



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ACTUALISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES MYOMES

Place des traitements médicaux : indication, durée, efficacité, chez la femme porteuse de fibromes utérins symptomatiques en période d'activité génitale

Role of medical treatment for symptomatic leiomyoma management in premenopausal women

M. Koskas^{a,*}, N. Chabbert-buffet^b, S. Douvier^c, C. Huchon^d,
E. Paganelli^e, J. Derrien^f

^a Servie de gynécologie obstétrique, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^b Servie de gynécologie obstétrique, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^c Service de gynécologie obstétrique, CHU Dijon, 1, boulevard Jeanne-d'Arc, 21079 Dijon, France

^d Service de gynécologie obstétrique, 10, rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France

^e 46, rue de la Victoire, 37000 Tours, France

^f Collège de gynécologie Rhône-Alpes, 46, cours Président-Franklin-Roosevelt, 69006 Lyon, France

Disponible sur Internet le 8 novembre 2011

MOTS CLÉS

Fibrome ;
Saignement ;
Douleurs pelviennes ;
Traitement médical

Résumé Les ménométrorragies sont le symptôme le plus fréquemment associé aux fibromes. Ceux-ci peuvent également être une source de gêne pelvienne, voire de douleurs à type de dysménorrhée et à l'extrême de phénomènes de compression mécanique urinaire ou digestive. Ces recommandations visent à établir un état des lieux du traitement médicamenteux des fibromes. Si aucun traitement n'est susceptible de les faire disparaître, différentes molécules permettent d'en réduire les symptômes. À l'exception de l'acide méfénamique, tous les traitements évoqués dans ce texte sont soit des composés induisant une anovulation soit des composés contre-indiqués au cours de la grossesse, d'où la place très limitée du traitement médical dans la prise en charge de l'infertilité en relation avec un fibrome. L'acide tranéxamique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou une forte dose d'œstrogène peuvent être indiqués dans les épisodes hémorragiques aigus. Concernant les progestatifs, le lynestrénol permet une réduction modeste de volume des fibromes et une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : martin.koskas@bch.aphp.fr (M. Koskas).

augmentation modérée du taux d'hémoglobine avant chirurgie. Les progestatifs oraux pré-gnanes et nor-prégnanes peuvent permettre une amélioration du profil de saignement à court-moyen terme. L'utilisation des agonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) peut permettre une réduction des saignements accompagnée d'une restauration d'un taux d'hémoglobine proche de la normale en préopératoire. L'adjonction de tibolone aux agonistes de la GnRH semble intéressante puisque l'amélioration du profil de saignement paraît conservée alors que les effets secondaires classiquement rencontrés avec la GnRH semblent réduits. Le bénéfice du stérilet à la progestérone sur les symptômes liés aux fibromes est établi concernant la réduction des saignements et la restauration des taux d'hémoglobine. La mifépristone permet une réduction de la taille des fibromes ainsi qu'une amélioration des symptômes qui y sont associés. Les modifications endométriales (hyperplasie sans atypie) décrites après trois mois de traitement sont en cours d'évaluation. Les autres modulateurs du récepteur à la progestérone (SPRM) évalués chez la femme permettent une amélioration des symptômes liés aux fibromes. Le danazol pourrait être efficace à court terme pour la réduction des symptômes liés aux fibromes utérins. Le tamoxifène et le raloxifène présentent un bénéfice global faible. L'utilisation de l'aminoglutéthimide et du fadrozole est trop peu documentée pour conclure. Toutefois, le létrozole est aussi efficace que les agonistes pour la réduction du volume des fibromes et moins pourvoyeur de bouffées de chaleur. L'anastrozole permet une réduction du volume des fibromes, des douleurs et des saignements. En l'absence de donnée clinique, il n'existe aucun argument pour traiter la pathologie myomateuse par fulvestrant, pifénidone ou interféron.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Leiomyomata;
Bleeding;
Pelvic pain;
Medical treatment

Summary The most frequent symptom with leiomyoma is menometrorrhagia. However, it can be responsible of pelvic pain, dysmenorrhea or urinary and digestive compression when it is particularly voluminous. These recommendations were made in order to review medical management of fibroids. If no therapy is able to have them disappear, various drugs may reduce their related symptoms. Tranexamic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs and high dose of oestrogen may be useful in the management of acute hemorrhagic disorders. Progestin, such as lynestrenol induces small reduction in leiomyoma volume and moderate increase in hemoglobin level before surgery. Pregnane and nor-pregnane may improve menstrual bleeding in short or mild delays. The use of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) agonists can reduce menstrual bleeding with hemoglobin recovery. Add-back therapy using tibolone seems interesting since secondary effects encountered with GnRH agonists may be reduced. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is proven to reduce increased menstrual bleeding and restore hemoglobin level. Aminoglutethimide and fadrozole have been underevaluated to conclude when letrozole seems as efficient as GnRH agonists to reduce leiomyoma volume and provide less hot flushes. Anastrozol is associated with reduction in leiomyomata volume, pain and menstrual bleeding. Mifepristone reduces the size of uterine leiomyomata, improves symptomatology, but could be associated with development of endometrial hyperplasia. SPRM evaluated in females have shown to improve leiomyoma related symptomatology. Danazol could be useful to reduce leiomyoma related symptoms in short terms. Tamoxifen and raloxifen show modest overall benefit. Because of insufficient data concerning fulvestrant, pifrenidone or interferon, their prescription cannot be recommended in patients with leiomyomata.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les ménométrorragies sont le symptôme le plus fréquemment associé aux fibromes [1] avec pour principale conséquence une anémie par carence martiale. Une hyperménorrhée est observée dans 35 à 47% des cas chez les patientes porteuses de fibromes [2–6]. En particulier, lorsqu'il est sous-muqueux, le fibrome peut entraîner une atrophie ou une érosion de l'endomètre, responsable de ménorragies [7].

Le fibrome peut également être une source de gêne pelvienne, voire de douleurs à type de dysménorrhée. À l'extrême, quand ils sont à développement sous-séreux et particulièrement volumineux ou qu'ils entraînent une

augmentation importante du volume utérin, des phénomènes de compression mécanique peuvent être à l'origine de symptômes urinaires ou digestifs.

Les fibromes peuvent aussi être associés à des troubles de la fertilité, mais leur imputation reste difficile à établir.

La douleur aiguë correspond en général à une nécrobiose aseptique du fibrome ou plus rarement à la rare torsion d'un fibrome pédiculé.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux susceptible de faire disparaître les fibromes utérins. Les seuls traitements visent la réduction des signes fonctionnels ou à rendre accessible le fibrome à une technique chirurgicale, par exemple la résection hystéroscopique d'un fibrome sous-muqueux. Le traitement médical

suppose une surveillance attentive afin de ne pas négliger une augmentation de volume, évocatrice lorsqu'elle est rapide d'un léiomyosarcome, diagnostic différentiel rare, mais grave.

Il n'existe aucune indication à recourir à une thérapeutique médicamenteuse en cas de fibrome asymptomatique. En effet, bien qu'un large éventail thérapeutique s'offre au médecin, il ne faut pas traiter sans un objectif précis dans la mesure où beaucoup de fibromes diagnostiqués resteront définitivement asymptomatiques [8].

Le plan de ce travail a volontairement dissocié les molécules utilisées en pratique « courante » (avec ou sans AMM) des molécules rarement employées.

À la fin de chaque paragraphe consacré à une classe thérapeutique, une brève synthèse concernant l'efficacité de la classe thérapeutique sur les symptômes hémorragiques, douloureux et sur la fertilité est apportée.

Bases physiopathologiques du traitement médical : rôle des stéroïdes sexuels

Rôle des estrogènes

D'après Englund et al., le nombre de récepteurs à l'estradiol est plus élevé dans le tissu fibromateux que dans le myomètre sain, en particulier en phase folliculaire [9].

Amant et al. [10] ont comparé la présence de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone dans le myomètre chez des femmes caucasiennes et afro-américaines atteintes de fibrome. Aucune différence significative entre les deux groupes pour ces facteurs n'a été mise en évidence. La discordance ethnique reste, à ce jour, inexpliquée.

L'incidence élevée des fibromes pose la question de la responsabilité éventuelle des xéno-estrogènes dans leur pathogénie. Les xénoestrogènes sont présents dans l'environnement et comportent des molécules naturelles dérivées des plantes, les phytoestrogènes et certaines substances telles que les pesticides organochlorés et des agents pharmacologiques appelés *selective estrogen receptor modulators* (SERM). Hunter et al. [11] ont mis en évidence que le diéthylstilbestrol, les phytoestrogènes et les pesticides organochlorés peuvent mimer les effets de l'estradiol sur les cellules myométriales du rat, induisant une prolifération cellulaire. Des taux élevés de pesticides organochlorés ayant été mis en évidence dans les fibromes humains, un lien entre l'exposition aux pesticides organochlorés et le développement ultérieur de fibromes apparaît possible.

Rôle de la progestérone

Dans un article suggérant le rôle de la progestérone dans le développement des fibromes, Rein et al. reprennent les arguments sous-tendant cette théorie. Ainsi, il apparaît que le nombre de récepteurs à la progestérone est plus élevé dans le tissu fibromateux par rapport au myomètre sain [9,12]. De même, l'index mitotique des fibromes est plus élevé en phase lutéale qu'en phase folliculaire ou pendant les règles [13].

Rôle des facteurs de croissance

Les effets des facteurs de croissance sur les cellules musculaires lisses semblent médiés par les estrogènes. Plusieurs familles de facteurs de croissance ont été étudiées dans le fibrome utérin.

Epidermal growth factor (EGF) [14]

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) [15–17]

Plusieurs travaux ont montré que les concentrations d'ARN messager de FGFb sont plus élevées dans les fibromes par rapport au myomètre sain. Par ailleurs, le FGFb stimule la croissance des cellules musculaires lisses en culture. Ces phénomènes pourraient jouer un rôle dans les ménorragies et la croissance du fibrome.

Transforming growth factor (TGF)

Son impact sur la prolifération des cellules musculaires lisses dépend de sa concentration, du type et de la différenciation de la cellule cible. Ainsi, Arici et al. ont mis en évidence une stimulation de la prolifération des cellules fibromateuses par le TGF1, mais seulement à faible concentration [18].

Rôle des cyclines

Baek et al. ont montré qu'il existe une surexpression de la cycline G1 au sein des fibromes par rapport au myomètre sain [19]. Ils ont également mis en évidence la présence de cyclines aberrantes A, E et CDK2 dans le fibrome. De même, une perte de l'expression de la cycline G1 induirait une apoptose cellulaire au sein des fibromes [20].

Molécules d'utilisation courante

Acide tranéxamique

AMM dans les ménorragies et métrorragies par dysfonctionnement hormonal, secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses, ou dégénératives de l'utérus.

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 frénatrice sur l'activation du système complément.

Dès 1966, Kobayachi et al. publient des résultats prometteurs dans le saignement chez huit femmes atteintes de fibrome utérin [21].

Trente ans après, Bonnar et Sheppard [22] ont publié une étude randomisée, contrôlée incluant 76 femmes souffrant de saignement d'origine fonctionnelle, traitées les

cinq premiers jours du cycle pendant trois cycles et randomisées entre éthamsylate 500 mg toutes les six heures ($n=27$), acide méfénamique 500 mg toutes les huit heures ($n=23$), et acide tranéxamique, 1 g toutes les six heures ($n=26$). La perte sanguine était mesurée par la méthode de l'hématine alcaline sur les trois cycles précédant le traitement, et les trois cycles traités. L'éthamsylate était sans effet, alors que l'acide méfénamique a réduit les pertes sanguines de 20 % et l'acide tranéxamique de 54 %.

Lakhani et al. ont évalué l'acide tranéxamique chez 12 femmes atteintes d'au moins un fibrome de plus de 2 cm dans une étude prospective longitudinale [23]. Aucune réduction de la perte sanguine n'a été observée chez ces patientes après deux mois de traitement à la dose de 1 g trois fois par jour. À l'échographie pelvienne par voie endovaginale, ni l'index de pulsatilité ni l'index de résistance des artères utérines n'étaient modifiés.

En 2007, Ip et al. [24] ont évalué l'impact de l'acide tranéxamique sur la nécrobiose de fibrome chez 490 patientes dont 147 traitées par acide tranéxamique et ont mis en évidence une augmentation des lésions d'infarcissement et de thrombose au sein des myomes.

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.

L'acide tranéxamique peut être indiqué dans les épisodes hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les ménorragies liés aux fibromes utérins.

Molécule non évaluée dans les autres symptômes liés aux fibromes.

Progestatifs

En 1961, Mixson et Hammond [25] rapportaient l'évolution de 16 femmes atteintes de fibromes, traitées par noréthynodrel. Quinze de ces 16 femmes ont vu une augmentation de la taille de leur utérus, suivie d'une diminution du volume de l'utérus dans tous les cas 12 semaines après l'arrêt du progestatif.

L'acétate de médroxyprogestérone

Pour le Depo-Provera, AMM comme contraceptif. Pour le gestoral, AMM dans les troubles liés à une insuffisance lutéale, en particulier ménopause en complément d'un traitement estrogénique.

Non commercialisé actuellement.

Dans une étude cas-témoin publiée en 1995, Lumbiganon et al. ont évalué l'effet de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez 910 femmes atteintes de fibromes et 2709 témoins [26]. La probabilité de développer un fibrome chez les patientes ayant utilisé le MPA comme méthode contraceptive était définie par un *odds ratio* à 0,42 (0,34–0,53). Cet effet « protecteur » apparaissait dès la première année de prise, était corrélé à la durée de prise et persistait plus de dix ans après la dernière prise, quelle que soit la durée de prise.

En 2004, Johnson et al. ont publié une étude pilote comparant un groupe témoin ($n=46$) à 42 patientes traitées par MPA [27]. Malgré des ménorragies plus sévères dans le

groupe traité, l'augmentation du taux d'hémoglobine était plus importante dans le groupe traité par MPA (+1,4 g/dL versus +0,6 g/dL, $p=0,04$).

Dans une étude descriptive incluant 20 patientes souffrant de ménorragies liées au fibrome et traitées par MPA (150 mg/mois) pendant six mois, 30 % devinrent aménorrhéiques, 70 % décrivent une amélioration des saignements et 15 % eurent une augmentation du taux d'hémoglobine [28]. Les tailles moyennes de l'utérus et des fibromes furent réduites de 48 % et 33 %, respectivement.

L'utilisation large du MPA n'est pas dans les pratiques françaises, principalement du fait de ses effets indésirables métaboliques [29].

Le lynestrérol

Non commercialisé actuellement.

AMM dans les hémorragies fonctionnelles et ménorragies accompagnant les fibromes.

Le lynestrérol (Orgamétril®) est un progestatif de synthèse de type norstéroïde, ayant AMM dans « les hémorragies fonctionnelles et ménorragies accompagnant les fibromes » à la dose de deux comprimés par jour du 16^e au 25^e jour du cycle. Verspyck et al. ont mené en 2000 une étude multicentrique en préopératoire sur 56 femmes randomisées entre leuproréline 3,75 mg, une fois par mois ($n=3$) et lynestrérol 10 mg par jour ($n=23$) du cinquième au 25^e jour du cycle pendant quatre mois [30]. L'amélioration clinique a été satisfaisante dans les deux groupes, mais la réduction de volume du fibrome a été significativement ($p=0,02$) inférieure dans le groupe lynestrérol ($7,3 \pm 5\%$) par rapport au groupe leuproréline ($26,5 \pm 4,5\%$), de même que la baisse de l'hématocrite ($p=0,02$).

Le lynestrérol permet une réduction modeste de volume des fibromes et une augmentation modérée du taux d'hémoglobine avant chirurgie (NP2).

La promégestone

AMM : Surgestone® : troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale : irrégularité menstruelle due à des troubles de l'ovulation ; dysménorrhée ; syndrome prémenstruel ; mastodynie ; hémorragies fonctionnelles et ménorragies des fibromes.

Il n'existe aucune étude référencée dans la littérature internationale ayant évalué l'impact de la promégestone sur la pathologie myomateuse chez les femmes cyclées. L'action de la promégestone pourrait être médiée par l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses induite par l'estradiol [31].

Dans un essai ouvert publié en 1989 [32] incluant 90 femmes en péri-ménopause et traitées par promégestone (Surgestone® 0,5 mg par jour) en deuxième partie de cycle, on a observé une diminution des ménorragies de 41 % à 18 mois et les métrorragies étaient améliorées dans 83 % des cas. 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 et al. [33] ont mené une étude multicentrique chez 76 femmes en péri-ménopause atteintes de fibromes interstitiels symptomatiques, mesurant moins de 6 cm et traitées par promégestone de j11 à j25. Au total, 83 % des

patientes ont observé une diminution des ménorragies, 75 % une diminution des métrorragies, 75 % une diminution du syndrome prémenstruel. 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 % de diminution, 44 % de stabilisation ; $p = 0,96$).

L'acétate de noméggestrol

AMM : Lutényl® 5 mg : chez la femme avant la ménopause : les troubles menstruels liés à une sécrétion progestéronique insuffisante ou absente, notamment :

- les anomalies de la durée du cycle (oligoménorrhée, polyménorrhée, spanioménorrhée, aménorrhée) ;
- les hémorragies génitales fonctionnelles (métrorragies, ménorragies, incluant celles liées aux fibromes) ;
- les manifestations fonctionnelles précédant ou accompagnant les règles (dysménorrhée essentielle, syndrome prémenstruel, mastodynie cyclique).

Rozenbaum a étudié chez 45 femmes l'effet de l'acétate de noméggestrol (Lutényl® 5 mg par jour) en deuxième partie de cycle dans l'étude citée dans le paragraphe précédent [34]. La symptomatologie fonctionnelle a été améliorée une fois sur deux. Le bénéfice obtenu par un traitement progestatif précédent était persistant chez dix femmes. Pour les patientes évaluées échographiquement, chez 13 patientes une régression de plus de 1 cm du fibrome était observée, chez neuf patientes le fibrome était stable et dans un cas, une augmentation de la taille a été observée.

Amadio [35] a réalisé une étude ouverte chez 18 femmes traitées pendant neuf mois par acétate de noméggestrol (5 mg par jour) du 14^e au 25^e jour du cycle. Quatre femmes ont interrompu l'étude (une perdue de vue, deux sans résultat, une aggravation avec décision d'hystérectomie). Au neuvième mois, six abandons de traitement sont survenus pour persistance de la symptomatologie initiale. La symptomatologie fonctionnelle était améliorée ou stable dans respectivement 53 et 35 % des cas, le volume utérin diminué ou stable dans respectivement 28 et 57 % des cas, le volume des fibromes diminué ou stable dans respectivement 38 et 46 % des cas.

Malgré l'absence de légitimité fondée sur la preuve scientifique, les progestatifs oraux prégnanes et non-prégnanes demeurent largement utilisés en France dans le traitement des ménométrorragies liées aux fibromes. La prescription d'un traitement progestatif dans les fibromes utérins peut permettre une amélioration du profil de saignement à court-moyen terme (NP4). Toutefois, l'impact sur le volume des fibromes demeure incertain.

Estrogènes

À notre connaissance, il n'existe aucune étude publiée sur l'utilisation d'estrogènes dans la prise en charge des myomes. Toutefois, une forte dose d'estrogène peut être utilisée à titre hémostatique en cas de saignement aigu (patch d'estradiol à 100 µg ou 4 mg d'estradiol micronisé par voie orale).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

La méta-analyse de Lethaby (*Cochrane*) a retenu 17 études randomisées [36]. Il en ressort une plus grande efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par rapport au placebo mais une moindre efficacité que l'acide tranéxamique, le danazol ou le stérilet pour réduire les ménorragies.

Le traitement par danazol entraîne un raccourcissement plus important des saignements sans nuire à l'acceptabilité du traitement. Il n'existait pas de différence significative entre les AINS et les autres traitements évalués (progestatifs oraux, éthamsylate, progestasert, pilule estroprogestative), mais la plupart des études manquaient de puissance. Il n'existait pas de différence significative entre les différents AINS (naproxène et acide méfénamique) pour la réduction des ménorragies.

Inducteurs d'hypoestrogénie

Agonistes de la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)

AMM : leuproréline et triptoréline : traitement préopératoire des fibromes utérins, associés à une anémie (Hg inférieur à 8 g/dL), 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 trois mois.

L'administration des agonistes de la GnRH induit un effet agoniste prolongé sur le récepteur hypophysaire de la GnRH, avec une libération initiale de gonadotrophines, appelé effet « flare up », suivie d'une inhibition prolongée de la sécrétion de la Follicle Stimulating Hormone (FSH) et de la Luteinizing Hormone (LH). Cette inhibition résulte d'une désensibilisation de la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH [37]. Sur le plan clinique, elle induit une aménorrhée, des symptômes du climatère, ce qui en limite la tolérance, et enfin à long terme un risque de déminéralisation osseuse.

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'agoniste de la GnRH pour le traitement de fibrome a été décrite au début des années 1980. Deux agonistes de la GnRH sont actuellement autorisés en France dans le traitement des fibromes : la leuproréline et la triptoréline.

Plusieurs travaux publiés à la fin des années 1980 [38] avaient permis de conclure que les agonistes de la GnRH sur six mois permettent une réduction de taille de 50 % de l'utérus et des fibromes.

Les études récentes ont plutôt utilisé des formulations retard (LP) qui libèrent l'agoniste pendant plusieurs semaines à partir de polymères biodégradables. Parmi les divers critères analysés, la variation du taux d'hémoglobine était étudiée.

Dans la méta-analyse de Lethaby et al. [36] évaluant le bénéfice des agonistes en préopératoire pour la restauration du taux d'hémoglobine, neuf études randomisées ont été retenues. Si toutes ne montrent pas une augmentation significative du taux d'hémoglobine contre placebo ou abstention, la méta-analyse montre une majoration du taux

Tableau 1 D'après la méta-analyse de Lethaby et al. [36] évaluant le bénéfice des agonistes en préopératoire pour la restauration du taux d'hémoglobine.

Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy : a systematic review.

Auteurs	Agonistes de la GnRH		Contrôle		Différence
	n	Moyenne (DS)	n	Moyenne (DS)	
<i>Agonistes de la GnRH versus abstention</i>					
Audebert, 1994	31	12,6 (1,4)	34	11,8 (1,4)	0,84 (0,16, 1,52)
Balasz, 1995	23	12,1 (7,2)	27	12,1 (5,7)	0,0 (-3,64, 3,64)
Bustos Lopez, 1995	13	14,5 (0,9)	15	13,4 (1,8)	1,10 (0,07, 2,13)
Golan, 1993	29	12,1 (7,7)	24	10,9 (3,9)	1,20 (-2,01, 4,41)
Nikolov, 1997	17	11,7 (1,1)	17	9,1 (0,9)	2,60(1,92, 3,28)
Stovall, 1994	25	12,1 (1,1)	25	11,2 (2)	0,95 (0,06, 1,84)
Sous-total	138		142		1,47(1,08, 1,85)
<i>Agonistes de la GnRH versus placebo</i>					
Friedman, 1989	9	12,2 (1,2)	9	11,5 (0,9)	0,70 (0,28, 1,68)
Lumsden, 1994	35	13,6 (1,2)	34	12,7 (1,5)	0,90 (0,26, 1,54)
Shaw, 1996	89	13,2 (1,2)	85	12,6 (1,3)	0,60 (0,23, 0,97)
Sous-total	133		128		0,68 (0,37, 0,98)
Total	271		270		0,98 (0,74, 1,22)

d'hémoglobine à l'issue du traitement par agonistes de la GnRH (Tableau 1).

L'utilisation des agonistes de la GnRH permet une réduction des saignements accompagnée d'une restauration d'un taux d'hémoglobine proche de la normale en préopératoire (NP1). La durée de trois mois paraît suffisante (NP1). Toutefois, en raison des effets secondaires, leur prescription ne peut être que ponctuelle.

Stérilet au lévonorgestrel (Mirena)

AMM : ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

Le dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel (LNG) 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 [39].

Wildemeersch et al. [40] ont évalué l'effet d'un DIU au lévonorgestrel 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. Treize 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 un an de traitement. Chez deux patientes présentant des anomalies intracavitaires (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.

Mercorio et al. [41] ont traité pendant 12 mois 19 patientes atteintes de ménorragies liées à des fibromes

par la pose d'un DIU au LNG (20 µg par jour). Les critères d'exclusion comportaient les anomalies intracavitaires, 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 un an était de 69%. Le profil des saignements était cependant défavorable avec une persistance des ménorragies chez 14 des patientes, alors qu'une était aménorrhéique et quatre en hypoménorrhée. Toutes les patientes traitées présentaient des métrorragies « significatives » et l'hémoglobine moyenne était passée en un 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 et al. [42] ont 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 supérieur ou égal à 2,5 cm ou plusieurs fibromes dont un au moins supérieur ou égal à 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 ($p < 0,0001$).

Le bénéfice du stérilet au lévonorgestrel sur les symptômes liés aux fibromes (hors localisation sous-muqueuse) est établi concernant la réduction des saignements et la restauration des taux d'hémoglobine (Tableau 2) (NP1).

La réduction du volume des fibromes reste à confirmer, les données issues de la littérature sont contradictoires à ce sujet.

L'identification des facteurs de risque d'échec du DIU au lévonorgestrel a fait l'objet d'une étude [43] portant sur 44 patientes hystérectomisées après l'échec d'un traitement par Mirena posé pour ménorragies. L'analyse

Tableau 2 Impact du stérilet à la progestérone sur les symptômes hémorragiques liés aux fibromes. *Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with bleeding due to leiomyomas.*

Auteurs	n	Hg	Volume fibrome	Volume utérus	Score saignement	Nbre protections/j	Durée règles
Grigorieva et al., 2003	69	12,6 – > 13,6	30 – > 19	–	–	–	–
Gunes et al., 2008	21	11,2 – > 13,4	NR	1072 – > 758	NR	6,9 – > 1,3	10,3 – > 3,7
Magalhaes et al., 2007	27	NR	13 – > 8	157 – > 93	NR	NR	NR
Mercorio et al., 2003	19	10,9 – > 9,9	NR	NR	310 – > 96	NR	NR
Soysal et al., 2005	32	10,3 – > 12,9	NR	NR	392 – > 37	NR	NR
Rosa et Silva et al., 2005	10	–	–	–	–	–	–
Jindabanjerd et al., 2006	–	–	20 – > 12	–	89 – > 3	–	–
Murat Naki et al., 2010	46	11,3 – > 12,9	309 – > 383	1590 – > 1587	530 – > 77	NR	NR

NR : non renseigné

histologique de la pièce d'hystérectomie montrait que la majorité des utérus retirés présentaient un fibrome sous-muqueux.

Pour cette raison, le DIU au lévonorgestrel ne devrait pas être posé en présence d'un fibrome sous-muqueux, comme tout stérilet (NP4).

Agonistes de la GnRH plus *add-back therapy*

L'*add-back therapy* se définit comme l'association au traitement par l'analogue de la GnRH, d'un ou plusieurs stéroïdes sexuels (estrogènes, progestatifs, ou associations), qui limitent les effets secondaires.

Association estroprogestative

Contrairement à l'endométriose, la littérature est pauvre en articles concernant le traitement du fibrome par agonistes de la GnRH où l'*add-back therapy* contient des estrogènes.

Rintala et al. ont comparé les modifications histologiques observées sous nafaréline ($n=7$), nafaréline plus estradiol plus noréthistérone ($n=6$) et agonistes de la GnRH seuls ($n=14$) mais n'ont rapporté ni l'évolution du taux d'hémoglobine ni l'évolution des profils des saignements [44]. Seule la variation du volume des fibromes était rapportée. Une réduction de plus de 30% du volume des fibromes était observée chez trois patientes dans le groupe nafaréline seule (3/7), chez aucune patiente dans le groupe nafaréline plus estradiol plus noréthistérone (0/6) et chez 13 patientes dans le groupe agonistes seuls (13/14).

Dans une étude prospective randomisée, Nakayama et al. ont rapporté l'évolution de 12 patientes porteuses de myome et initialement traitées par agonistes de la GnRH seuls ($n=6$) ou auxquels étaient associés 4 mg d'estriol par jour pendant quatre mois, deux mois après l'injection d'agonistes ($n=6$) [45]. Après deux mois, la réduction du volume des fibromes était similaire dans les deux groupes (environ 50 à 60%), mais elle se poursuivait dans le groupe agonistes de la GnRH seuls (avec une réduction totale de 30%) et restait identique dans le groupe dans lequel de l'estriol était ajouté à deux mois. Après six mois, les niveaux des marqueurs métaboliques (deoxy pyridinoline, ostéocalcine et phosphatase alcaline spécifique de l'os) augmentèrent significativement dans le groupe sans estriol, alors qu'aucune différence significative n'était observée dans le groupe *add-back therapy*. La densité minérale osseuse lombaire (L2-L4), était diminuée de 7,5% à la fin du traitement dans le groupe sans estriol et inchangée dans le groupe *add-back therapy*.

L'*add-back therapy* utilisant l'estriol entraîne une réduction moindre du volume des fibromes par rapport aux agonistes seuls. La perte osseuse à six mois apparaît limitée par l'adjonction d'estriol (NP2).

Tibolone

AMM : correction des symptômes liés à la ménopause : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvovaginale, dyspareunie, incontinence urinaire), troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie).

La tibolone (Livial®), dont les métabolites ont des propriétés estrogéniques, androgéniques et progestatives est

Tableau 3 *Add-back therapy*, association agonistes de la GnRH et tibolone. Études prospectives randomisées. *Efficacy of tibolone as "add-back therapy" in conjunction with a gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of uterine fibroids.*

Auteurs	Agonistes de la GnRH + tibolone			Agonistes de la GnRH seuls		
	n	Δ taux d'Hg	Δ volume fibrome	n	Δ taux d'Hg	Δ volume fibrome
Palomba et al., 2008 Traitement : 6 mois	55	NR	≈40 %	55	NR	≈ -40 %
Di Lieto et al., 2005 Traitement : 4 mois	22	+2,9	-408 cm ^{3a}	23	+3,2	-408 cm ^{3a}
Göçmen et al., 2002	10	NR	-64 %	10	NR	-60 %
Palomba et al., 2001 Traitement : 2 mois	22	+1,4	-49 cm ³	22	+1,6	-54 cm ³

NR : non rapporté.

^a Volume utérin.

classiquement prescrite dans la correction des symptômes liés à la ménopause. Ses propriétés cliniques suggèrent son efficacité en *add-back therapy* des agonistes de la GnRH dans le traitement du fibrome. Göçmen et al. [46], Palomba et al. [47,48] et Di Lieto et al. [49] ont étudié ce composé dans trois études prospectives contre placebo, associé aux agonistes de la GnRH (Tableau 3).

Concernant la correction de l'anémie, la réduction du volume des fibromes et les symptômes liés aux fibromes (douleurs, saignements), les études randomisées ne mettent pas en évidence de réduction de bénéfice des agonistes quand ils sont associés à la tibolone.

Concernant les effets secondaires des agonistes, à l'inverse, l'adjonction de la tibolone paraît limiter les désagrèments rencontrés avec l'utilisation d'agonistes seuls. Ainsi, dans l'étude de Palomba et al. [49], l'index de Kupperman était significativement plus faible chez les patientes recevant la tibolone en plus des agonistes par rapport au groupe traité par agonistes seuls. De même, les scores de cognition étaient significativement diminués chez les patientes ayant reçu les agonistes seuls alors qu'ils étaient restés similaires lorsque la tibolone était associée. Enfin, l'humeur et la qualité de vie, améliorées dans les deux groupes de patientes, l'étaient de manière significativement plus importante quand la tibolone était associée.

L'adjonction de tibolone aux agonistes de la GnRH n'altère pas l'amélioration des symptômes liés au fibrome

et permet une réduction du volume des fibromes identique (NP1). Il apparaît que les effets secondaires classiquement rencontrés avec les agonistes de la GnRH sont limités par l'adjonction de tibolone (NP1).

Acétate de médroxyprogestérone

Dans une étude randomisée (leuproréline avec ou sans MPA), Friedman et al. montrent un effet inhibiteur de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) sur la réduction de volume fibromateux obtenue avec la leuproréline [50]. Toutefois, l'anémie était corrigée dans les deux groupes. Depuis, deux auteurs ont réévalué cet effet de façon randomisée (Tableau 4).

Dans l'étude de West et al., la réduction du volume du fibrome est moins significative mais une amélioration des symptômes était retrouvée dans les deux groupes [51].

Dans l'étude de Caird et al. [52], une réduction d'environ 50 % du volume utérin était observée dans les deux groupes mais le volume redevenait similaire à ce qu'il était deux années après l'inclusion. Au cours du traitement, 14 patientes (six dans le groupe placebo, huit dans le groupe MPA) développèrent une aménorrhée ou de minimes *spotting*. Les huit autres patientes décrivaient toute une amélioration de leur profil de saignement. Les bouffées de chaleur étaient plus sévères dans le groupe traité par placebo entre cinq et huit mois après le début du traitement.

Tableau 4 Effet de l'adjonction de MPA (*medroxyprogesterone acetate*) sur le traitement des fibromes par agoniste de la GnRH.

GnRH agonists and steroid add-back therapy for uterine myoma.

Auteurs	Agonistes de la GnRH + MPA			Agonistes de la GnRH seuls		
	n	Δ taux d'Hg	Δ volume fibrome	n	Δ taux d'Hg	Δ volume fibrome
West et al., 1992 Durée : 6 mois MPA minimum 3 mois	10	-	-18 %	10	-	-39 %
Caird et al., 1997 Durée : 12 mois	12	NR	NR	12	NR	NR

NR : non rapporté.

Dans cette étude, aucune différence significative dans les variations de la densité osseuse n'a été mise en évidence entre les deux groupes (environ 5% un an après le début du traitement).

Raloxifène

AMM : traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

C'est une spécialité pharmaceutique synthétique non stéroïdienne dérivée du benzothiophène et appartenant à la classe des SERM. Il exerce des effets de type estrogénique sur le métabolisme, le système nerveux central, le squelette et le système cardiovasculaire, alors qu'il n'a qu'un faible effet anti-estrogénique sur le sein et l'utérus. La méta-analyse de Wu et al. a retenu trois études randomisées totalisant 215 patientes pour l'évaluation des SERM seuls ou en association [53].

Parmi ces trois études, une seule a comparé l'intérêt de l'adjonction d'un SERM (raloxifène) à un agoniste de la GnRH (leuprolide) [54]. Celle-ci décrivait une diminution des saignements utérins identique au cours du temps quel que soit le protocole utilisé. Trois sur 48 (6,3%) et quatre sur 49 (8,3%) des patientes saignaient (*spotting*) après six mois de traitement, avec et sans raloxifène respectivement. La sensation de pesanteur pelvienne, de douleur pelvienne, la fréquence des mictions et la constipation étaient significativement réduites dans les deux groupes par rapport au début du traitement. Concernant le volume des fibromes, celui-ci diminuait dans les deux groupes mais la réduction était plus marquée en cas d'association agonistes de la GnRH et raloxifène.

Concernant les effets secondaires, l'adjonction de raloxifène ne modifiait pas l'apparition des bouffées de chaleur avec un pic de fréquence de six par jour au bout de six mois.

L'adjonction de raloxifène n'altère pas les bénéfices liés au traitement par agonistes mais ne prévient pas non plus l'apparition des bouffées de chaleur (NP2).

Antagonistes de la GnRH

AMM : traitement de la stérilité.

En parallèle avec le développement des agonistes de la GnRH, d'autres analogues ont 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 [55].

Il y a une dizaine d'années, plusieurs études ont rapporté une réduction rapide de la taille des fibromes après traitement par cétrorélix (un mois après) [56,57].

Plus récemment, une étude prospective randomisée a comparé l'administration de cétrorélix avec trois posologies différentes à un placebo [58]. À quatre semaines, les ménorragies étaient significativement réduites dans les groupes cétrorélix par rapport au groupe placebo. Concernant le taux d'hémoglobine, si la différence n'était pas significative, les taux d'hémoglobine étaient plus élevés dans les groupes ayant reçu le cétrorélix aux doses 4×5 mg et 4×10 mg par rapport aux groupes placebo et 2×10 mg (données non montrées). Il n'existait pas de variation significative du volume des fibromes quelle que soit la posologie de cétrorélix par rapport au groupe placebo. Seule une réduction

du volume utérin était observée à j29 avec les posologies 2×10 mg/7j et 4×10 mg/7j. Concernant les symptômes liés aux fibromes (ménorragie/dysménorrhée, *spotting*, pesanteur et douleur pelvienne), ménorragie/dysménorrhée et douleurs pelviennes étaient améliorées lorsque le cétrorélix était associé par rapport au placebo.

Les antagonistes de la GnRH à certaines doses permettent une réduction du volume utérin sans réduction du volume des fibromes à j28. Malgré une régression des ménorragie/dysménorrhée, ils ne permettent pas d'amélioration du taux d'hémoglobine à j28 (NP2).

Autres stratégies médicamenteuses

Danazol, gestrinone

Danazol

AMM : endométriose œdème angioneurotique héréditaire.

La revue de la *Cochrane* datant de 2009 concernant l'utilisation du danazol en cas de pathologie myomateuse n'a retrouvé aucune étude randomisée contre placebo ou une autre molécule [59]. Toutefois, cinq études permettent d'apprécier l'efficacité du danazol.

Deux études rapportent une régression du volume des fibromes sous danazol, respectivement deux et trois mois après le début du traitement [60,61]. La troisième étude, qui a comparé la réponse au danazol par rapport à la mifépristone, ne rapporte pas de différence significative entre les deux thérapeutiques pour l'amélioration des symptômes liés aux fibromes (profil de saignement, douleurs pelviennes). Concernant la taille des fibromes, bien que le danazol ait été plus efficace pour la réduction de taille des fibromes à trois mois, il n'existait plus de différence significative entre les deux groupes à six mois [62]. Dans la quatrième étude, le danazol était moins efficace que la buserelin (analogue de la GnRH) pour la réduction de taille des fibromes [63]. La cinquième étude comparait danazol et gestrinone pour la préparation endométriale avant hystérocopie opératoire en vue d'une résection de polype, fibrome ou de cloison utérine. Mais seulement neuf patientes avec myome sous-muqueux de moins de 3 cm étaient incluses. Cette étude rapportait que la gestrinone était préférable au danazol pour la préparation endométriale sans faire d'analyse en sous-groupe pour les patientes porteuses de myome sous-muqueux [64].

Les cinq études rapportèrent des effets secondaires avec le danazol. Nausée, prise de poids, furent les plus fréquemment rencontrés. D'autres tels que l'acné, bouffées de chaleur ou cytolysse hépatique furent aussi rapportés.

Le danazol pourrait être efficace à court terme (moins de trois mois) pour la réduction des symptômes liés aux fibromes utérins, mais aucune étude n'a évalué leur efficacité à long terme (plus de six mois). Le danazol semble moins efficace que les agonistes de la GnRH et pourvoyeur de plus d'effets secondaires (NP2). L'utilisation de danazol dans la pathologie myomateuse se heurte aux effets secondaires rencontrés et à une durée d'efficacité brève.

Gestrinone

Non commercialisé.

La Marca et al. [65] rapportent l'utilisation de gestrione pendant six mois chez 16 patientes non ménopausées souffrant de douleurs pelviennes et de ménorragies. Dans leur expérience, elle entraîne une réduction significative du volume des fibromes et de la perfusion utérine à six mois. À l'issue du traitement, 69% des patientes étaient en aménorrhée et les autres présentaient des *spotting* ou des métrorragies. Au total, 62% des patientes souffraient d'effets secondaires, les plus fréquents étaient l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme. Le gain de poids moyen au cours de l'étude était de 0,8 kg.

Le gestrione permet une amélioration du profil de saignement mais s'accompagne d'effets secondaires fréquents (NP4).

Anti-estrogènes ou *selective estrogen receptor modulators* : tamoxifène, raloxifène

C'est le raloxifène qui a surtout fait l'objet d'études dans la pathologie myomateuse. C'est une molécule synthétique non stéroïdienne dérivée du benzothiophène et appartenant à la classe des SERM. Il exerce des effets de type estrogéniques sur les lipides, le système nerveux central, le squelette et le système cardiovasculaire, 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.

Tamoxifène en périménopause

AMM : traitement du cancer du sein.

Le tamoxifène est un anti-estrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs. Mais il possède un effet estrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os (diminution de la perte osseuse postménopausique) et sur les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol).

Dans une étude randomisée, Sadan et al. [66] ont testé l'effet du tamoxifène à la dose de 20 mg par jour pendant six mois chez dix femmes de 38 à 49 ans (âge moyen = 43,6 ans) atteintes de fibromes symptomatiques (douleurs pelviennes et ménométrorragies) versus un groupe de dix 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 de façon significative. Les patientes traitées ont rapporté une baisse d'environ 50% ($p=0,0001$) des saignements mais les taux d'hémoglobine sont restés inchangés dans les deux groupes de traitement. Sept patientes dans le groupe tamoxifène et un dans le groupe placebo ont développé des kystes ovariens.

Doridot et al. ont récemment décrit un cas de croissance explosive de myome utérin sous tamoxifène chez une patiente non ménopausée ayant une mutation BRCA1-BRCA2 [67].

Le tamoxifène permet une réduction des douleurs et saignements liés aux fibromes, mais sans modification du taux d'hémoglobine (NP2). Le bénéfice global apparaît faible chez les patientes non ménopausées, avec une survenue importante d'effets indésirables.

Raloxifène en périménopause

AMM : traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Dans la méta-analyse de Wu et al., deux études utilisant le tamoxifène seul ont été retenues. Celle de Palomba et al. [68] a consisté en une étude clinique randomisée, en simple insu, contre placebo analysant l'effet du raloxifène en périménopause sur les fibromes. Quarante-vingt-dix femmes atteintes de fibromes asymptomatiques ont été randomisées entre un traitement par raloxifène à la dose de 60 mg par jour, raloxifène à la dose de 180 mg par jour, ou placebo pendant six mois. Aucun changement significatif n'a été observé entre les trois 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 récepteur de l'estrogène intrafibromateux défavorable à l'effet du raloxifène. Un effet de type « *clomifène-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.

L'étude de Jirecek et al. [69] a inclus 25 patientes porteuses d'utérus fibromateux et asymptomatiques. Les patientes étaient randomisées entre traitement par raloxifène à la dose de 180 mg par jour trois mois et abstention. En raison des critères d'inclusion de cette étude (patientes asymptomatiques), seules la variation de taille des fibromes et la tolérance du raloxifène ont pu être étudiées. À trois mois, chez les patientes traitées par raloxifène le volume des fibromes était réduit de 9,1% contre une majoration de 13,1% dans le groupe non traité.

Le raloxifène ne présente aucune utilité thérapeutique en périménopause dans les fibromes (NP2).

Fulvestrant en périménopause

AMM : traitement du cancer du sein.

Le fulvestrant (Faslodex®) est le premier anti-estrogène pur, c'est-à-dire dépourvu de tout effet agoniste sur les récepteurs de l'estradiol. Donnez et al. [70] ont mené une étude multicentrique contre placebo sur 307 femmes non ménopausées randomisées entre fulvestrant (aux doses de 50, 125 ou 250 mg/mois en IM), goséréline (3,6 mg/mois en s/c) et placebo, pendant les trois mois précédant leur hystérectomie. À l'inverse de la goséréline, le fulvestrant 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.

Le fulvestrant paraît moins efficace que les agonistes pour la réduction du volume des fibromes (NP2). Le bénéfice symptomatique n'a pas été évalué.

Inhibiteurs de l'aromatase (aminoglutéthimide, fadrozole, anastrozole)

Aminoglutéthimide (orimétène 250) : cancers du sein hormonodépendants métastasés, hypercorticisme.

Anastrozole (arimidex) : cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.

Tableau 5 Effet des inhibiteurs de l'aromatase sur les fibromes.
Effect of aromatase inhibitor therapy on leiomyomata.

Auteurs	n	Hg	Volume fibrome	Volume utérus	Score saignement	Nbre protections/j	Durée des règles	Score de douleur
Varelas et al. 2007 Anastrozole 1 mg/j 3 cycles	35	NR	163 — > 72 mL <i>p</i> < 0,05	278 — > 195 mL <i>p</i> < 0,05	8 — > 2 <i>p</i> < 0,05	NR	NR	3 — > 2 <i>p</i> < 0,05
Hilarío et al. 2009 Anastrozole 1 mg/j 12 semaines	20	NR	NR	621 — > 550 cm ³ <i>p</i> < 0,05	Score composite (/9) : 6,0 — > 3,5 <i>p</i> < 0,05			
Gurates et al. 2008 Létrozole 5 mg/j 3 mois	16	12,8 — > 13,1 g/dL <i>p</i> < 0,05	120 — > 70 cm ³ <i>p</i> < 0,05	200 — > 160 cm ³ <i>p</i> < 0,05	NR	NR	NR	NR

NR: non renseigné.

L'aminoglutéthimide inhibe la synthèse des stéroïdes corticosurrénaux en bloquant la transformation des androgènes en estrogènes par son action inhibitrice sur l'aromatase. L'inhibition de l'aromatase entraîne une diminution de la biosynthèse des estrogènes. Chez la femme préménopausée, 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.

En raison de l'activité aromatase dans le tissu des fibromes par opposition au tissu environnant, Yamamoto et al. [71] ont 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 trois échantillons de fibrome. Il a montré une inhibition jusqu'à 96 % de l'activité aromatase dans les tissus étudiés et postule que l'aminoglutéthimide pourrait constituer un traitement d'avenir dans cette indication. Toutefois, cette prescription pourrait être gênée par l'incidence élevée d'effets indésirables sous aminoglutéthimide (somnolence, rashes cutanés, nausées, insuffisance surrénalienne).

Shozu et al. [72] ont rapporté le cas de traitement d'une rétention aiguë d'urine d'origine fibromateuse par le fadrozole 2 mg par jour pendant huit semaines puis 1 mg par jour pendant quatre semaines chez une femme de 53 ans. La rétention urinaire a été résolue en deux semaines sans récurrence. Le volume utérin a diminué de 71 % à l'échographie en huit semaines.

Plus récemment, différentes équipes ont évalué l'effet des inhibiteurs de l'aromatase sur les fibromes (Tableau 5). Dans une étude prospective, Varelas et al. [73] ont observé l'effet de l'anastrozole chez 35 femmes non ménopausées souffrant de fibromes. La prise d'anastrozole s'accompagnait d'une réduction significative du volume des fibromes et du volume utérin mais cette réduction de volume n'était significative que chez les patientes âgées de plus de 40 ans. Sans modification du statut hormonal ni effet secondaire sévère, la prescription d'anastrozole entraînait une amélioration des symptômes liés aux fibromes (saignement, pesanteur et douleur pelviennes). Les constatations de Hilarío et al. [74] et Gurates et al. [75] dans des études similaires incluant respectivement 20 et 16 patientes sont similaires.

Une étude randomisée a comparé l'efficacité et les effets des agonistes de la GnRH au létrozole chez 70 femmes non ménopausées souffrant de fibrome [76]. Après 12 semaines, la réduction du volume des fibromes était similaire dans les deux groupes (46 et 33 % chez les patientes traitées par létrozole et agoniste respectivement). Aucune patiente traitée par létrozole n'a rapporté de bouffées de chaleur alors que la quasi-totalité des patientes sous agonistes de la GnRH en a connu. Enfin, aucun taux des hormones étudiées (LH, FSH, E2 et testostérone) n'a varié dans le groupe traité par létrozole alors que toutes étaient diminuées chez les patientes sous agonistes de la GnRH après 12 semaines de traitement.

L'utilisation de l'aminoglutéthimide et du fadrozole dans la littérature est trop peu documentée pour conclure. À l'inverse, le létrozole permet une augmentation du taux d'hémoglobine, est aussi efficace que les agonistes pour la réduction du volume des fibromes et moins pourvoyeur de bouffées de chaleur (NP2). L'anastrozole permet une

réduction du volume des fibromes, des douleurs et des saignements (NP2).

Antagonistes et modulateurs du récepteur à la progestérone

Mifépristone

AMM : IVG.

Une revue de la littérature publiée en 2004 a identifié six études avant après et totalisant 166 patientes porteuses de myome symptomatique [77]. Aucune étude contre placebo n'a été retrouvée et une méta-analyse était impossible en raison des variations de dose dispensée dans les diverses études. Des doses de mifépristone comprises entre 5 et 50 mg par jour administrées pendant trois à six mois ont entraîné une régression de la taille utérine et des myomes allant de 27 % à 49 % et 26 % à 74 %, respectivement. La mifépristone réduisait la prévalence et la sévérité des dysménorrhées, des ménorragies et des pesanteurs pelviennes. Les taux d'aménorrhée étaient compris entre 63 % et 100 %. Une élévation transitoire des enzymes hépatiques était observée dans 4 % des cas et une hyperplasie endométriale était détectée chez 10 (28 %) des 36 femmes évaluées au moyen d'une biopsie endométriale.

Plus récemment, une étude prospective randomisée a comparé la mifépristone au placebo chez 30 patientes candidates à une hystérectomie pour pathologie myomateuse [78]. Une réduction significative du volume des fibromes était observée par rapport au groupe placebo. De même, une réduction des saignements et une augmentation du taux d'hémoglobine étaient observées. Les taux de cortisol sanguins étaient identiques à l'issue du traitement, mais les taux d'androgène étaient augmentés de façon modérée dans le groupe traité. À l'inverse des données observationnelles, ni lésion atypique ni majoration des index de prolifération n'était observée.

Les données issues des autres études randomisées ayant comparé la mifépristone au placebo confirment ces constatations [79–81]. Bagaria et al. rapportent eux aussi une augmentation du risque d'hyperplasie endométriale mais toujours sans atypie [80]. Carbonell Esteve et al. [82] ont comparé l'efficacité de la mifépristone aux doses de 5 mg et 10 mg par jour (trois mois) : ils n'ont pas mis en évidence de supériorité d'effet avec la dose à 10 mg. Dans leur expérience, seule une patiente sur 50 a eu un diagnostic d'hyperplasie simple dans le groupe 10 mg. Fiscella et al. [81], ayant suivi la même méthodologie (traitement d'une année), rapportent les mêmes résultats. De plus, dans leur expérience, aucun cas d'hyperplasie ne survint dans le groupe 5 mg, toutes furent diagnostiquées dans le groupe 10 mg.

La prise de mifépristone permet une réduction de la taille des fibromes ainsi qu'une amélioration des symptômes qui y sont associés (NP1). La survenue d'hyperplasie endométriale doit inciter à la prudence. La posologie 5 mg par jour donne des résultats similaires à la posologie 10 mg par jour (NP1) et pourrait réduire le risque d'hyperplasie endométriale (NP2).

Modulateur du récepteur à la progestérone

Les modulateurs du récepteur à la progestérone (SPRM) (CP8947, acétate d'ulipristal, asoprisnil, le CDB 4124) font depuis peu l'objet d'études chez la femme [83].

Williams et al. ont ainsi évalué l'effet de l'asoprisnil sur l'épaisseur endométriale, la morphologie des fibromes et du myomètre sur des pièces d'hystérectomie chez des patientes opérées pour pathologie myomateuse symptomatique [84]. Trente-trois patientes ont ainsi été randomisées pour recevoir de l'asoprisnil 10, 25 mg ou le placebo environ 95 jours avant l'hystérectomie. Les dix patientes traitées par asoprisnil présentaient un faible index mitotique au sein de l'endomètre et dans le stroma endométrial ainsi que dans les fibromes. Ces modifications architecturales sont probablement à l'origine de l'aménorrhée rencontrée chez les patientes sous SPRM.

Afin de déterminer l'efficacité et la tolérance de l'asoprisnil, Chwalisz et al. [85] ont mené une étude similaire mais ils ont évalué l'évolution clinique sous asoprisnil (5, 10, ou 25 mg) 12 semaines. L'asoprisnil supprimait les saignements chez 28 %, 64 % et 83 % des patientes aux doses 5, 10 et 25 mg respectivement. Le volume utérin et celui des fibromes étaient diminués par rapport au groupe placebo avec une réduction des scores de pesanteur et de sensation de ballonnement abdominal aux dosages les plus élevés (25 mg par semaine). La tolérance de l'asoprisnil était bonne. Dans une étude similaire utilisant l'asoprisnil, les constatations de Wilkens et al. [86] étaient identiques. Avec l'acétate d'ulipristal, les constatations de Nieman et al. [87] et de Levens et al. [88] étaient similaires.

Les SPRM évalués chez la femme (l'asoprisnil et le l'acétate d'ulipristal) permettent une amélioration des symptômes hémorragiques et de pesanteur pelvienne liés aux fibromes dans une proportion élevée de cas et s'accompagnent d'une réduction des volumes de l'utérus et des fibromes (NP1). Toutefois, aucune étude n'a comparé leur action à d'autre traitement.

Manipulation pharmacologique des facteurs de croissance (inhibiteurs de l'angiogenèse) : interféron, pirféridone

Interféron

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques, produits en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Ils exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire.

L'interféron 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.

Les données in vitro suggèrent depuis plusieurs années que l'interféron pourrait constituer un agent thérapeutique intéressant dans le traitement des fibromes [89]. Mais son efficacité chez la femme n'a été rapportée qu'à travers un seul cas clinique qui décrit le cas d'une patiente traitée par interféron pour une hépatite et qui présentait un gros fibrome utérin au début du traitement [90]. Après six mois de traitement, le volume du fibrome avait diminué de 50 % et n'a pas regrossi dans les 17 mois après l'arrêt de l'interféron.

En l'absence de donnée clinique, il n'existe aucun argument pour traiter la pathologie myomateuse par interféron.

Pirféridone

La pirféridone présente des propriétés fibrinolytiques dans plusieurs modèles animaux et inhibe la prolifération des fibroblastes *in vitro*. Lee et al. ont examiné les effets de la pirféridone sur la prolifération cellulaire et l'expression du collagène dans des cultures de cellules myométriales [91]. 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 deux types cellulaires. Aucun effet toxique cellulaire n'a été mis en évidence. Ce composé pourrait donc, dans l'avenir, constituer une thérapeutique non stéroïdienne efficace du fibrome.

En l'absence de donnée clinique, il n'existe aucun argument pour traiter la pathologie myomateuse par pirféridone.

Quelle contraception en cas de fibrome ?

Ross et al. [92] ont réalisé une étude cas-témoin 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 témoin 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 dix ans.

Barbieri et al. [93] ont rapporté le cas d'une femme de 45 ans ayant un fibrome symptomatique (douleur pelvienne) et ayant pris pendant cinq ans une association estroprogestative contraceptive (0,35 g d'éthinylestradiol plus 0,35 mg de norgestrel). Le volume du fibrome a régressé de 47 % après quatre mois d'arrêt de la contraception orale. L'échographie pelvienne à un an était stable, sans diminution de volume supplémentaire.

Marshall et al. [94] ont suivi la cohorte des infirmières de Framingham et ont analysé l'évolution de 95 061 femmes âgées de 25 à 42 ans (326 116 femme-années de suivi). Trois mille six 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 % IC [1,29–2,79] (en analyse multivariée) ;
- risque de fibrome utérin confirmé par échographie ou hystérectomie : RR = 1,26 ; 95 % IC [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].

Jamin [95], dans ses « Recommandations pour la pratique clinique » publiées en 1999 a précisé que la contraception orale estroprogestative 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 estroprogestative en cas de fibrome asymptomatique.

Chiaffarino et al. [96] ont réalisé une étude cas-témoin sur respectivement 843 femmes atteintes de fibromes utérins (âge moyen = 43 ans) et 1557 femmes contrôlées, non hystérectomisées (âge inférieur à 55 ans) pour étudier l'association entre contraception orale estroprogestative et fibrome utérin. L'*odds ratio* des utilisatrices par rapport aux non-utilisatrices était, 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 quatre à six ans, contre 0,5 (0,3–0,9) pour des durées de sept ans ou plus. La prise de contraceptif oral ne semble donc pas, dans cette étude, augmenter le risque de survenue du fibrome utérin.

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 estroprogestative, la contraception orale de deuxième ou troisième génération (dosée à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol), 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).

Myome et traitement hormonal substitutif (THS)

Cinq études dans la littérature ont tenté d'évaluer les effets du THS sur l'apparition ou la croissance des fibromes utérins [97–101]. D'après ces études, 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. D'après les travaux de Palomba et al. [101], il devrait être utilisé à faibles doses et de façon mensuelle plutôt que trimestrielle [98]. Polatti et al. [99] concluent 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 et al. [97] montre un désavantage de la voie transdermique par rapport à la voie orale mais les doses de MPA ne sont pas similaires dans les deux groupes. Colacurci et al. [102] ont étudié l'association thérapeutique (50 mg par jour E2 transdermique plus 5 mg par jour d'acétate de nomégestrol en séquentiel) dans trois groupes de 20 femmes :

- un indemne de fibrome ;
- le deuxième atteint d'un fibrome unique inférieur à 3 cm³ / 14 cm³ ;

- le troisième atteint d'un fibrome unique supérieur à 3 cm/14 cm³.

Aucune augmentation de volume du fibrome significative n'a été observée après un an de traitement. Six des huit fibromes ayant pris du volume au cours du traitement appartiennent au troisième 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 et al. [103] ont 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 par jour d'E2 micronisé pour six mois, a amélioré la symptomatologie de façon dose-dépendante et a permis, au cours du temps, de diminuer les pertes sanguines et leur durée.

On ne peut affirmer aujourd'hui que le traitement hormonal substitutif de la ménopause induit l'apparition des fibromes utérins et on ne peut privilégier un schéma ou certaines molécules pour la prescription d'un traitement hormonal substitutif.

Cas particulier des douleurs liées à la nécrobiose aseptique de fibrome

Peu d'étude existent sur l'intérêt des AINS dans la prise en charge des fibromes. Celle de Fraser et al. a inclus 55 femmes avec antécédent de ménorragies associé à une cause organique pelvienne (40 femmes) ou en raison d'un trouble de la coagulation (15 femmes) [104]. Les patientes porteuses de fibrome présentaient quasiment toujours

des ménorragies abondantes, qui étaient invariablement réduites après myomectomie et parfois améliorées par l'acide méfénamique.

Les AINS peuvent entraîner une réduction des ménorragies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranéxamique, le danatrol ou le DIU au lévonorgestrel (grade A).

Ils peuvent être également utilisés en cas de douleurs liées à la nécrobiose asymptomatique d'un fibrome (grade B).

L'utilisation ponctuelle ou chronique de tous les AINS (y compris l'aspirine supérieure ou égale à 500 mg par jour et les inhibiteurs de COX-2) est formellement contre-indiquée à partir du début du sixième mois de grossesse (24 SA), quelle que soit leur voie d'administration. Avant ce terme, la prescription d'AINS est possible. Toutefois, elle devra se faire pour une courte durée et seulement en cas d'échec des antalgiques classiques.

L'Annexe 1 présente une synthèse des nouvelles molécules disponibles dans le traitement des fibromes.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Annexe 1. Tableau de synthèse « nouvelles molécules dans le traitement des fibromes ». *New treatments in the management of uterine leiomyomata.*

Molécule	Famille	Évaluation chez la femme	Bénéfice	NP
Cétorelix	Antagonistes de la GnRH	Oui	Régression des ménorragie/dysménorrhée	2
Tamoxifène	SERM	Oui	Réduction des douleurs et saignements sans modification du taux d'hémoglobine	2
Raloxifène		Oui	Aucun bénéfice démontré	2
Fulvestrant		Oui	Moins efficace que les agonistes pour la réduction du volume des fibromes. Bénéfice symptomatique non évalué	2
Létrozole	Inhibiteurs de l'aromatase	Oui	Augmentation du taux d'hémoglobine. Aussi efficace que les agonistes pour la réduction du volume des fibromes. Réduction des bouffées de chaleur par rapport aux agonistes. Bénéfice symptomatique non évalué	2
Anastrozole		Oui	Réduction du volume des fibromes. Réduction des douleurs et des saignements	2
Aminoglutéthimide		Non		
Fadrozole		Non		
AsoprisnilCDB-2914 SPRM		Oui	Réduction du volume des fibromes. Réduction des douleurs et des saignements	1
CDB-4124 CP8947		Non		
Interféron		Non		
Pirfénidone	Antifibrotique	Non		

Références

- [1] Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:177–95.
- [2] Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2004;19:2350–5.
- [3] DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002;100:3–7.
- [4] Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, Bell S. The ontario uterine fibroid embolization trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life. *Fertil Steril* 2003;79:112–9.
- [5] Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol* 2001;153:20–6.
- [6] Huchon C, Fritel X. Epidemiology of menometrorrhagia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:S307–16.
- [7] Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000;108:779–84.
- [8] Haney AF. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millenium. *Environ Health Perspect* 2000;108:835–9.
- [9] Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4092–6.
- [10] Amant F, Huys E, Geurts-Moespot A, Lindeque BG, Vergote I, Sweep F, et al. 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.
- [11] Hunter DS, Hodges LC, Eagon PK, Vonier PM, Fuchs-Young R, Bergerson JS, et al. 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;108:829–34.
- [12] Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. 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.
- [13] Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 2000;108:791–3.
- [14] Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2192–8.
- [15] Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001;357:293–8.
- [16] Wu X, Blanck A, Olovsson M, Moller B, Lindblom B. Expression of basic fibroblast growth factor (bFGF), FGF receptor 1 and FGF receptor 2 in uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle, after menopause and GnRHa treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:497–504.
- [17] Wolanska M, Bankowski E. Fibroblast growth factors (FGF) in human myometrium and uterine leiomyomas in various stages of tumour growth. *Biochimie* 2006;88:141–6.
- [18] Arici A, Sozen I. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:76–83.
- [19] Baek WK, Kim D, Jung N, Yi YW, Kim JM, Cha SD, et al. Increased expression of cyclin G1 in leiomyoma compared with normal myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:634–9.
- [20] Kwon SH, Park JC, Ramachandran S, Cha SD, Kwon KY, Park JK, et al. Loss of cyclin g1 expression in human uterine leiomyoma cells induces apoptosis. *Reprod Sci* 2008;15:400–10.
- [21] Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. *J Jpn Obstet Gynecol Soc* 1966;13:158–67.
- [22] Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996;313:579–82.
- [23] Lakhani KP, Marsh MS, Purcell W, Hardiman P. 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.
- [24] Ip PP, Lam KW, Cheung CL, Yeung MC, Pun TC, Chan QK, et al. Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clinicopathologic study of 147 cases emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1215–24.
- [25] Mixson WT, Hammond DO. Response of fibromyomas to a progestin. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:754–60.
- [26] Lumbiganon P, Rugsapao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case – control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:909–14.
- [27] Johnson N, Fletcher H, Reid M. Depo medroxyprogesterone acetate (DMPA) therapy for uterine myomata prior to surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:174–6.
- [28] Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera): a pilot study. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:798–800.
- [29] Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000;65:651–8.
- [30] 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 Reprod Biol* 2000;89:7–13.
- [31] Hodges LC, Houston KD, Hunter DS, Fuchs-Young R, Zhang Z, Wineker RC, et al. Transdominant suppression of estrogen receptor signaling by progesterone receptor ligands in uterine leiomyoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002;196:11–20.
- [32] Rozenbaum H. Traitement médical des fibromes utérins par les progestatifs de synthèse du groupe norprégnane. *Gynécologie* 1989;40:175–9.
- [33] Audebert A, Denis C. Utilisation de la promegestone dans le traitement des fibromyomes compliqués de ménométrorragies. Bilan d'une étude multicentrique. *Gynécologie* 1989;40:23–6.
- [34] Rozenbaum H. Traitement médical des fibromes utérins par un progestatif de synthèse du groupe norprégnane. *Contracept Fertil Sex* 1989;17:153–6.
- [35] Amadio E. Traitement médical des fibromyomes utérins par le nomégestrol acétate. *Abstract Gynecol* 1991;69:1–14.
- [36] Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097–108.
- [37] Ortmann O, Diedrich K. Pituitary and extrapituitary actions of gonadotrophin-releasing hormone and its analogues. *Hum Reprod* 1999;14:194–206.
- [38] Broekmans FJ. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod* 1996;11:3–25.
- [39] Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2001;108:74–86.

- [40] Wildemeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood 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.
- [41] Mercorio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003;67:277–80.
- [42] Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003;79:1194–8.
- [43] Rizkalla HF, Higgins M, Kelehan P, O'Herlihy C. Pathological findings associated with the presence of a mirena intrauterine system at hysterectomy. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:74–8.
- [44] Rintala S, Kujansuu E, Teisala K, Rantala I, Kivinen S, Tuimala R. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy on cell proliferation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:276–9.
- [45] Nakayama H, Yano T, Sagara Y, Kikuchi A, Ando K, Wang Y, et al. Estriol add-back therapy in the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomata. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:382–9.
- [46] Göçmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of add-back therapy with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002;29:222–4.
- [47] Palomba S, Pellicano M, Affinito P, Di Carlo C, Zullo F, Nappi C. 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.
- [48] Palomba S, Orio Jr F, Falbo A, Oppedisano R, Tolino A, Zullo F. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2008;90:165–73.
- [49] Di Lieto A, De Falco M, Mansueto G, De Rosa G, Pollio F, Stai-bano S. Preoperative administration of GnRH-a plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern. *Steroids* 2005;70:95–102.
- [50] Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988;49:404–9.
- [51] West CP, Lumsden MA, Hillier H, Sweeting V, Baird DT. Potential role for medroxyprogesterone acetate as an adjunct to goserelin (Zoladex) in the medical management of uterine fibroids. *Hum Reprod* 1992;7:328–32.
- [52] Caird LE, West CP, Lumsden MA, Hannan WJ, Gow SM. Medroxyprogesterone acetate with Zoladex for long-term treatment of fibroids: effects on bone density and patient acceptability. *Hum Reprod* 1997;12:436–40.
- [53] Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005287.
- [54] Palomba S, Russo T, Orio Jr F, Tauchmanova L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* 2002;17:3213–9.
- [55] Felberbaum RE, Kupker W, Diedrich K. Will GnRH antagonists assist in the treatment of benign gynaecological diseases? *Reprod Biomed Online* 2002;5:68–72.
- [56] Felberbaum RE, Kupker W, Krapp M, Gehl B, Ludwig M, Diedrich K. Preoperative reduction of uterine fibroids in only 16 days by administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (cetrotide). *Reprod Biomed Online* 2001;3:14–8.
- [57] Gonzalez-Barcelona D, Alvarez RB, Ochoa EP, Cornejo IC, Comaru-Schally AM, Schally AV, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Hum Reprod* 1997;12:2028–35.
- [58] Engel JB, Audebert A, Frydman R, Zivny J, Diedrich K. Presurgical short term treatment of uterine fibroids with different doses of cetrorelix acetate: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:225–32.
- [59] Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007692.
- [60] Zhang J. Short-term effects of danazol for uterine fibroids. *Med Guangdong* 1998;19:463–4.
- [61] DeCherney A, Maheux R, Polan M. A medical treatment for myomata uteri. *Fertil Steril* 1983;39:429–30.
- [62] Peng X, Wei A. Treatment of uterine leiomyoma with danazol or mifepristone. *Pract Clin Med* 2002;3:105–6.
- [63] Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M, Sugimoto O. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)* 1995;21:1–7.
- [64] Triolo A, De Vivo A, Benedetto V, Falcone S, Antico F. Gestrinone versus danazol as preoperative treatment for hysteroscopic surgery: a prospective, randomized evaluation. *Fertil Steril* 2006;85:1027–31.
- [65] La Marca A, Giulini S, Vito G, Orvieto R, Volpe A, Jasonni VM. Gestrinone in the treatment of uterine leiomyomata: effects on uterine blood supply. *Fertil Steril* 2004;82:1694–2166.
- [66] Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensh S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata – a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:183–6.
- [67] Doridot V, This P, Clough KB. Explosive growth of uterine leiomyomas and carcinologic ovarian risk in a non-menopausal patient with BRCA1-BRCA2 mutation treated by tamoxifen. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002;31:677–80.
- [68] Palomba S, Orio Jr F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Zupi E, et al. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3603–8.
- [69] Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:132–6.
- [70] Donnez J, Hervais Vivancos B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003;79:1380–9.
- [71] Yamamoto T, Takamori K, Okada H. Effect of aminoglutethimide on androstenedione aromatase activity in human uterine leiomyoma. *Horm Metab Res* 1985;17:548–9.
- [72] Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a non-steroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2003;79:628–31.
- [73] Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2007;110:643–9.
- [74] Hilario SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril* 2009;91:240–3.
- [75] Gurates B, Parmaksiz C, Kilic G, Celik H, Kumru S, Simsek M. Treatment of symptomatic uterine leiomyoma with letrozole. *Reprod Biomed Online* 2008;17:569–74.

- [76] Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril* 2010;93:192–8.
- [77] Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004;103:1331–6.
- [78] Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24:1870–9.
- [79] Feng C, Meldrum S, Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:121–4.
- [80] Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:77–83.
- [81] Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1381–7.
- [82] Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Perez Y, Castaneda MC, Hernandez AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1029–36.
- [83] Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005;11:293–307.
- [84] Williams AR, Critchley HO, Osei J, Ingamells S, Cameron IT, Han C, et al. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod* 2007;22:1696–704.
- [85] Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007;87:1399–412.
- [86] Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4664–71.
- [87] Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011;95:767–72e1-2.
- [88] Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1129–36.
- [89] Nowak RA. Identification of new therapies for leiomyomas: what in vitro studies can tell us. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:327–34.
- [90] Minakuchi K, Kawamura N, Tsujimura A, Ogita S. Remarkable and persistent shrinkage of uterine leiomyoma associated with interferon alfa treatment for hepatitis. *Lancet* 1999;353:2127–8.
- [91] Lee BS, Margolin SB, Nowak RA. Pirfenidone: a novel pharmacological agent that inhibits leiomyoma cell proliferation and collagen production. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:219–23.
- [92] Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:359–62.
- [93] Barbieri RL. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:276–7.
- [94] Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. 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] Jamin C. Contraception, hormone replacement therapy and myomas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;28:768–71.
- [96] Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:857–60.
- [97] Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996;65:354–7.
- [98] Ylostalo P, Granberg S, Backstrom AC, Hirsjarvi-Lahti T. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:313–7.
- [99] Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Nappi RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas* 2000;37:27–32.
- [100] Palomba S, Sena T, Noia R, Di Carlo C, Zullo F, Mastrantonio P. Transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2001;98:1053–8.
- [101] Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:199–201.
- [102] Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, Nazzaro G, De Placido G. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 2000;35:167–73.
- [103] Wahab M, Thompson J, Al-Azzawi F. The effect of submucous fibroids on the dose-dependent modulation of uterine bleeding by trimegestone in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *BJOG* 2000;107:329–34.
- [104] Fraser IS, McCarron G, Markham R, Resta T, Watts A. Measured menstrual blood loss in women with menorrhagia associated with pelvic disease or coagulation disorder. *Obstet Gynecol* 1986;68:630–3.