size [B].

There is insufficient evidence to recommend progestogen-releasing intrauterine systems to reduce uterine fibroid size [C].

Hormone replacement therapy (HRT) should not be used to treat fibroids as it is not effective in reducing uterine fibroid size [A].

Women who bleed while on continuous combined HRT and who are known to have fibroids should have adjustments made to their HRT by either decreasing the estrogen dose or increasing the progesterone dose [D].

Transdermal estrogen formulations should not be given to women with fibroids [A].

Pre-Operative Management

Administration of GnRH analogues for 2 to 4 months prior to surgery for uterine fibroids is recommended for women with a large uterus (> 18 weeks size) or pre-operative anaemia [B].

ANNEXE 3 :

Directives cliniques de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC)
« La prise en charge des léiomyomes utérins »
JOGC MAI 2003

Cette directive clinique a été revue par le Comité de la pratique clinique en gynécologie et approuvée par le Comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement.

Key Words : Leiomyoma, fibroid, myomectomy, uterine artery embolization

Objectif : Ce document a pour but de servir de directive à l'exploration et à la prise en charge des léiomyomes utérins.

Options : Les domaines de la pratique clinique visés par cette directive sont : l'évaluation, les traitements médicaux, les traitements conservateurs de la myolyse, l'occlusion artérielle sélective et les traitements chirurgicaux, notamment la myomectomie et l'hystérectomie. Le rapport risques-avantages dépend des circonstances individuelles et doit être laissé au jugement de la patiente et de son médecin.

Résultats attendus : La mise en pratique de cette directive devrait optimiser le processus de prise de décision des patientes et de leur médecin quant à la poursuite de l'exploration ou du traitement des léiomyomes utérins, à la suite de la prise en considération de l'évolution de la maladie et des options de traitement, et de l'analyse des risques et avantages à prévoir.

Preuves : Après une recherche dans MEDLINE, PubMed et la base de données Cochrane, on a passé en revue les articles publiés en anglais, de 1992 à 2002, en utilisant les mots clés suivants : « *leiomyoma* », « *fibroid* », « *uterine artery embolization* », « *uterine artery occlusion* », « *uterine leiomyosarcoma* » et « *myomectomy* ». Le niveau de preuve a été défini à partir des critères décrits par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique.

Avantages, préjudices et coûts : La majorité des fibromes sont asymptomatiques et ne requièrent aucune intervention ni exploration supplémentaire. En présence de fibromes symptomatiques, l'hystérectomie offre une solution permanente. Ce n'est cependant pas la solution privilégiée pour les femmes qui souhaitent conserver leur utérus. Il faut soigneusement mettre en balance les avantages des autres traitements possibles et les risques qu'ils comportent. Une fois que le traitement de la patiente présentant des fibromes symptomatiques a été choisi correctement, il devrait en résulter une amélioration de la qualité de vie. Pour juger du coût du traitement pour le régime de soins de santé et pour la patiente présentant des fibromes, il faut tenir compte des coûts qu'entraînerait la maladie si elle demeurait non traitée ou s'il fallait offrir des traitements prolongés ou répétés.

Recommandations :

1. La prise en charge médicale des femmes présentant des fibromes utérins doit correspondre aux besoins particuliers de chaque patiente et viser à en soulager les symptômes. Les coûts et les effets secondaires de ces traitements médicaux pourraient en limiter l'usage à long terme. (III-C)
2. On peut offrir l'hystérectomie comme solution permanente aux fibromes utérins symptomatiques si la femme a été informée des solutions de rechange et des risques et si elle ne souhaite pas de grossesses à l'avenir. On a remarqué un degré élevé de satisfaction associé à cette option chez les femmes qui remplissent ces critères. (II-A)
3. La myomectomie est un choix possible pour les femmes désireuses de conserver leur utérus, mais les patientes doivent être informées de la possibilité que des interventions ultérieures soient nécessaires. (II-B)
4. Le traitement chirurgical conservateur de première intention à envisager en présence de fibromes endocavitaires symptomatiques est la myomectomie hystéroscopique. (I-B).
5. Pendant l'ablation des fibromes par hystéroscopie, il est important de surveiller attentivement l'équilibre des liquides de façon continue. (I-B)
6. Pour certaines femmes présentant des fibromes intramuraux ou sous-séreux symptomatiques et désireuses de conserver leur utérus, sans pour autant maintenir leur fécondité, la myolyse par laparoscopie peut offrir une solution de rechange à la myomectomie ou à l'hystérectomie. (II-B)
7. L'occlusion des artères utérines peut être offerte comme solution de rechange aux femmes présentant des fibromes utérins symptomatiques et désireuses de conserver leur utérus. (I-C)

8. Lorsqu'une patiente choisit l'occlusion artérielle utérine pour le traitement de fibromes, il faut l'informer des risques que comporte ce traitement et du fait que nous ne disposons pas de données longitudinales suffisantes quant à son efficacité, à son impact sur la fécondité, aux issues de grossesse et à la satisfaction des patientes. (III-C)

9. L'ablation de fibromes déformant la cavité utérine peut être indiquée chez les femmes infécondes lorsqu'aucun autre facteur n'a été identifié ou chez celles qui souhaitent recevoir un traitement de fécondation *in vitro*. (III-C)

10. La possibilité de complications dues à des fibromes durant la grossesse ne constitue pas une indication pour une myomectomie, sauf lorsque la patiente a déjà eu des complications imputables à ces fibromes lors d'une grossesse antérieure. (III-C)

11. Lorsque des fibromes sont décelés pendant la grossesse, il pourrait être nécessaire d'exercer une surveillance plus étroite du fœtus quand le placenta est implanté sur des fibromes ou à proximité de l'un d'eux. (III-C)

12. Lorsqu'une patiente présente une hémorragie aiguë attribuable à des fibromes utérins, on peut envisager un traitement conservateur au moyen d'estrogènes, d'une hystéroscopie ou d'une dilatation et d'un curetage; dans certains cas, l'hystérectomie pourrait cependant s'avérer nécessaire. (III-C)

13. L'homonothérapie substitutive pourrait entraîner la croissance de myomes après la ménopause, mais elle ne semble pas causer de symptômes cliniques. Il faut évaluer les saignements et les douleurs des femmes ménopausées présentant des fibromes de la même façon que pour les patientes qui n'en présentent pas. (II-B)

14. À l'heure actuelle, aucune preuve ne justifie la pratique d'une hystérectomie en présence de léiomyomes asymptomatiques pour la seule raison qu'ils pourraient être malins. (III-C)

(...)

PRISE EN CHARGE MÉDICALE

La prise en charge médicale des femmes présentant des fibromes utérins doit correspondre aux besoins particuliers de chaque patiente et viser à en soulager les symptômes. La prise en charge médicale du saignement utérin anormal fait l'objet d'une directive distincte.⁴ Rien ne prouve que les contraceptifs oraux à faible dose peuvent causer la croissance des fibromes bénins. Ainsi, la présence de fibromes utérins n'est pas une contre-indication à leur usage. Les agonistes de la gonadolibérine (GnRH) sont offerts sous forme de vaporisateur nasal, d'injection sous-cutanée et d'injection à libération lente.^{2,14,15} En général, on peut s'attendre à ce que les fibromes rétrécissent jusqu'à atteindre environ 50 % de leur volume initial dans les trois mois qui suivent le début du traitement.^{13,16} Le traitement aux agonistes de la GnRH devrait être limité à des intervalles de 3 à 6 mois, après quoi les fibromes recommencent à croître, généralement en l'espace de douze semaines.^{13,16} Les agonistes de la GnRH sont indiqués, avant une intervention chirurgicale, afin de faire rétrécir les fibromes et de réduire l'anémie imputable aux menstruations.¹⁶ L'acide tranexamique peut réduire la ménorragie liée aux fibromes.¹⁷ Il se peut que les progestatifs favorise la croissance des fibromes.⁷ On associe le danazol à une réduction du volume du fibrome de l'ordre de 20 à 25 %.¹⁸ Bien que la réponse à un traitement prolongé au danazol soit plutôt faible, celui-ci pourrait offrir l'avantage de réduire la ménorragie.

RECOMMANDATION

1. La prise en charge médicale des femmes présentant des fibromes utérins doit correspondre aux besoins particuliers de chaque patiente et viser à en soulager les symptômes. Les coûts et les effets secondaires de ces traitements médicaux pourraient en limiter l'usage à long terme. (III-C)

(...)

CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES

FIBROMES ET STÉRILITÉ

La question de l'effet des fibromes sur la fécondité fait l'objet de controverses. À eux seuls, les fibromes sont probablement un facteur responsable de seulement 2 à 3% des cas de stérilité. L'idée selon laquelle les fibromes causent la stérilité est probablement issue d'un certain nombre de séries de cas où l'extraction des fibromes a donné lieu à de meilleurs taux de conception. Dans les études prospectives, une analyse approfondie des publications sur les issues liées à la fécondité, à la suite d'une myomectomie abdominale, a révélé un taux combiné de grossesses de 57 %. Le taux de conception global était de 61 % lorsqu'aucun autre facteur de stérilité n'était en cause. Une méta-analyse récente de toutes les études portant sur cette question a révélé que seules les femmes dont les myomes présentaient une composante endocavitaire avaient des taux de grossesse et d'implantation inférieurs à ceux du groupe témoin et qu'une intervention chirurgicale était particulièrement indiquée chez ces patientes. Aucun essai comparatif randomisé n'a encore été publié sur la myomectomie visant à traiter la stérilité de la patiente. On a proposé diverses théories pour expliquer l'effet possible des fibromes sur la réduction de la fécondité: une contractilité utérine anormale, un dérèglement focal vasculaire de l'endomètre, une inflammation endométriale, la

sécrétion de substances vasoactives ou la création d'un milieu endométrial plus riche en androgènes. Les rapports publiés suggèrent que les fibromes sous-muqueux risquent davantage d'entraîner une fécondité réduite. On croit aussi que la présence de fibromes de plus de 5 cm ou près du col de l'utérus ou des orifices tubaires pose davantage de problèmes. Des études composées de femmes recevant un traitement de FIV ont constaté que les myomes sous-muqueux ou intramuraux, lesquels déforment la cavité utérine, entravent l'implantation et la grossesse. D'autres études ont conduit que les fibromes affectaient les taux d'implantation par FIV, même en l'absence de déformation de la cavité utérine.

RECOMMANDATION

9. L'ablation de fibromes déformant la cavité utérine peut être indiquée chez les femmes infécondes lorsqu'aucun autre facteur n'a été identifié ou chez celles qui souhaitent recevoir un traitement de fécondation *in vitro*. (III-C)

SAIGNEMENT AIGU

Il est rare qu'une femme présentant des fibromes soit victime d'une hémorragie aiguë pouvant mettre sa vie en danger. Nous ne disposons que de quelques rapports publiés en anglais sur la prise en charge d'une telle situation.^{14,15} Une fois la réanimation entamée, la manipulation hormonale habituelle, utilisée en réponse aux saignements utérins anormaux, peut s'avérer utile.^{14,86} De fortes doses d'estrogènes peuvent contribuer à la vasoconstriction et stabiliser l'endomètre.¹⁴ Une dilatation et un curetage peuvent aider à ralentir l'hémorragie.⁸⁶ Si l'on découvre qu'un fibrome sous-muqueux descend dans le col de l'utérus, son extraction réussira généralement à faire cesser l'hémorragie.⁸⁷ Il arrive, à l'occasion, qu'un fibrome sous-muqueux se mette à saigner abondamment après le début d'un traitement aux agonistes de la GnRH.^{14,15} Il est possible de procéder à la résection hystéroscopique d'un fibrome sous-muqueux endocavitaire qui saigne, mais cela peut s'avérer techniquement difficile en raison d'une visualisation insuffisante.¹⁵ Lorsque le recours à des mesures conservatrices s'avère inefficace chez une patiente, on peut pratiquer une occlusion des artères utérines, dans la mesure où l'on dispose des moyens de le faire. En dernier ressort, l'hystérectomie peut s'avérer nécessaire dans certains cas.

RECOMMANDATION

12. Lorsqu'une patiente présente une hémorragie aiguë attribuable à des fibromes utérins, on peut envisager un traitement conservateur au moyen d'estrogènes, d'une hystéroscopie ou d'une dilatation et d'un curetage; dans certains cas, l'hystérectomie pourrait cependant s'avérer nécessaire. (III-C)
(...)

FIBROMES ET MÉNOPAUSE

Après la ménopause, les fibromes rétrécissent généralement jusqu'à atteindre environ la moitié de leur taille d'origine. Une analyse des publications médicales a relevé cinq essais comparatifs randomisés examinant l'effet de l'HTS sur les fibromes chez les femmes ménopausées.⁸⁸ Cette revue a constaté que l'HTS combinée, particulièrement celle qui fait appel à des estrogènes transdermiques, pouvait stimuler la croissance des myomes. Cependant, cette croissance ne s'accompagnait pas de symptômes chez ces femmes.⁸⁸ Une étude prospective récente a confirmé ces résultats au cours des deux premières années d'utilisation de l'HTS, mais a constaté une réduction du volume des fibromes au cours de la troisième année.⁸⁹

RECOMMANDATION

13. L'hormonothérapie substitutive pourrait entraîner la croissance de myomes après la ménopause, mais elle ne semble pas causer de symptômes cliniques. Il faut évaluer les saignements et les douleurs des femmes ménopausées présentant des fibromes de la même façon que pour les patientes qui n'en présentent pas. (II-B)

ANNEXE 4 :

The UFS-QOL,
 a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata –
 James B. Spies J.B. et al, 2002, Karin Coyne & coll.
 Obstetrics & Gynecology, 2002 ; 99 : 290-300

APPENDIX A

Pt. Initials: _____

Pt. ID: _____

Date: _____

**UTERINE FIBROID SYMPTOM AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE
 QUESTIONNAIRE (UFS-QOL)**

Listed below are symptoms experienced by women who have uterine fibroids. Please consider each symptom as it relates to your uterine fibroids or menstrual cycle. Each question asks how much distress you have experienced from each symptom during the previous 3 months.

There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question by checking (✓) the most appropriate box. If a question does not apply to you, please mark "not at all" as a response.

During the previous 3 months, how distressed were you by...	Not at all	A little bit	Some-what	A great deal	A very great deal
1. Heavy bleeding during your menstrual period	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
2. Passing blood clots during your menstrual period	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
3. Fluctuation in the duration of your menstrual period compared to your previous cycle	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
4. Fluctuation in the length of your monthly cycle compared to your previous cycles	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
5. Feeling tightness or pressure in your pelvic area	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
6. Frequent urination during the daytime hours	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
7. Frequent nighttime urination	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>
8. Feeling fatigued	<input type="checkbox"/> <small>1</small>	<input type="checkbox"/> <small>2</small>	<input type="checkbox"/> <small>3</small>	<input type="checkbox"/> <small>4</small>	<input type="checkbox"/> <small>5</small>

APPENDIX B

The following questions ask about your feelings and experiences regarding the impact of uterine fibroid symptoms on your life. Please consider each question as it relates to your experiences with uterine fibroids during the previous 3 months.

There are no right or wrong answers. Please be sure to answer every question by checking (✓) the most appropriate box. If the question does not apply to you, please check “none of the time” as your option.

During the previous 3 months, how often have your symptoms related to uterine fibroids...	None of the time	A little of the time	Some of the time	Most of the time	All of the time
9. Made you feel anxious about the unpredictable onset or duration of your periods?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Made you anxious about traveling?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Interfered with your physical activities?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. Caused you to feel tired or worn out?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. Made you decrease the amount of time you spent on exercise or other physical activities?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. Made you feel as if you are not in control of your life?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. Made you concerned about soiling underclothes?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. Made you feel less productive?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. Caused you to feel drowsy or sleepy during the day?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Made you feel self-conscious of weight gain?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Made you feel that it was difficult to carry out your usual activities?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Interfered with your social activities?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Made you feel conscious about the size and appearance of your stomach?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. Made you concerned about soiling bed linen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

BIBLIOGRAPHIE :

1. Abulafia O., Kleinhaus K. & coll., Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment upon angiogenesis in uterine leiomyoma, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2001 ; 52 : 108-13
2. Aciri A., Sozen I., Expression, menstrual cycle-dependant activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor- α 1 in human myometrium and leiomyoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003 ; 188 : 76-83
3. ACOG criteria set., Gonadotropin-releasing hormone agonists for preoperative treatment of leiomyomata. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Quality Assessment, *Int J Gynaecol Obstet.*, 1996; 52:213-4.
4. Adamson G.D., Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin-releasing hormone agonists, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992 ; 166 : 746-51
5. Agarwal S.K., Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications. *J. Reprod. Med.*, 1998, 43 : 293-8
6. de Aloysio D., Altieri P. & coll., Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas : comparison between two regimens of HRT, *Maturitas*, 1998 ; 29 : 261-4
7. Amadio E. & coll., Traitement médical des fibromyomes utérins par le nomégestrol acétate, *Abstract Gynécolog.*, 1991, 69 : 1-4
8. Amant F. Huys E. & coll., Ethnic variations in uterine leiomyoma biology are not caused by differences in myometrial estrogen receptor alpha levels, *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 2003 ; 10 : 105-9
9. Amiel C., Mollard J. & coll., Le traitement des fibromes utérins, *Ann. Chir.*, 1996 ; 50 : 40-50
10. Andersen J., Factors in fibroid growth, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 12 : 225-43
11. Ang W.C., Farrell E. & coll., Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas : a literature review, *Climacteric*, 2001 ; 4 : 284-92
12. Audebert¹ A., Denis C. & coll., Utilisation de la promégestone dans le traitement des fibromyomes compliqués de ménométrorragies. Bilan d'une étude multicentrique, *Gynécologie*, 1989 ; 40(S2) : 23-6
13. Audebert² A., Progestatifs et fibromes, *Reprod. Hum. Horm.*, 1992 ; 5 : 503-11
14. Baek W., Kim D. & coll., Increased expression of cyclin G1 in leiomyoma compared with normal myometrium, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003 ; 188 : 634-39
15. Baird D.D. et al, ((2003) D.D., Dunson D.B. & coll., High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women : ultrasound evidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003 ; 188 : 100-7
16. Barbieri¹ R.L., Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive, *Gynecol. Obstet. Invest.*; 1997; 43: 276-7
17. Barbieri² R.L., 1999 R.L., 1999 R.L., Ambulatory management of uterine leiomyomata, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1999 ; 42 : 196-205
18. Benagiano G., Kivinen S.T. & coll., Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient : results of a multicenter fibroid study, *Fertil. Steril.*, 1996 ; 66 : 223-9
19. Bezard-Falgas N., Mares P., Fibromes utérins : diagnostic, évolution, traitement, *Rev. Prat (Paris)*, 1993 ; 43 : 251-7
20. Bonnar J., Sheppard B.L., Treatment of menorrhagia during menstruation : randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid, *Br. Med. J.*, 1996, 313: 579-82
21. Bozzini N., Rodrigues C.J. & coll., Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2003 ; 82 : 330-4
22. Bradham D.D., Stovall T.G. & coll., Use of GnRH agonist before hysterectomy : a cost simulation, *Obstet. Gynecol.*, 1995 ; 85 : 401-6
23. Broekmans¹ F.J., GnRH agonists and uterine leiomyomas, *Hum. Reprod.*, 1996 ; 11 : 3-25
24. Broekmans² F.J., Hompes P.G.A. & coll., Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas : standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996 ; 175 : 1208-16
25. Brosens J., Campo R & coll., Submucous and outer myometrium leiomyomas are two distinct clinical entities, *Fertil Steril.* 2003;79:1452-4
26. Bulun S.E., Simpson E.R. & coll., Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 736-43
27. Caird L.E., West C.P. & coll., Medroxyprogesterone acetate with Zoladex* for long term treatment of fibroids : effects on bone density and patient acceptability, *Hum. Reprod.*, 1997 ; 12 : 436-40

28. Campo S., Garcea N., Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues, *Hum. Reprod.*, 1999 ; 14 : 44-48
29. Carr B. R., Marshburn P.B. & coll., An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging : a prospective, randomized double blind, placebo-controlled, crossover trial, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993 ; 76 : 1217-23
30. Cermik D., Arici A. & coll., Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma, *Fertil. Steril.*, 2002 ; 78 : 979-84
31. Chavez N.F., Stewart E.A., Medical treatment of uterine fibroids, *Cin. Obstet. Gynecol.*, 2001 ; 44 : 372-84
32. Chegini N., Komberg L., Gonadotropin releasing hormone analogue therapy alters signal transduction pathways involving mitogen-activated protein and focal adhesion kinases in leiomyoma, *J. Soc. Gynecol. Invest.*, 2003 ; 10 : 21-6
33. Chiaffarino F., Parazzini F. & coll., Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 106: 857-60
34. Christin-Maitre S., Wirthner D., Fibromes utérins : classification et physiopathologie, *J. Gynéc. Obstét. Biol. Reprod.*, 1999 ; 28 : 707-14
35. CNGOF, Recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge des fibromes », *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1999 ; 28 : 699-779
36. Colarcurci N., De Franciscis P. & coll., Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma, *Maturitas*, 2000 ; 35 : 167-73
37. Coutinho E.M., Gonçalves M.T., Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone, *Fertil. Steril.*, 1989 ; 51 : 939-46
38. De Leo¹ V., Morgante A. & coll., A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas, *Drug Saf.*, 2002 ; 25 : 759-79
39. De Leo² V., Morgante G. & coll., Danazol administration after gonadotrophin-releasing hormone analogue reduces rebound of uterine myomas, *Hum. Reprod.*, 1997 ; 12 : 357-60
40. De Leo³ V., La Marca A. & coll., Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1999 ; 47 : 258-62
41. Dessolle L., Daraï E., Fibromes utérins : diagnostic, évolution, traitement, *Rev. Prat (Paris)*, 1999 ; 49 : 2161-7
42. Di Lieto A., Iannotti F. & coll., Immunohistochemical detection of insulin-like growth factor type I receptor and uterine volume changes in gonadotropin-releasing hormone analog-treated uterine leiomyomas, *Am. J. Gynecol. Obstet.*, 2003 ; 188 : 702-6
43. Donnez J., Vivancos B.H. & coll., A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fluvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy, *Fertil. Steril.*, 2003 ; 79 : 1380-9
44. Doridot V., This P. & coll., Croissance explosive de myome utérin et risque carcinologique ovarien sous tamoxifène chez une patiente non ménopausée porteuse d'une mutation BRCA1-BRCA2, *J. Gynéc. Obstet. Biol. Reprod.*, 2002 ; 31 : 677-80
45. Dubuisson J.B., Chapron C., Fibromes utérins : diagnostic, évolution, traitement, *Rev. Prat (Paris)*, 1996 : 46 ; 107-12
46. Eisinger S.H., Meldrum S. & coll., Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata, *Obstet. Gynecol.*, 2003 ; 101 : 243-50
47. Eldar-Geva T., Healy D.L., Other medical management of uterine fibroids, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 12 : 269-88
48. Englund K. et al. (1998) K., Blanck A. & coll., Sex steroids receptors in human myometrium and fibroids : changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83 : 4092-96
49. Farquhar C., Brown P.M. & coll., Cost effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2002 ; 109 : 1273-80
50. Fedele L., Bianchi S. & coll., A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in post menopausal women with uterine myomas, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2000 ; 88 : 91-4
51. Felderbaum¹ R., Ludwig M. & coll., Clinical application of GnRH-antagonists, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2000 ; 166 : 9-14
52. Felderbaum² R.E., Germer U. & coll., Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing-hormone antagonist Cetrorelix, *Hum. Reprod.*, 1998 ; 13 : 1660-68

53. Felderbaum³ R.E., Ludwig M ; & coll., Traitement médical des fibromes utérins avec un antagoniste de la LHRH : Cetrorelix, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1999 ; 27 : 701-9
54. Fernandez H., Gervaise A. & coll, Fibromes utérins, *Encycl. Méd. Chir. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie*, 570-A-10, 2002, 11p
55. Floridon C., Lund N. & coll., Alternative treatment for symptomatic fibroids, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2001 ; 13 : 491-5
56. Friedman¹ A.J., Barbieri R.L. & coll., A randomized, double-blind trial of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri, *Fertil. Steril.*, 1988 ; 49 : 404-9
57. Friedman² A.J., Daly M. & coll., A prospective, randomized, trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin « add-back » regimens for women with leiomyomata uteri, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993 ; 76 : 1439-45
58. Gerris J., Degueldre M. & coll., The place of Zoladex[®] in deferred surgery for uterine fibroids, *Horm. Res.*, 1996 ; 45 : 279-84
59. Göçmen A., Kara I.H. & coll., The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri, *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2002 ; 29 : 222-4
60. Golan A., GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids, *Hum. Reprod.*, 1996 ; 11(S3) : 33-41
61. Gonzalez-Barcena D., Banuelos-Alvarez R. & coll., Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing-hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix, *Hum. Reprod.*, 1997 ; 12 : 2028-35
62. Grabo T.N., Stewart Fahs P. & coll., Uterine myomas : treatment options, *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 1999 ; 28 : 23-31
63. Gregoriou O., Vitoratos N. & coll., Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas, *Maturitas*, 1997 ; 27 : 187-91
64. Gregoriou² O., Vitoratos N. & coll., Long term effects of tibolone on postmenopausal women with uterine myomas, *Maturitas*, 2001 ; 40 : 95-9
65. Grigorieva V., Chen-Mok M. & coll., Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas, *Fertil. Steril.*, 2003 ; 79 : 1194-8
66. Haney A.F., Clinical decision making regarding leiomyomata : what we need in the next millenium, *Environ. Health Perspect.*, 2000 ; 108(S5) : 835-39
67. Heinemann K., Thiel C. & coll., Benign gynecological tumors : estimated incidence results of the german cohort study on women's health, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2003 ; 107 : 78-80
68. Hodges¹ L.C., Hunter D.S. & coll., An in vivo/in vitro model to assess endocrine disrupting activity of xenoestrogens in uterine leiomyoma, *Ann. N.Y.Acad.Sci.*, 2001 ; 948 : 100-111
69. Hodges² LC, Houston KD, Transdominant suppression of estrogen receptor signaling by progesterone receptor ligands in uterine leiomyoma cells, *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Oct 31;196(1-2):11-20
70. Hsieh Y.Y., Chang C.C. & coll., Estrogen receptor thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism is associated with susceptibility to leiomyoma, *Fertil. Steril.*, 2003 ; 79 : 96-9
71. Hunter D.S., Hodges L.C. & coll., Influence of exogenous estrogen receptor ligands on uterine leiomyoma : evidence from an in vitro /in vivo animal model for uterine fibroids, *Environ. Health Perspect.*, 2000 ; 108(S5) : 829-34
72. Insler V., Lunenfeld B, Ovulation induction in the era of recombinant gonadotropins and GnRH analogues. *Isr. J. Med. Sci.*, 1996, 32 ; 2 : 79-89
73. Ishihara H., Kitawaki J. & coll., Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas, *Fertil. Steril.*, 2003 ; 79(S1) : 735-42
74. Ito F., Kawamura N. & coll., Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment, *Fertil. Steril.*, 2001 ; 75 : 125-30
75. Jamin¹ C., Traitement des fibromes utérins : les progestatifs et les traitements hormonaux substitutifs post-ménopausiques, *Rev. Fr. Gynécol. Obstét.*, 1996 ; 91 : 437-40
76. Jamin² C., Prise en charge des fibromes utérins : contraception, THS et myomes, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1999 ; 28 : 768-71
77. Jasonni V.M., D'Anna R. & coll., Randomised double-blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intra-operative blood loss of different length of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy, *Acat Obstet. Gynecol. Scand.*, 2001 ; 80 : 956-8
78. Jourdain O., Descamps P. & coll., Treatment of fibromas, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 1996 ; 66 : 99-107

79. Kettel L.M., Murphy A.A. & coll., Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotrophin-releasing hormone antagonist, *Fertil. Steril.*, 1993 ; 60 : 642-5
80. Kjerulff K.H. et al., (2003) K.H., Langenberg P. & coll., Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis, *J. Reprod. Med.*, 1996 ; 41 : 483-90
81. Kobayashi T, Sugiura J., The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid, *J Jpn Obstet Gynecol Soc.*, 1966; 13: 158-67
82. Kriplani A., Agarwal N. & coll., Prolapsed leiomyoma with severe haemorrhage after analogue therapy, *J Obstet Gynaecol.*, 2002;22:449-51
83. Lakhani KP, Marsh MS, Uterine artery blood flow parameters in women with dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids: the effects of tranexamic acid, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 11: 283-5
84. Lee B.S., Margolin S.B. & coll., Pirfenidone : a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998 ; 83 : 219-23
85. Lefebvre G, Vilos G & coll., The management of uterine leiomyomas, *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 May;25(5):396-418
86. Leonhardt SA, Edwards DP, Mechanism of action of progesterone antagonists, *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227:969-80
87. Lethaby A., Vollenhoven B. & coll., Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy : a systematic review, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2002 ; 109 : 1097-1108
88. Li S., Mc Lachlan J.A., Estrogen-associated genes in uterine leiomyoma, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001 ; 948 : 112-20
89. Lindsay P.C., Shaw R.W. & coll., the effect of add-back treatment with tibolone (Livial*) on patients treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin (Decaptyl), *Fertil. Steril.*, 1996 ; 65 : 342-8
90. Lumbiganon P., Rugsao S. & coll., Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas : a multicenter case-control study, *Br.J.Obstet.Gynecol.*, 1995 ; 103 : 909-14
91. Lumsden M.A., Wallace E.M., Clinical presentation of uterine fibroids, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 12 : 177-95
92. Mahajan D.K., London S.N., Mifepristone (RU 486) : a review, *Fertil. Steril.*, 1997 ; 68 : 967-76
93. Marshall¹ L.M., Spiegelman D. & coll., Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race, *Obstet. Gynecol.*, 1997 ; 90 : 967-73
94. Marshall² L.M., Spiegelman D. & coll., A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata, *Fertil. Steril.*, 1998 ; 70 : 432-9
95. Maruo T., Matsuo H. & coll., Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis, *Steroids*, 2000 ; 65 : 585-92
96. Mercurio F., De Simone R. & coll., The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia, *Contraception*, 2003 ; 67 : 277-80
97. Millar R.P., Zhu YF & coll., Progress towards the development of non-peptide orally-active gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists : therapeutic implications, *Br. Med. Bull.*, 2000, 56 : 761-72
98. Minaguchi H., Kobayashi T. & coll., A double-blind study of nafarelin acetate (RS-94991) nasal spray versus buserelin acetate for uterine myomas (Phase III), *J. Clin. Ther. Med.*, 1997 ; 13 : 1493-1532
99. Moghissi K.S., A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women ; *Medscape Women's Health*, 2000, 5 :
100. Morales A.J., Kettel L.M. & coll., Mifepristone : dinical application in general gynecology, *Clin. Obstet.Gynecol.*, 1996 ; 39 : 451-60
101. Murkherjee T., Barad D. & coll., A randomised, placebo-controlled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996 ; 175 : 105-9
102. Murphy¹ A.A., Kettel L.M. & coll., Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486, *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1993 ; 76 : 513-17
103. Murphy² A.A., Morales A.J. & coll., Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU 486 : dose-response effect, *Fertil.Steril.*, 1995 ; 64 : 187-90
104. Myers E.R., Barber M.D. & coll., Management of uterine leiomyomata : what do we really know ?, *Obstet. Gynecol.*, 2002 ; 100 : 8-17

105. Nakayama H, Yano T. & coll., Estriol add-back therapy in the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomata, *Gynecol. Endocrinol.*, 1999 ; 13 : 382-9
106. Nowak R.A., Fibroids : pathophysiology and current medical treatment, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1999 ; 13 : 223-38
107. Nowak² R.A., Identification of new therapies for leiomyomas : what in vitro studies can tell us ?, *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2001 ; 44 : 327-44
108. Olive¹ D.L., New approaches to the management of fibroids, *Obstet Gynecol Clin North Am.*, 2000 ; 27 : 669-75
109. Olive² D.L., Review of the evidence for treatment of leiomyomata, *Environ. Health Perspect.*, 2000 ; 108(S5) : 841-43
110. Ortman O, Diedrich K, Pituitary and extra-pituitary actions of gonadotrophin-releasing hormone and its analogues. *Hum. Reprod.*, 1999, 14(S1) : 194-206
111. Palomba¹ S., Affinito P ; & coll., A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata, *Fertil. Steril.*, 1998 ; 70 : 111-8
112. Palomba² S., Affinito P ; & coll., Long-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas : effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass, and lipid profiles, *Fertil. Steril.*, 1999 ; 72 : 889-95
113. Palomba³ S., Pellicano M ; & coll., Effectiveness of short-term administration of tibolone plus gonadotropin-releasing hormone analogue on the surgical outcome of laparoscopic myomectomy, *Fertil. Steril.*, 2001 ; 75 : 429-33
114. Palomba⁴ S., Morelli M ; & coll., Short-term administration of tibolone plus GnRH analogue before laparoscopic myomectomy, *J. Am. Gynecol. Laparosc.*, 2002 ; 9 : 170-4
115. Palomba⁵ S., Orio F. & coll., Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas : effects on bone metabolism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002 ; 87 : 4476-81
116. Palomba⁶ S., Orio F. & coll., Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas : a pilot study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002 ; 87 : 3603-08
117. Palomba⁷ S., Sammartino A ; & coll., Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women, *Fertil. Steril.*, 2001 ; 76 : 38-43
118. Palomba⁸ S., Sena T. & coll., Transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women with uterine leiomyomas, *Obstet. Gynecol.*, 2001 ; 98 : 1053-8
119. Palomba⁹ S., Sena T. & coll., Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in premenopausal women, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2002 ; 102 : 199-201
120. Parazzini F., Vercellini P. & coll., Efficacy of preoperative medical treatment in facilitating hysteroscopic endometrial resection, myomectomy and metroplasty : literature review, *Hum. Reprod.*, 1998 ; 13 : 2592-97
121. Pickersgill A., GnRH agonists and add-back therapy : is there a perfect combination ?, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 105 : 475-85
122. Polatti F., Viazzo F. & coll., Uterine myoma in postmenopause : a comparison between two therapeutic schedules of HRT, *Matuitas*, 2000 ; 37 : 27-32
123. Poulhes M.J., Traitement des fibromes utérins par les progestatifs, *Bordeaux Médical*, 1978 ; 11 : 1317-22
124. Quéreux C., Graesslin O. & coll., Fibromes, ménopause et THS : le point de vue médical, *Reprod. Hum. Hom.*, 2002 ; 15 : 293-8
125. Rein M.S., Advances in uterine leiomyoma research : the progesterone hypothesis, *Environ. Health Perspect.*, 2000 ; 108(S5) : 791-3
126. Rein² M.S., Friedman A.J. & coll., Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate, *Fertil. Steril.*, 1990 ; 53 : 1018-23
127. Rintala S., Kujansuu E. & coll., GnRH analogues and uterine leiomyomas ; effects of hormone replacement therapy on cell proliferation, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1999 ; 48 : 276-9
128. Robboy S.J., Bentley R.C. & coll., Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors, *Environ. Health Perspect.*, 2000 ; 108(S5) : 779-84
129. Römer T., Benefit of GnRH analogue pretreatment for hysteroscopic surgery in patients with bleeding disorders, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1998 ; 45(S1) : 12-21
130. Ron-El R., Raziel A. & coll., Induction of ovulation after GnRH antagonists, *Hum. Reprod. Update*, 2000, 6 : 318-21
131. Ross R.K., Pie M.C. & coll., Risk factors for uterine fibroids : reduced risk associated with oral contraceptives, *Br. Med.J.*, 1986, 293: 359-62
132. Rozenbaum¹ H., Traitement médical des fibromes utérins par les progestatifs de synthèse du groupe nor-prégnane, *Gynécologie*, 1989 ; 40 : 175-9

133. Rozenbaum² H., Traitement médical des fibromes utérins par un progestatif de synthèse du groupe norprégnane, *Contracept. Fert. Séx.*, 1989 ; 17 : 153-56
134. Sadan O., Ginath S. & coll., The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata-a pilot study, *Eur.J.Obstet.Gynecol.*, 2001 ; 96 : 183-6
135. Schally A.V., LHRH analogues :I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol. Endocrinol.*, 1999, 13 : 401-9
136. Sener A.B., Seçkin N.C. & coll., The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women, *Fertil. Steril.*, 1996 ; 65 : 354-7
137. Sfoggia D., Truc J.B. & coll., Traitement des fibromes utérins : la chirurgie est encore la thérapeutique de choix, *Rev. Prat. Méd. Gén.*, 1991 ; 5 : 2649-53
138. Shaw R.W., Gonadotrophin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids, *Baillière's Clin. Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 12 : 245-68
139. Shozu¹ M., Sumitani H. & coll., Overexpression of aromatase P450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter I.4 of the aromatase P450 gene (CYP19), *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 : 2540-48
140. Shozu² M., Sumitani H. & coll., Inhibition of *in situ* expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprolin acetate, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 : 5405-11
141. Shozu³ M., Murakami K. & coll., Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor, *Fertil. Steril.*, 2003 ; 79 : 628-31
142. Simsek T., Karakus C. & coll., Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period : tibolone versus transdermal hormonal replacement system, *Maturitas*, 2002 ; 42 : 243-6
143. Sitruk-Ware R., Progestins and cardiovascular risk markers, *Steroids*, 2000; 65: 651-8.
144. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada., Directives cliniques de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) : « La prise en charge des léiomyomes utérins ». *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(5):407-18.
145. Spies J.B. et al, 2002 J.B., Coyne K. & coll., The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata, *Obstet. Gynecol.*, 2002 ; 99 : 290-300
146. Spitz I.M., Chwalisz K., Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health, *Steroids*, 2000 ; 65 : 807-15
147. Stewart¹ E.A., Nowak R.A., New concepts in the treatment of uterine leiomyomas, *Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 92 : 624-27
148. Stewart² E.A., (2001) E.A. et al, 2001 E., Uterine fibroids, *Lancet*, 2001 ; 357 : 293-8
149. Stewart³ A., Rhoades A.R. & coll., Leuprolide acetate-treated leiomyomas retain their relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acid, *J. Soc. Gynecol. Invest.*, 1998 ; 5 : 44-7
150. Stewart⁴ A., Cummins C. & coll., The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia : a systemic review, *Br.J.Obstet.Gynecol.*, 2001 ; 108 : 74-86
151. Sumitani H., Shozu M. & coll., In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promote cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism, *Endocrinol.*, 2000 ; 141 : 3852-61
152. Takahashi K., Kawamura N. & coll., Association of the shrinkage of uterine leiomyoma treated with GnRH agonist and deletion of long arm of chromosome 7, *Int. J. Oncol.*, 2001 ; 18 : 1259-63
153. Takeuchi H., Kobori H. & coll., A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas and endometriosis, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2000 ; 26 : 325-31
154. Thomas E.J., Add-back therapy for long-term use in dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1996 ; 103 : 18-21
155. Vercellini¹ P., Crosignani P.G. & coll., Treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist before hysterectomy for leiomyomas : results of a multicentre, randomised controlled trial, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 105 : 1148-54
156. Vercellini² P., Trespidi L. & coll., Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial, *Fertil Steril*. 2003 Jun;79(6):1390-5
157. Verspyck E., Marpeau L., Lucas C., Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas : a multicentre randomised trial, *Eur. J. Obstet. Gynecol.*, 2000 ; 89 : 7-13

158. Viville B., Chamock-Jones S ; & coll ., Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium, *Hum. Reprod.*, 1997 ; 12 : 815-22
159. Wahab M., Thompson J. & coll., The effect of submucous fibroids on the dose-dependent modulation of uterine bleeding by trimegestone in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2000 ; 107 : 329-34
160. Walker C.L., Burroughs K.D. & coll., Predinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma, *J.Soc.Gynecol.Investig.*, 2000 ; 7 : 249-56
161. Wamsteker K., Emanuel MH & coll., Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension, *Obstet. Gynecol.*, 1993; 82: 736-40
162. West C.P., Lumsden M.A. & coll., Potential role for medroxyprogesterone acetate as an adjunct to goserelin (Zoladex) in the medical management of uterine fibroids, *Hum. Reprod.*, 1992 ; 7 : 328-32
163. Wildemeersch D., Schacht E., The effect on menstrual loss in women with uterine fibroids of a novel « frameless » intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system : a pilot study, *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 2002 ; 102 : 74-9
164. Wu X., Blanck A. & coll., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2001 ; 80 : 497-504
165. Wu² X., Wang H. & coll., Expression of progesterone receptors A and B and insulin-like growth factor-I in human myometrium and fibroids after treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue, *Fertil. Steril.*, 2002 ; 78 : 985-93
166. Yamamoto T., Takamori K. & coll., Effect of aminoglutethimide on androstenedione aromatase activity in human uterine leiomyoma, *Horm. Metab. Res.*, 1985 ; 17 : 548-9
167. Ylöstalo P., Granberg S. & coll., Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women, *Maturitas*, 1996 ; 23 : 313-17
168. Zullo F., Pellicano M. & coll., A prospective randomised study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy : efficacy and ultrasonographic predictors, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 178 : 108-12
169. Zullo² F., Pellicano M. & coll., Ultrasonographic prediction of the efficacy of GnRH agonist therapy before laparoscopic myomectomy, *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 1998 ; 5 : 361-6