



# Recommandations pour la pratique clinique

## Prise en charge des fibromes utérins

### Contraception, THS et myomes

C. Jamin

Paris

Que les myomes soient hormono-dépendants est une évidence non discutable. Ils n'apparaissent qu'après la puberté, ne se développent plus ou régressent après disparition de l'imprégnation hormonale, qu'il s'agisse d'une castration chirurgicale ou iatrogène ou bien d'une ménopause précoce ou physiologique. Leur croissance est, par ailleurs, peut-être augmentée lors d'une imprégnation hormonale excessive (administration de doses pharmacologiques d'œstroprogestatifs ou grossesse).

Parmi les hormones ovariennes en cause, stéroïdiennes ou peptidiques, l'œstradiol fait figure d'accusé crédible. Mais la progestérone et les progestatifs ne sont pas pour autant innocents, ainsi :

— l'adjonction de progestatif lors d'un traitement par analogue de la LHRH renverse en partie l'effet thérapeutique de la castration chimique [24].

— par ailleurs il a été décrit des situations où de fortes doses de progestatifs augmentent la taille d'un fibrome, malgré la prescription d'un anti-œstrogènes [14]. L'effet du progestatif ne passe donc pas par une arômatization.

Cependant chez les femmes ayant des fibromes, les niveaux circulants d'œstrone, d'œstradiol et de progestérone sont normaux [7].

#### ■ LA CONTRACEPTION

##### La contraception œstroprogestative

— Est-elle susceptible, du fait des doses pharmacologiques d'œstroprogestatifs administrées, de favoriser l'apparition des myomes ?

Il n'existe aucune publication allant dans ce sens [4, 5, 15, 17, 20] (*tableau I*).

• La contraception œstroprogestative a-t-elle un rôle de promotion sur des myomes existants ?

Une étude non randomisée comparative vs témoins a évalué l'influence d'une contraception dosée à 30 µg d'éthinyl œstradiol (EE2) (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération) sur le volume de myomes asymptomatiques mesuré par échographie abdominale n = 55. Trente-deux femmes porteuses de myomes n'ont pas reçu de contraception orale (CO). Il n'existe pas de différence d'évolution entre les 2 groupes mesurés manuellement ou par échographie. Le volume et la durée des menstruations ont diminué dans le groupe CO, entraînant une augmentation de l'hématocrite [11, 12].

Il existe cependant quelques observations publiées de régression de volume de myomes après arrêt de la contraception orale [2].

##### La contraception par dispositif intra-utérin (DIU)

L'utilisation de DIU est en général contre-indiquée s'il existe des ménorragies en rapport avec un myome. Il n'existe cependant pas d'étude publiée montrant une augmentation des saignements après pose d'un DIU.

L'utilisation d'un DIU au levonorgestrel en présence de fibromes a en revanche fait l'objet de deux études : l'une prospective pilote [6] de 5 femmes présentant des ménorragies, suivies 6 à 18 mois, ayant un myome avec ménorragies. Il a été observé une réduction des pertes sanguines et du volume des myomes. Une autre étude prospective sur 7 ans de 142 femmes a comparé un DIU classique au cuivre à un DIU au levonorgestrel. Chez les femmes porteuses d'un DIU au cuivre, 14 cas de fibromes sont apparus et un seul chez celles ayant le DIU au levonorgestrel. Avec les DIU au cuivre, les fibromes ont augmenté de volume et 5 ont dû être opérés [23].

##### La contraception progestative

La contraception par microprogestatifs n'a pas fait l'objet d'études.

Tableau I Fibromes et contraception orale.

Auteur/Étude Pays année	Type d'étude	Nbre de cas avec fibrome	RR	Date ou durée d'utilisation de CO
RCGP UK 1974	Cohorte	142	0,4* 1	Utilisation en cours Utilisation passée
Walmart Creek US 1981	Cohorte	505	1,5 1,9	Utilisatrice Utilisation > 6 ans
Ross UK 1986	Cohorte	535	1 0,8 0,8 0,7 0,5	Utilisation 1-24 mois Utilisation 25-48 mois Utilisation 4-96 mois Utilisation 97-144 mois Ø 145 mois
Parazzini Italie 1992	Cas Contrôle (fibromes chirurgicaux)	390	1	Utilisatrice
Marshall US 1998	Cohorte Diagnostic échographique et chirurgical	3006	0,9 1,05 0,98 0,75 0,50* 0,7 0,8 1,06	En cours Passée < 24 mois 24-46 mois 46-72 mois 72-144 mois 144-120 mois > 120
Chiaffarino Italie 1999	Cas contrôle	843	1,1 0,3* 1,1 0,8 0,7*	Utilisation Utilisation en cours Passée Jusqu'à 6 ans Plus de 7 ans

La contraception macro-progestative n'a pas non plus fait l'objet de recherches structurées. Quelques cas d'amélioration des saignements ont été rapportés, sans qu'il soit possible d'attribuer cet effet à une action sur le fibrome ou sur une hyperplasie associée. L'utilisation de progestatifs prégnanes ou norprégnanes 20-21 j./28 est fréquente, avec pour certains une efficacité clinique. Il faut préciser que ce mode de contraception entraîne une hypo-œstrogénie chronique peut-être bénéfique pour les fibromes, mais dont l'innocuité osseuse et vasculaire n'a pas été évaluée.

Un cas d'augmentation de volume de fibrome régressif après arrêt a été publié avec de l'acétate de megestrol [14]. En 1961 des cas d'augmentation de volume avaient déjà été signalées avec du norethindrel [19].

— Ainsi la contraception orale œstroprogestative ne s'accompagne pas d'une augmentation de l'incidence des fibromes (niveau de preuve 3). (NP 3).

— L'utilisation d'une contraception orale faiblement dosée (30 µg d'EE2) de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération ne s'accompagne pas d'une augmentation en général de la taille des fibromes (NP 3).

— Certains myomes peuvent régresser à l'arrêt d'une CO (NP 4).

— Les DIU augmentent les saignements des myomes (NP 5).

— L'utilisation d'un DIU libérant du levonorgestrel peut peut-être limiter l'accroissement des myomes et leurs conséquences hémorragiques et chirurgicales (NP 4).

— Il n'existe pas d'argument rationnel pour proposer une contraception progestative pure plutôt qu'œstroprogestative s'il existe des fibromes.

#### LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) ET LES FIBROMES

Trois niveaux de questions se posent :

1- le THS est-il susceptible de faire apparaître des fibromes ?

2- le THS entretient-il ou peut-il accroître un fibrome préexistant ?

3- Quel est l'effet d'un THS chez une femme traitée par analogue de la LHRH ?

#### Le THS peut-il induire des fibromes ?

Il ne semble pas exister de publications explorant de manière structurée cette question. Quelques cas

ont été décrits de fibromes pulmonaires, utérins ou rétropéritonéaux apparaissant sous THS [9].

Il n'est pas exceptionnel de devoir, en pratique quotidienne, interrompre un THS du fait de la découverte d'un fibrome méconnu jusqu'alors. Affirmer que ces fibromes ont été induits par le THS est difficile. Il est cependant probable qu'ils sont passés du stade infraclinique au stade clinique. (NP 5).

Dans un modèle animal de cobaye, le THS chez les animaux ovariectomisés induit des fibromes. Les animaux non ovariectomisés développent plus tardivement et de façon moindre des fibromes [18].

### **Le THS influe-t-il sur le devenir des fibromes ?**

#### *Fibromes asymptomatiques*

Dans une étude randomisée œstrogènes transdermiques 50 µg par jour + médroxy progestérone acétate (MPA) 5 mg n = 20 (groupe 1) versus œstrogènes conjugués équinés (ECE) 0,625 mg + MPA 2,5 mg n = 20 (groupe 2) chez des femmes ménopausées porteuses de fibromes chez qui il est institué un THS : les fibromes ont une dimension < 20 mm et sont asymptomatiques la taille des fibromes est mesurée par échographie avant et après un an de traitement. La taille des fibromes n'a pas augmenté dans le groupe 2 et a augmenté de manière significative dans le groupe 1 (35 %)S. [22]. (NP 3). Il est regrettable que les 2 groupes n'aient pas reçu la même dose de progestatifs.

Une autre étude randomisée (n = 50) vs tibolone d'ECE 0,625 mg + 5 mg de MPA ne montre pas d'augmentation de volume des myomes asymptomatiques [8] dans les deux groupes, avec moins de saignements dans le groupe tibolone (produit actuellement non commercialisé en France).

Ainsi certains THS peuvent s'accompagner d'une augmentation de taille de fibromes préexistants. Cette augmentation est cependant inconsciemment rapportée. En tout état de cause, l'hystérectomie de principe ne se justifie pas en cas de fibromes asymptomatiques pour pouvoir appliquer le THS.

#### *Fibromes symptomatiques*

Les femmes présentant des saignements anormaux sous THS ont statistiquement plus de fibromes que les témoins [1] (NP 2).

En pratique clinique il est fréquent de voir perdurer les ménorragies sous THS chez les femmes porteuses

en péri-ménopause de fibromes symptomatiques. L'utilisation de doses faibles d'œstrogènes permet parfois de ne pas reproduire des hémorragies de privation de volume excessif. (NP 5). Si malgré ces faibles doses les saignements persistent il faut mettre en balance l'utilisation de traitements alternatifs et l'hystérectomie.

— La tibolone utilisée comme THS n'augmente pas le volume des fibromes asymptomatiques de plus de 20 mm dans une étude randomisée (n = 20) vs abstention (n = 20). NP 3 [13]. Une autre étude vs THS classique confirme cette absence d'effet sur le volume des myomes et la tibolone donne moins de saignements irréguliers que le THS [8].

### **Add back thérapie par THS**

L'objectif de l'utilisation des analogues de la LHRH comme traitement des fibromes est de mettre l'ovaire au repos, créant une ménopause artificielle avec carence œstroprogestative. Du fait des effets secondaires de cette thérapeutique (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, ostéopénie, troubles métaboliques) une substitution hormonale progestative ou œstroprogestative a été proposée à dose inférieure à ce qu'aurait sécrété l'ovaire non bloqué (théorie du seuil œstrogénique) [10]. L'effet de ces traitements « add back » sur les fibromes représente un bon modèle pour évaluer les effets des différentes hormones sur les fibromes et de leur dose.

Pendant les analogues de la LHRH ont des effets hormonaux ovariens différents de la ménopause naturelle, par ailleurs ils effondrent le taux de gonadotrophines et peuvent avoir des effets propres sur les fibromes. Ainsi les effets de l'add back therapy ne sont pas totalement superposables à ceux du THS, la situation préthérapeutique étant différente.

Friedman propose ECE 0,625 mg + 0,7 mg de norethinodrone sans voir l'efficacité du traitement par analogue détériorée [10, 11].

Thomas trouve un résultat identique avec une association d'œstradiol oral à la dose de 1 mg + norgestrel 0,5 mg 10 jours [24].

L'add back thérapie par MPA reverse en partie l'effet de l'analogue [3]. La tibolone utilisée en add back thérapie ne modifie que l'effet positif de l'analogue [16].

Ces études sont faites sur de trop petites séries et surtout sur des durées trop courtes pour pouvoir être extrapolées au THS utilisé pendant plusieurs années.

— Ainsi le THS entretient souvent les ménorragies en rapport avec des fibromes de la périménopause (NP 5).

— Le THS peut parfois s'accompagner de l'apparition de fibromes symptomatiques ou asymptomatiques qui régressent à son arrêt. Les rares travaux disponibles sont contradictoires.

— Certains THS favorisent la croissance de fibromes préexistants (NP 3), d'autres non.

— Le type et la dose de progestatif (MPA) pourraient jouer un rôle dans cet effet du THS sur les fibromes. Les dérivés de la 19 nortestostérone semblent avoir moins d'effets délétères.

## ■ RÉFÉRENCES

- Akkad A, Habiba M, Ismail N *et al.* Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 330-4.
- Barbieri R. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 276-7.
- Carr B, Marshburn P, Weatherhall P *et al.* An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1217-23.
- Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C *et al.* Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions *Contraception* 1998; 57: 11-8.
- Chiaffarino F, Parazzini F, la Vecchia *et al.* Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case control study *Brit J Obstet Gynecol* 1999; 106: 857-60
- Coleman M, McCowan L, Farquhar C. The levonorgestrel-releasing intrauterine device: a wilder role than contraception. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997; 37, 2: 195-201.
- Dawood Y, Khan-Dawood F. Plasma insulin-like growth factor-I, CA-125, estrogen, and progesterone in women with leiomyomas *Fertil Steril* 1994; 61: 617-21.
- De Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P *et al.* Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas* 1998, 29: 261-4.
- Dixon JC, Vyas S.K. Retroperitoneal leiomyoma presenting after hormone replacement therapy *J Obstet Gynecol* 1997; 17: 592-3.
- Friedman A, Lobel S, Rein *et al.* Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1114-9.
- Friedman A, Daly M, Juneau-Norcross M *et al.* A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1439-45.
- Friedman A, Thomas P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol* 1995; 85: 631-5.
- Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C *et al.* Effect of tibolone on postmenopausal women with myoma. *Maturitas* 1997; 27: 187-91.
- Harrison-Woolrych M. Fibroid growth in response to high-dose progestogen. *Fertil Steril* 1995; 64: 191-2
- Marshall L, Spiegelman D, Goldman M. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata *Fertil Steril* 1998; 70: 432-9.
- Palomba S, Affinito P, Tommaselli G *et al.* A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; 70: 111-8.
- Parazzini F, Negri E, la Vecchia C *et al.* Oral contraceptive and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 430-3.
- Porter K, Tsibris J, Nicosia S *et al.* Estrogen-induced guinea pig model for uterine leiomyomas: do the ovaries protect? *Biol Reproduc* 1995; 52: 824-32.
- Rein M, Barbieri R, Friedman J. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 14-8.
- Ross R, Pike M, Vessey M, *et al.* Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Brit Med J* 1996; 293: 359-62.
- Scialli A, Jestila K. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1995; 64: 313-20.
- Sener A, Gokmen O, Seckin N *et al.* The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996; 65: 354-7.
- Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 µg/d and the Copper TCU 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61: 70-7.
- Thomas E.J. Add-back therapy for long-term use in dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids. *Brit J Obstet Gynecol* 1996; 103: 18-21.