

DÉBAT

Analogues de la GnRH et myomes : plutôt pour

GnRH analogues and myomas: somewhat for

A.-S. Bats, P. Madelenat *

Service de gynécologie–obstétrique, maternité Aline-de-Crépy, CHU Bichat–Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Disponible sur internet le 28 novembre 2005

Mots clés : Analogues de la GnRH ; Fibromes utérins ; Myomectomie ; Hystérectomie

Keywords: GnRH analogues; Uterine leiomyomas; Myomectomy; Hysterectomy

La place dévolue aux analogues de la GnRH a toujours été limitée en France, du moins, si l'on s'en tient au discours officiel. La réalité du terrain oblige toutefois à penser différemment, tant il est évident que dans la pratique quotidienne, la prescription des analogues de la GnRH dans le contexte du traitement du fibrome est certainement très supérieure à ce que laisserait attendre le strict respect des recommandations officielles. Où se situe le juste équilibre ? La question mérite d'être posée tant les comportements varient d'un prescripteur à l'autre selon sa formation d'origine (gynécologue médical ou chirurgien ?) et les convictions de tout un chacun dont il est permis de dire qu'elles s'appuient sur des notions plus subjectives qu'objectives, celles des experts y compris.

Le discours reconnu depuis toujours en ce domaine consiste à affirmer de manière certainement trop schématique que :

- l'administration des analogues aboutit à une réduction inconstante et partielle du volume des myomes ;
- que cette réduction volumétrique est transitoire et que le retour à l'état antérieur est la règle à l'arrêt du traitement ;
- que le traitement par analogues est mal toléré par les femmes en période d'activité génitale qui y sont soumises du fait de ses effets secondaires de type ménopausique ;
- qu'il ne saurait être prolongé indûment dans le temps du fait de son risque ostéopénique notamment ;

- enfin qu'en tout état de cause, le coût de la prescription est élevé et doit être considéré comme un frein à une prescription que beaucoup trouvent excessive.

Tous ces arguments ont été sempiternellement repris dans l'argumentation de ceux qui s'opposent à cette option thérapeutique depuis qu'elle fut proposée dans la littérature internationale, vers 1986. Malgré les nombreux articles publiés à ce propos tout au long des années 1990, force est de reconnaître que les analogues occupent en France jusqu'à ce jour une place officielle relative et très discutée dans le cadre du traitement des fibromes.

Au rang des raisons qui peuvent expliquer l'absence de consensus, il n'est pas illogique de penser que les points d'ombre concernant le mode d'action des analogues jouent un rôle possible.

- L'hypothèse traditionnelle considérant que les analogues de la GnRH agissent principalement par le biais de l'axe hypothalamo-hypophysaire et par son corollaire l'inhibition de la stéroïdogenèse ovarienne, pour importante et certaine qu'elle soit, est trop réductrice.
- La découverte au niveau des tissus périphériques et au niveau de l'utérus de récepteurs de la forme classique de la GnRH (GnRH1) et de son isoforme (GnRH2) suppose une action directe de la GnRH par le biais de ces sites sur les cellules myomateuses et sur les cellules myométriales [1].
- Van de Ven a mis en évidence chez 34 femmes soumises à un traitement par triptoréline, l'influence relative et différente de celui-ci sur la concentration des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, dans le myomètre normal d'une part et dans le tissu myomateux de l'autre [2] (Fig. 1).

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : patrick.madelenat@bch.ap-hop-paris.fr (P. Madelenat).

ANALOGUES DE LA GnRH : MODE D'ACTION

Récepteurs E et Pg

- **Type d'étude** : essai clinique sur 34 patientes
- **Méthodes** :
 - traitement par triptoreline (Décapeptyl®)
 - cellules du myomètre normal et de léiomyomes
- **Objectif** : étudier les sites et les mécanismes d'action du traitement
- **Résultat** :

	Myomètre	Myome
Rc E	↔	↔
Rc Pg	↘	→

Van de Ven et al. Gynecol Endocrinol 2001

Fig. 1. Analogues de la GNRH et récepteurs aux estrogènes et à la progestérone.

- Luo a objectivé un effet direct des agonistes sur la croissance cellulaire mais aussi indirect du fait d'un rétrocontrôle négatif concernant certains facteurs de croissance comme TGF- β [3].
- Enfin, il est important de rappeler le travail de Di Lieto mené sur 86 patientes programmées pour une intervention chirurgicale pour raison de fibrome. Dans le groupe soumis en préopératoire au traitement par analogues sur une durée de trois mois, il met en évidence par rapport à un groupe témoin non traité [4] :
 - une diminution significative de l'expression de certains facteurs de croissance (FGF, VRGF, PDGF) ;
 - ainsi qu'une réduction du nombre total des vaisseaux et des néovaisseaux dans le tissu myomateux, laissant supposer l'influence de traitement sur l'angiogenèse lésionnelle.

L'ensemble de ces travaux éclaire d'un jour nouveau le mode d'action sur les myomes des analogues de la GnRH. Ils ne permettent plus de limiter celui-ci à l'hypoestrogénie pseudoménopausique, explication unique et trop simpliste jusqu'alors proposée. Ils soulignent le rôle certain joué par la vascularisation dans la réponse ou l'insensibilité des myomes à l'imprégnation par agonistes.

On pourrait dès lors imaginer une discrimination préthérapeutique fondée sur l'existence et l'importance ou à l'inverse l'absence de vascularisation identifiée par l'imagerie. Les travaux fondés sur l'évaluation par le biais du Doppler de l'irrigation des myomes ne permettent malheureusement pas de conclure. La cartographie vasculaire ultrasonore ne semble pas avoir été corrélée de manière analytique au résultat du traitement par analogues. S'agit-il d'un oubli ou d'un échec de certaines tentatives rapidement avortées ? L'avenir le dira... peut-être... De telles études seraient pourtant intéressantes dans le contexte récent qui offre à l'embolisation une autre approche thérapeutique vasculaire du traitement des fibromes. Toutefois, on trouve dans la littérature sous la signature de Takaliaski un travail publié en 2001 évaluant l'IRM en T2 gadolinium avant et après six mois d'analogues chez 40 femmes porteuses de myomes. Il apparaît que la réduction volumétrique est de 46 % pour les

myomes rehaussés par gadolinium avant traitement, contre 17 % seulement dans le cas inverse. Ce travail qui pourrait conférer à l'IRM un rôle prédictif de l'efficacité du traitement par analogues n'a toutefois pas reçu d'autres confirmations [5].

Les recommandations officielles concernant le traitement du fibrome n'ont jamais fait la part belle aux analogues. Pour ceux qui se souviennent des RMO publiés en 1994 et de la référence 3/1994 concernant l'hystérectomie et le fibrome, leur relecture, tirant d'ailleurs ces recommandations de l'oubli total dans lequel elles se sont enlisées, confirmerait la non-considération des analogues dans l'arsenal thérapeutique de l'époque. Il n'est pas certain que le passé soit démenti par le présent récent. En octobre 2004, l'Afssaps a publié dans le cadre de ses recommandations de bonne pratique, ses propositions concernant les traitements médicamenteux du fibrome utérin. On peut ainsi y lire les considérations suivantes :

- « ...il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux susceptible de faire disparaître les fibromes utérins... » ;
- « ...il n'y a aucune indication à recourir à une thérapeutique médicamenteuse en cas de fibrome asymptomatique... » ;
- « ... en cas de fibrome symptomatique les traitements sont toujours de courte durée inférieure à six mois et visent les symptômes attribués au fibrome... ».

Ces affirmations ne sont certainement pas inexactes mais schématiques et caricaturales ; elles sont loin de refléter les situations que le praticien rencontre en consultation au quotidien et qui s'écartent d'un cadre ainsi brossé de manière beaucoup trop simpliste. Par ailleurs, certaines autres recommandations figurant au même texte pourraient cependant être largement discutées, du fait de leur excessif négativisme :

- « ...le myome sous-muqueux ne relève jamais d'un traitement médical... » ;
- « ...un fibrome asymptomatique de moins de 10 cm ne justifie aucune prise en charge et de plus de 10 cm aucun traitement médical... ».

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9329540>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9329540>

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