

DÉBAT

Analogues de la GnRH et myomes : plutôt contre, mais...

GnRH analogues and myomas: against but...

H. Fernandez

Service de gynécologie–obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine-Béclère, APHP, 157, rue de la Porte-de-Trivaux,
92141 Clamart cedex, France

Disponible sur internet le 28 novembre 2005

Mots clés : Analogues de la GnRH ; Hystéroscopie ; Myomectomie ; Hystérectomie

Keywords: GnRH analogues; Hysteroscopy; Myomectomy; Hysterectomy

I. INTRODUCTION

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 peut atteindre 50 % des femmes âgées de plus de 50 ans et les fibromes restent majoritairement asymptomatiques. Le symptôme le plus fréquemment associé au fibrome est la ménorragie sans qu'il existe une relation causale systématique, et sa principale conséquence est l'anémie par carence martiale. Les fibromes peuvent être associés à des troubles de la fonction reproductrice mais ne dépassant probablement pas 2 à 3 % des cas.

L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) en 2005 considère qu'il n'y a pas de traitement médicamenteux susceptible de faire disparaître les fibromes utérins [1]. Il n'y a aucune indication à recourir à une thérapeutique médicamenteuse en cas de fibrome asymptomatique. En cas de traitements, ceux-ci sont toujours de courte durée (< 6 mois) et visent les symptômes attribués ou associés au fibrome.

Ainsi, cette recommandation répond d'emblée à la question : y a-t-il un traitement médical du fibrome ? Non, car le bénéfice est inexistant.

Cependant, l'Afssaps a complété sa recommandation par l'indication des traitements médicamenteux préopératoires et donc essentiellement les analogues de la GnRH.

Tableau I

Produits utilisables

- Enantone® : leuproréline LP 3.75 SC ou IM
- Décapeptyl® : triptoréline LP 3 IM
- À venir (non encore commercialisées) :
- Gonapeptyl 75® : acétate de triptoréline
- Goségyn 3,6® et Goséréline Astrazeneca® : acétate de goséréline (actuellement hors AMM)

Cinq analogues sont ou vont être commercialisés (Tableau I) et les indications sont l'existence d'un fibrome associé à une anémie (taux d'hémoglobine < 8 g/dl) et/ou si la réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire. La durée du traitement est limitée à trois mois sans indication d'estrogénothérapie préventive.

2. EXISTE-T-IL UN RATIONNEL DE L'UTILISATION DES ANALOGUES DE LA GNRH ?

Le rôle des estrogènes dans la physiopathologie des fibromes est connu tant par des arguments épidémiologiques avec l'évolution du fibrome selon la phase de la vie génitale et par l'existence d'un nombre de récepteurs plus élevé aux estrogènes dans le tissu fibromateux que dans le myomètre sain. Cette hypothèse est corroborée par l'observation de la régression fréquente du volume, de la taille et de la symptomatologie due au fibrome après la ménopause.

☆ Communication présentée lors des Rencontres de gynécologie, organisées par le laboratoire Ipsen. Paris, 12 mai 2005.

Adresse e-mail : herve.fernandez@abc.aphp.fr (H. Fernandez).

Les analogues de la GnRH agiraient donc principalement par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc l'inhibition de la sécrétion hormonale ovarienne.

Cependant, de nouvelles hypothèses d'action apparaissent en raison de la découverte de récepteurs de la GnRH au niveau des tissus périphériques et de l'utérus soit de type I, soit d'une isoforme de la GnRH (GnRH II), soit de l'existence de récepteurs de la GnRH I et II. Il existe une action autocrine de la GnRH sur la cellule endométriale elle-même et/ou paracrine sur les cellules myométriales adjacentes. La présence de sites d'action supplémentaires pour les agonistes de la GnRH sur les cellules myomateuses ou myométriales en plus de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire [2] est donc avérée.

La biologie des fibromes reste cependant toujours plus complexe en raison de leur caractère hormonodépendant avec surexpression des récepteurs aux estrogènes, et à la progestérone, l'existence d'un index mitotique augmenté en phase lutéale et une surexpression de l'activité du cytochrome P450. La croissance des fibromes s'associe donc à une multiplication cellulaire avec augmentation de la matrice extracellulaire (MEC) et diminution de l'apoptose cellulaire.

Cette croissance hormonodépendante est médiée par les cytokines et les facteurs de croissance dont les estrogènes et la progestérone régulent l'expression des gènes.

Les modifications moléculaires induites par les agonistes dans le fibrome et le myomètre conduisent à une diminution des récepteurs de l'*Epithelial Growth Factor* associée à une diminution de la production de prolactine et une inhibition de la production de TGF β dans le myomètre.

Cet ensemble conduit à une régulation de la matrice extracellulaire avec augmentation des métalloprotéases et diminution des TIMP1 (Fig. 1).

La meilleure connaissance de la physiopathologie du fibrome, même si elle est encore incomplète, amène donc à définir un rationnel de l'utilisation des agonistes dans la prise en charge des fibromes. Ce rationnel intuitif a mené à proposer les analogues de la GnRH comme traitement unique dès 1983 et Broekmans [3] en 1996 montrait une

diminution moyenne de 50 % de la taille de l'utérus et du volume des fibromes.

Cette castration médicale réversible observée par les analogues induit une désensibilisation secondaire des cellules gonadotropes avec inhibition de la sécrétion de la LH et de la FSH.

Sur le plan cellulaire, on observe après traitement par agonistes des modifications des cellules léiomyomateuses avec suppression des signaux de transduction impliquant les facteurs de croissance, les stéroïdes et les molécules d'adhésion [4], une atrophie cellulaire [5], une modification des collagènes [6] et une augmentation de l'expression de la P450 aromatasase [7,8].

Ainsi, les analogues de la GnRH, si l'on se réfère aux recommandations de l'Afssaps, montrent une efficacité maximale dès six à huit semaines c'est-à-dire après deux injections, avec absence de bénéfice d'un traitement plus long quant à la réduction du volume utérin et à la quantité des pertes de sang peropératoires [9]. La fréquence des effets indésirables observés type bouffées de chaleur, céphalées, symptôme liés à l'hypoestrogénie induite telle la baisse de la libido ou la sécheresse vaginale, la dyspareunie, l'instabilité émotionnelle, l'asthénie voire la diminution du volume mammaire, peuvent être rapidement observés. C'est la raison pour laquelle Rintala [10] et Nakayama [11] ont testé l'intérêt d'une add-back thérapie pour le traitement des fibromes.

Le premier auteur associait à l'agoniste 2 mg d'œstradiol et 1 mg d'acétate de noréthistérone et le second 4 mg d'œstriol par jour.

Si les principaux effets indésirables disparaissaient, ce qui était le but de la supplémentation par les estrogènes, malheureusement, l'efficacité sur la diminution du volume liée aux analogues de la GnRH disparaissait quasiment. Il apparaît donc impossible, car inefficace, d'éviter les effets secondaires tout en gardant l'efficacité maximale des agonistes. Cela implique de bien évaluer l'intérêt de la prescription d'analogues dans les fibromes en raison de l'absence de prévention possible des effets indésirables à long terme.

Cela confirme également le fait qu'il ne faut pas traiter au-delà de trois mois car le risque de modifications de la DMO vertébrale observé en ostéodensitométrie est trop important si l'on n'adjoint pas une estrogénothérapie préventive.

3. CHIRURGIE HYSTÉROSCOPIQUE ET ANALOGUES DE LA GNRH

L'indication de la chirurgie hystéroscopique concerne les fibromes déformant la cavité utérine et responsables d'infertilité, les fibromes sous-muqueux responsables de ménorragies avec comme conséquence une possible anémie et les fibromes sous-muqueux de taille strictement inférieure à 5 cm avec un mur de sécurité entre la séreuse utérine et le fibrome supérieur à 5 mm. Ces indications concernent les

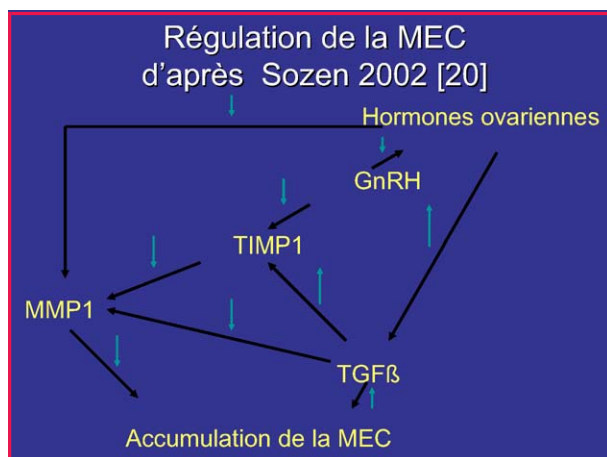


Fig. 1. Régulation de la MEC d'après Sozen 2002 [20].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9329539>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9329539>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)