



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DU FIBROME UTÉRIN

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIE GENERALE | 5 |
| GENERALITES..... | 9 |
| FIBROME ASYMPTOMATIQUE MESURANT MOINS DE 10 CM | 9 |
| FIBROME SOUS MUQUEUX SYMPTOMATIQUE..... | 9 |
| FIBROME INTERSTITIEL ET/OU SOUS-SEREUX SYMPTOMATIQUE..... | 9 |
| TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU FIBROME UTERIN EN DEHORS DE LA PERIODE | |
| PREOPERATOIRE..... | 9 |
| Les progestatifs..... | 9 |
| Les anti-fibrinolytiques..... | 10 |
| Les anti-inflammatoires non stéroïdiens..... | 10 |
| TRAITEMENT MEDICAMENTEUX PRE-OPERATOIRE DES FIBROMES..... | 10 |
| Les agonistes de la GnRH..... | 10 |
| Autres traitements préopératoires..... | 10 |
| TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU SAIGNEMENT AIGÛ DU FIBROME UTERIN..... | 10 |
| SITUATIONS CLINIQUES PARTICULIERES | 10 |
| Fibrome et contraception | 10 |
| Fibrome et traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)..... | 11 |
| Fibrome et stérilet..... | 11 |
| Traitement de la nécrobiose du fibrome | 11 |
| Fibrome et infertilité..... | 11 |
| Fibrome volumineux (>10 cm) asymptomatique..... | 11 |
| Fibrome et grossesse | 11 |

GROUPE DE TRAVAIL

Président : Professeur Hervé FERNANDEZ, chirurgien des hôpitaux, gynécologue-obstétricien, CLAMART
Chargée de projet : Docteur Catherine AZOULAY, gynécologue, endocrinologue, CRETEIL
Coordinateur : Docteur Guy ROSTOKER Afssaps

Docteur Katty ARDAENS gynécologue médical-endocrinologue, LILLE
Professeur Patrick CHEVALLIER médecin généraliste enseignant MAULE
Docteur Ludovic CRAVELLO gynécologue-obstétricien, MARSEILLE
Professeur Sophie CHRISTIN-MAITRE endocrinologue PARIS
Professeur Dominique DALLAY gynécologue-obstétricien, BORDEAUX
Docteur Catherine DENIS, Afssaps
Docteur Françoise FOULON, Afssaps
Docteur Hervé MANGIN, médecin généraliste, NOISY LE GRAND
Docteur Ljiljana MILOSEVIC-KAPET ANOVIC, Afssaps
Docteur Charles NAHMANOVICI gynécologue médical NICE
Docteur Pierre PANEL gynécologue-obstétricien, VERSAILLES
Docteur Béatrice POROKHOV, Afssaps
Docteur Catherine RONGIERES gynécologue-obstétricien, SCHILTIGHEIM
Docteur Gabrielle VALERSTEINAS gynécologue obstétricien, PARIS

GROUPE DE LECTURE

Docteur Jean-Louis ACQUAVIVA médecin généraliste, LE CANNET des MAURES
Docteur Alain AUDEBERT chirurgien gynécologique BORDEAUX
Docteur Pierre AZUAR gynécologue-obstétricien, GRASSE
Professeur JJ BALDAUF gynécologue-obstétricien, STRASBOURG
Docteur Didier BEGUIN médecin généraliste, LE MEE SUR SEINE
Docteur André BENBASSA gynécologue-obstétricien, GRENOBLE
Professeur Léon BOUBLI gynécologue-obstétricien, MARSEILLE
Docteur Gérard BOUTET gynécologue médical, LA ROCHELLE
Docteur Henri CLAVE gynécologue-obstétricien, NICE
Docteur Jean-Louis DEMAUX médecin généraliste, BORDEAUX
Docteur François DUMEL médecin généraliste, AUDINCOURT
Docteur Mourad FADLI gynécologue-obstétricien, APT
Docteur Olivier GARBIN gynécologue-obstétricien, SCHILTIGHEIM
Professeur Anne GOMPEL, gynécologue médical, endocrinologue, PARIS
Docteur Pierre KLOTZ médecin généraliste, ALTKIRCH
Docteur Marie-Chantal LANDEAU gynécologue-obstétricien, PARIS
Docteur Jean-Louis LEMASSON médecin généraliste, CASTILLON LA BATAILLE
Docteur Brigitte LETOMBE gynécologue médical, LILLE
Professeur Guillaume MAGNIN gynécologue obstétricien, POITIERS
Docteur Michel MARTIN médecin généraliste, MONTGERON
Docteur Jean-Marc MAYENGA gynécologue obstétricien, SEVRES
Docteur Bruno MEYRAND médecin généraliste, SAINT-GALMIER
Docteur Gilles MENU médecin généraliste, NOUZONVILLE
Docteur Emile OLAYA médecin généraliste, ANNONAY
Docteur Henri PARTOUCHE médecin généraliste, SAINT OUEN
Docteur Thierry PIROLA médecin généraliste, GRENOBLE
Docteur Jérôme PITRAS médecin généraliste, PARIS
Docteur Pascale SIMON gynécologue médicale-endocrinologue, BAGNEUX
Docteur René THIBON médecin généraliste, NIMES
Docteur Jean VRIGNEAUX neurologue, GUERET

COMITE DE VALIDATION

Président : Professeur Charles CAULIN, Professeur de thérapeutique, PARIS
Vice-Président Professeur Jean-François BERGMANN, Professeur de thérapeutique, PARIS

Professeur Pierre AMBROSI Professeur de thérapeutique, MARSEILLE
Docteur Pierre ATLAN médecin généraliste PARIS
Professeur Bernard BANNWARTH Pharmacologue, Rhumatologue, BORDEAUX
Professeur Gilles BOUVENOT Président de la Commission de la Transparence
Docteur Bruno CAMELLI médecin généraliste, PARIS
Docteur Jacques CARON Président de la Commission nationale de pharmacovigilance
Docteur Anne CASTOT, Afssaps
Docteur Michel CUCHERAT pharmacologue, LYON
Docteur Bertrand DIQUET pharmacologue, ANGERS
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps
Docteur François GUEYFFIER cardiologue, LYON
Docteur Thomas HANSLIK médecin interniste, BOULOGNE BILLANCOURT
Professeur Pascale JOLLINET Président de la Commission du contrôle de la publicité
Docteur Gérard LE ROUX médecin généraliste, EPINAY SOUS SENART
Docteur Michel LIEVRE pharmacologue, LYON
Docteur François MEYER, Afssaps
Professeur Michel PETIT psychiatre, SOTTEVILLE LES ROUEN
Professeur Olivier REVEILLAUD médecin généraliste, BIEVRES
Professeur Christian RICHE pharmacologue, BREST
Docteur Guy ROSTOKER, Afssaps
Docteur François TREMOLIERES, Infectiologue, Interniste, MANTES LA JOLIE
Professeur Jean-Hugues TROUVIN, Afssaps
Professeur Daniel VITTECOQ Président de la Commission d'AMM
Docteur Olivier WONG médecin généraliste, PARIS

CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIE GENERALE**Cadre réglementaire**

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) la mission d'établir les références médicales et les recommandations de bonne pratique concernant le médicament. Elle stipule également que les références et recommandations de bonne pratique existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte et à la demande de la CNAMTS que l'Afssaps propose des recommandations sur " le traitement médicamenteux des fibromes utérins "

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Méthodologie générale

Ces recommandations résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence et les données de pharmacovigilance et de pharmacodépendance. Les sociétés savantes ont été consultées (*Société Française de Gynécologie, Collège des Gynécologues médicaux, Collège national des Gynécologues-obstétriciens*, pour proposer des représentants susceptibles de participer au groupe de travail et au groupe de lecture.

Le groupe de travail constitué par l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (gynécologie, obstétrique, endocrinologie, médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire ou hospitalier ou libéral) et d'origine géographique divers et des représentants de l'Afssaps. Le groupe de travail comprenait un président (Monsieur le Professeur Hervé FERNANDEZ) qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, un chargé de projet (Madame le Docteur Catherine AZOULAY) qui, en collaboration directe avec le président, a analysé la littérature et rédigé le document. Le travail a été coordonné par le Docteur Guy ROSTOKER, de l'Afssaps.

La recherche bibliographique a été réalisée par l'interrogation des banques de données *Medline, Pascal, Healthstar, Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise de 1996 à 2003.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Celle-ci a consisté en une analyse systématique des sommaires de revues générales (*Lancet, JAMA, New England Journal of Medicine, British Medical Journal, Annals of Internal Medicine*) et de revues spécialisées définies par le président du groupe (*Gynecol.Obstet.Investig, J.Reprod.Med, Am J.Obstet. Gynaecol, Europ. J. Obstet Gynaecol, Laparosc, Revue du praticien de médecine générale, Revue du praticien de gynécologie-obstétrique, Clin Endocrinol, Br J. Obstet. Gynaecol J.Gynaecol. Obstet. Biol.Reprod, Clin Endocrinol. Metab., Health Percept., J. Obstet. Gynaecol.Neonatal Nurs, Fertil Sex., Fertil Steril, Obstet Gynaecol Matuities, Steroids, Endocrinal Human Reprod., Gynécologie...*).

De plus, ces références bibliographiques citées dans les articles déjà identifiés ont fait l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

Au total, 203 références ont été sélectionnées et analysées. Parmi elles, 169 références ont été utilisées pour l'élaboration du texte.

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES : les recommandations pour la pratique clinique – base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations – 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Pour ce faire, des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le groupe de lecture

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la validité scientifique des propositions, la qualité méthodologique du contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le Comité de Validation

Le texte a ensuite été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations de bonnes pratiques sur les produits de santé à l'Afssaps le 16 mars 2004 puis transmis à la Commission de la transparence pour avis.

Tableau : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations : janvier 2000)

| Niveau de preuve scientifique des études | | Force des recommandations (Grade) |
|--|--|--|
| Niveau I | <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées | <p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p> |
| Niveau II | <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte | <p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p> |
| Niveau III Niveau IV | <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) | <p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p> |

Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort (Accord professionnel).

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 Nucleique
- ARN : Acide Ribo Nudéique
- 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 Résonnance 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
leuproli de
levonorgestrel
lynestrenol
medroxyprogesterone 17-acetate
mifepristone
nafarelin
norethindrone
norpregnenes
progestational hormones, synthetic
promegestone
raloxifene
tamoxifene
tibolone
trimegestone
triptorelin

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 ce, 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 d'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 inexplicables 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 peropératoires (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 fériprive, 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 PARTICULIERES

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.

LOCALISATION DES FIBROMES UTERINS

