

Traitement alternatif des myomes utérins: le point dans la prise en charge ?



Orléans

2016

Pr H Marret

Dr L Ouldamer

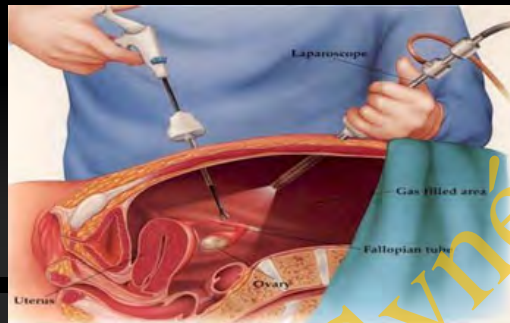
Pr F Patat

Dr A Bleuzen

Pr D Herbreteau

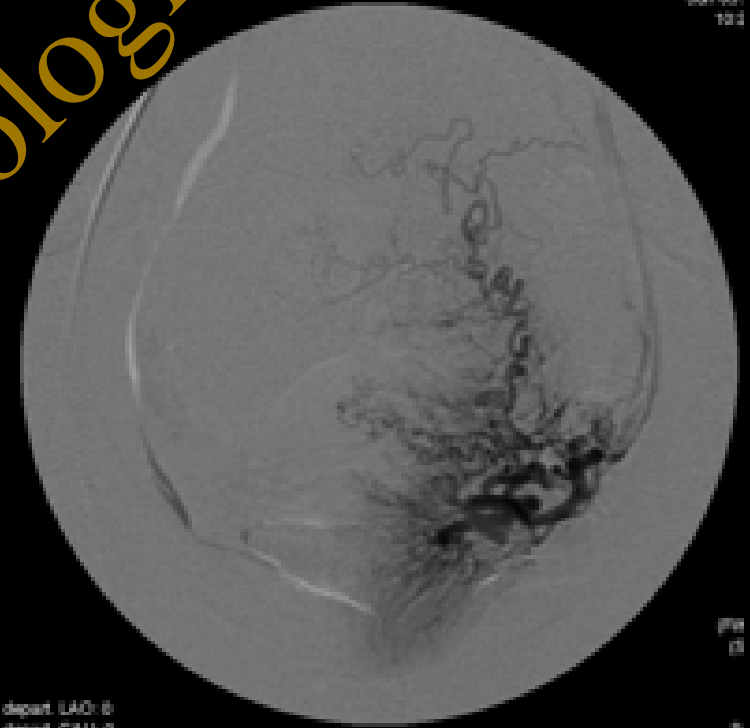
Pole de gynécologie obstétrique et
médecine de la reproduction
Hôpital Bretonneau 37044 Tours
Cedex1 France

Traitements proposés pour les fibromes utérins



CHRU BRISTOL
HEPATOLOGIE

8:33
17 Mar 08
A l'ordinateur
Jun 08
10:1



départ LAO: 6
démarré CUII 3

1/18
1/1

Traitement médicaux

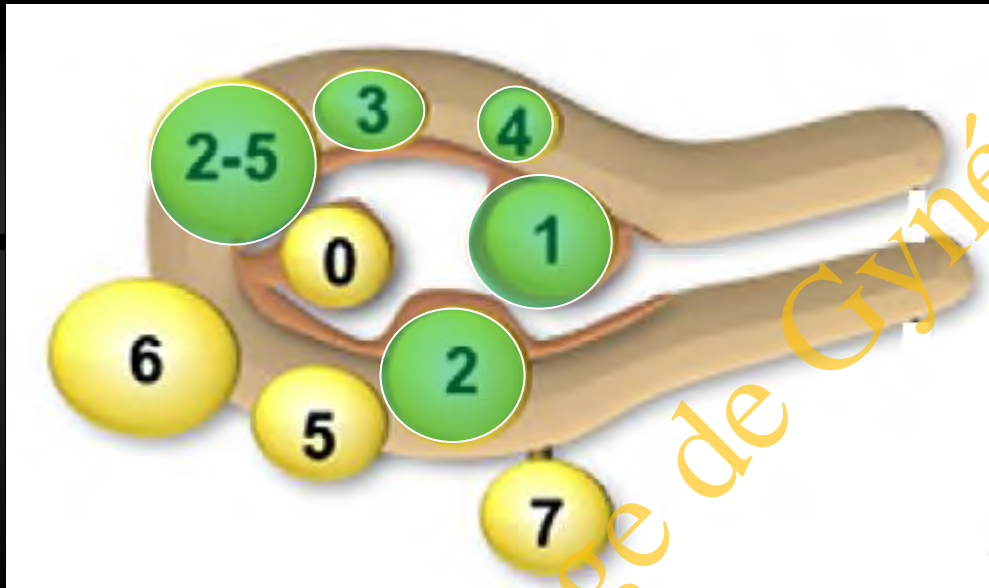
Chirurgie
Myomectomie

Embolisation des artères utérines



Deux jours d'IRM non stop ou 20
flacons d'embosphères !!!!!





NOUVELLE CLASSIFICATION DES MYOMES

* Based on the FIGO Classification for fibroids (Munro et al, 2011)

Objectifs conserver l'utérus ou non ?

Si désir de grossesse vrai : un traitement de référence la myomectomie quelque soit la voie

Les alternatives sont de la recherche Lune 2

Sinon

Si désir de conservation seul

Les alternatives sont possibles

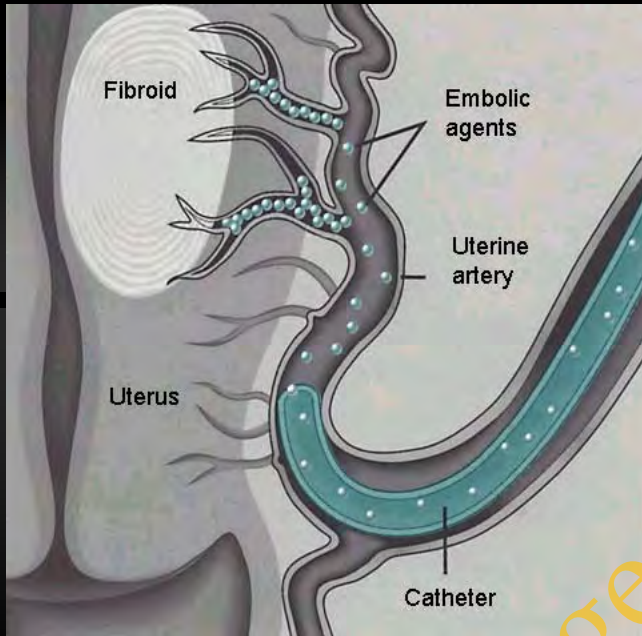
Hystérectomie 100% de succès pour 2% de complications (taille dépendant)

Voie basse et coelio

Myomectomie

- ✓ La voie cœlioscopique est recommandée pour les myomes interstitielles et sous-séreux symptomatiques, uniques & de diamètre inférieur à 8 cm (grade C).
- ✓ La myomectomie par laparotomie est recommandée pour les myomes multiples (> 3) ou mesurant plus de 9 cm (grade C).
- ✓ L'utilisation d'une barrière antiadhérentielle lors de la myomectomie est recommandée pour éviter les adhérences (grade A).

Le gold standard: Embolisation des artères utérines : UAE



Injection sélective de microparticules Ivalon* ou embosphères* par neuroradiologues avec Cathétérisation de l'artère utérine et puis g

Collège de Gynécologie CVL

Indications

Traitement de choix si plus de désir de grossesse

Possible si plusieurs fibromes, quelque soit la texture du myome à l'IRM (sauf déjà nécrosé)

Pas les sous séreux pédiculés et pas les sous muqueux et < 10 cm pour embolisation seule

Il faut une IRM T1 T2 GADO

Maturité de prise en charge

Durée de 1 heure

Hospitalisation sur une journée 24 heures

Traitement très bien supporté, mais douleurs parfois importantes à gérer.

Sédation importante ou rachianesthésie : Analgésie démarrée dès le début de l'intervention (Morphinique AINS, paracétamol ou lamaline ou acupan)

Pompe à morphine à la suite : EVA post op moyenne: 5

Reprise de travail à une semaine.

La procédure : artériographie

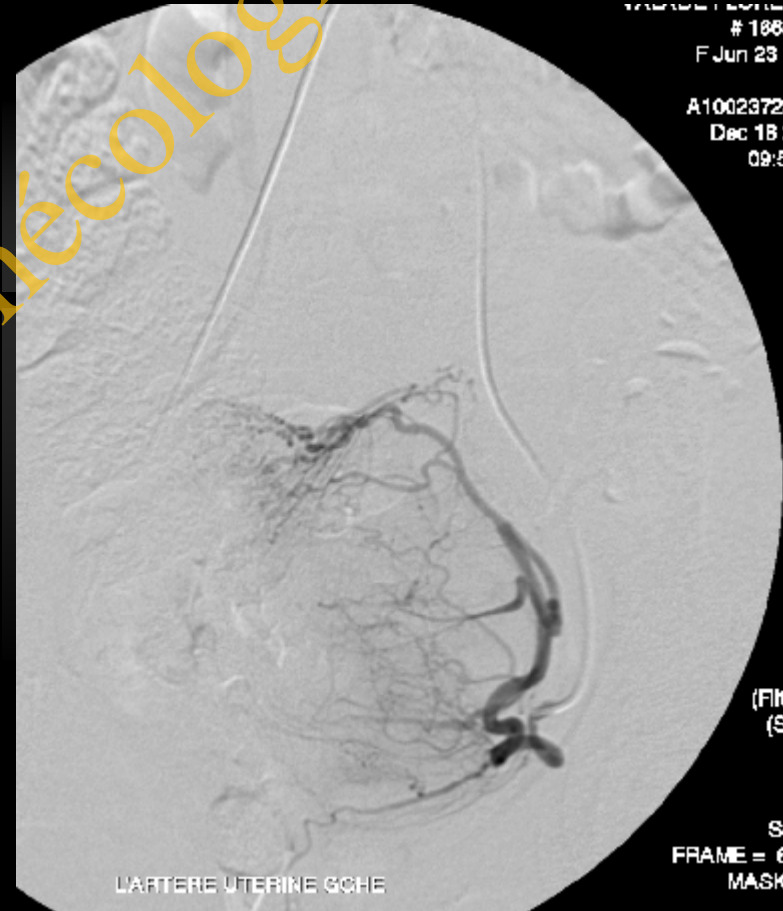
GE MEDICAL SYSTEMS
CHRU BRETONNEAU
HERBRETEAU DENIS



depart. LAC: 0
depart. CAU: 0
depart. L: 0
Mag = 1.00

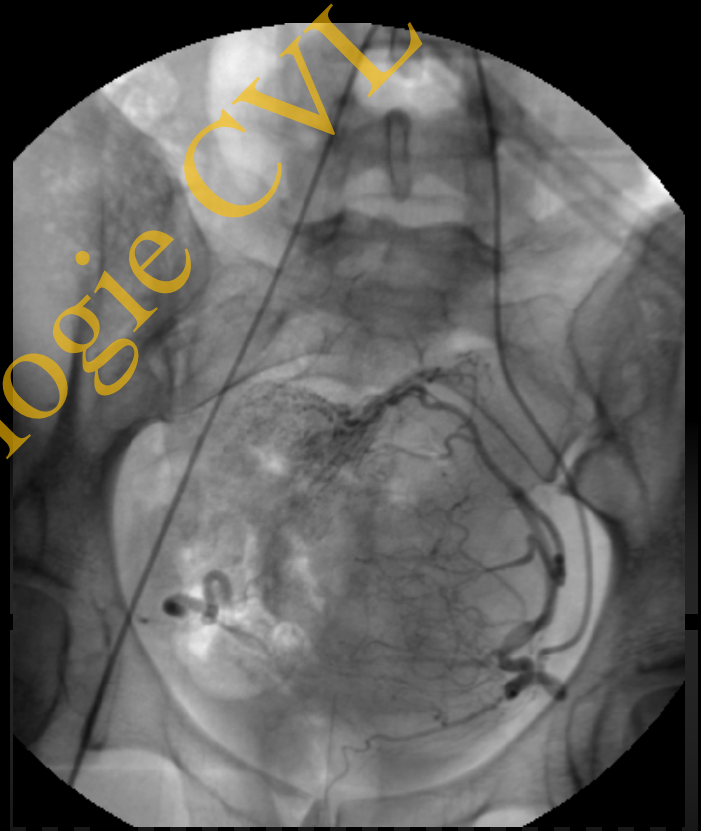
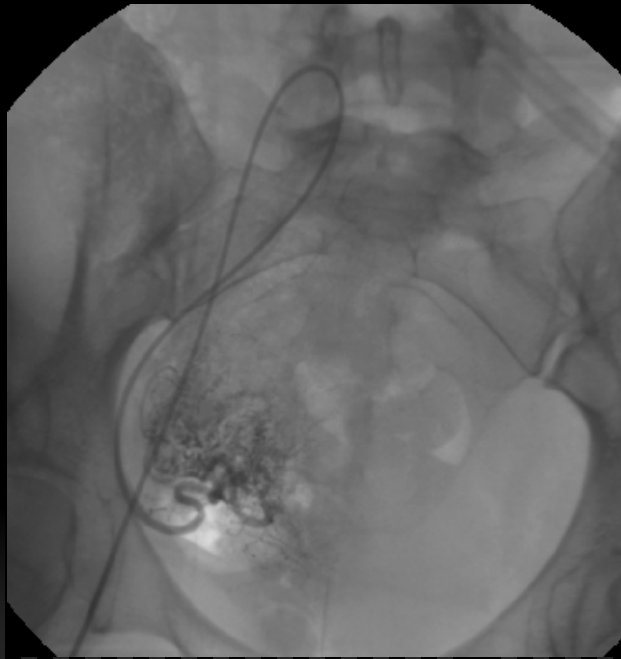
TABLET IDENTIFICATION
1885917
F Jun 23 1972

A10023728692
Dec 18 2007
09:58:48



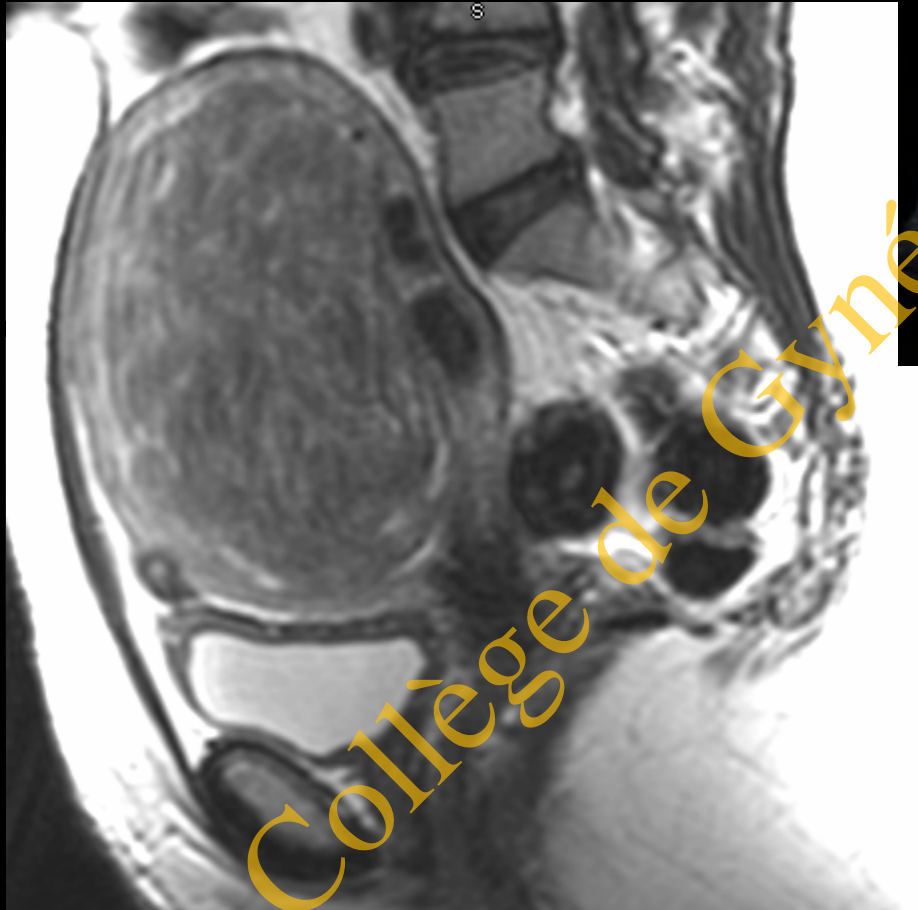
(Flt. 5)
(Shut.)

Seq: 2
FRAME = 6 / 14
MASK = 2



Collège de Gynécologie CVL

Exemple à Tours



Collège de Gynécologie CVL



CHR BRETONNEAU



départ. RAO: 3
départ. CAU: 0
départ. L: 0
Mag = 1.00

L'ARTERE UTERINE DTE

CHR BRETONNEAU



départ. LAO: 0
départ. CAU: 0
départ. L: 0
Mag = 1.00

L'ARTERE UTERINE GQHE

Collège de Gynécologie CVL

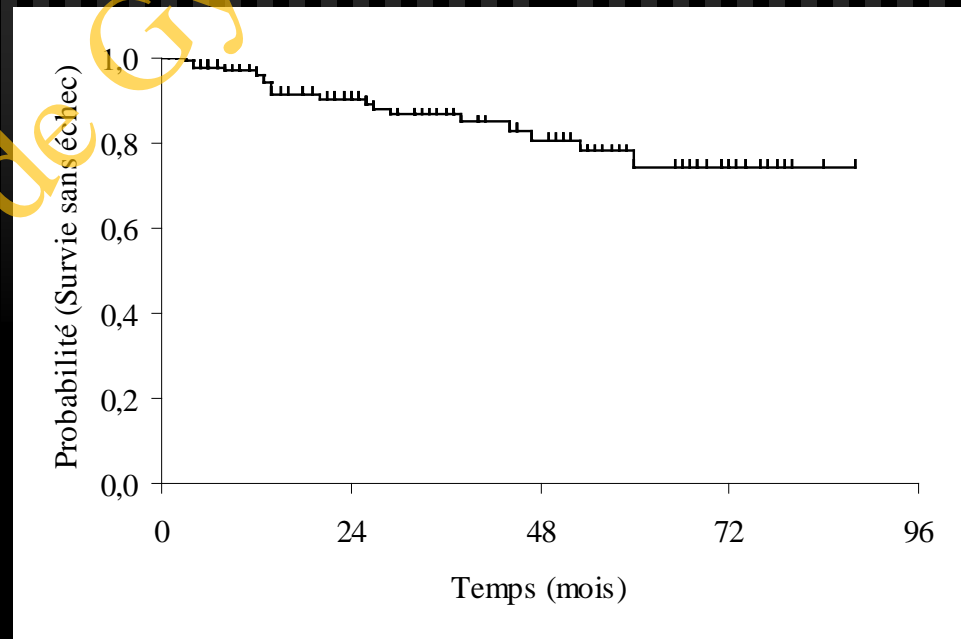
Expérience de Tours

139 patientes entre 1998 et 2003 avec PVA

157 patientes entre 2000 et 2006 avec embosphères


19 échecs : survie sans récidive : 79.3% à 48 mois avec le PVA

20 échecs : survie sans récidive : 87.5 à 36 mois avec les embosphères



✓ L'embolisation des artères utérines n'est pas le traitement de première intention chez les patientes ayant un désir de grossesse (grade C). Les patientes doivent être informées des risques en cas de souhait de grossesse après embolisation (grade A).

- ✓ Risque ovarien
- ✓ Risque expulsion et synéchie
- ✓ Risque hémorragique
- ✓ Risque trouble de la placentation

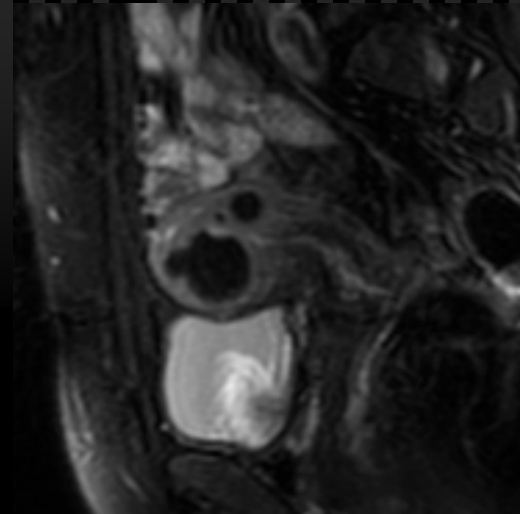


L'embolisation des artères utérines avant myomectomie (préopératoire ou technique combinée) réduit significativement les saignements per-opératoires (NP3) et peut se discuter au cas par cas (grade C).

Permet de traiter les petits myomes par l'embolisation et de retirer les gros par la myomectomie

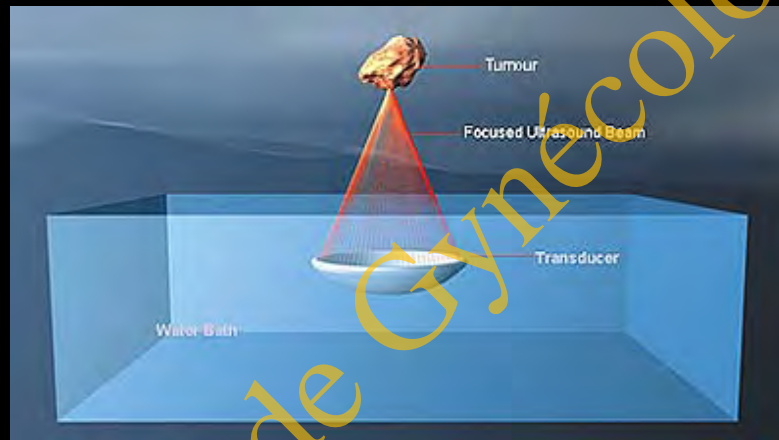
Mais cumul les risques des deux techniques

De part son efficacité et sa faible morbidité, elle est une option thérapeutique pour les myomes symptomatiques chez la femme sans désir de grossesse (grade A) face à la myomectomie ou à l'hystérectomie

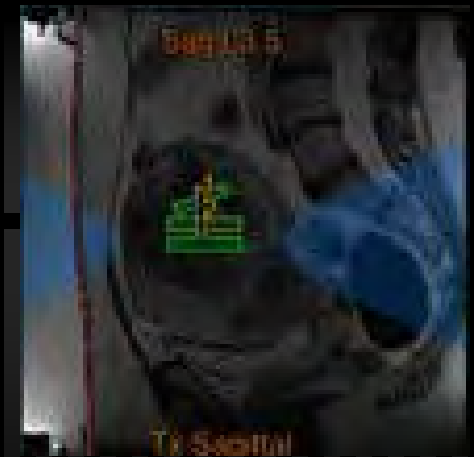


MR guided Focused UltraSound

MRgFUS =



+



guidage IRM

Autre possibilité HIFU

(High Intensity Focused Ultrasound) guidage par échographie

N'existe plus en France

Les traitements médicaux

Pour les saignements (exacyl,
progestatif mirena)

Pour la diminution de taille et les
saignements

Les analogues de la LHRH

Les SPRM esmya

• La Leuproréline et la Triptoréline (analogues de la GnRH) sont indiqués:

• en pré thérapeutique des myomes utérins,

• associés à une anémie ($Hg < 8$ g/dl),

• si nécessité de réduction de la taille du myome

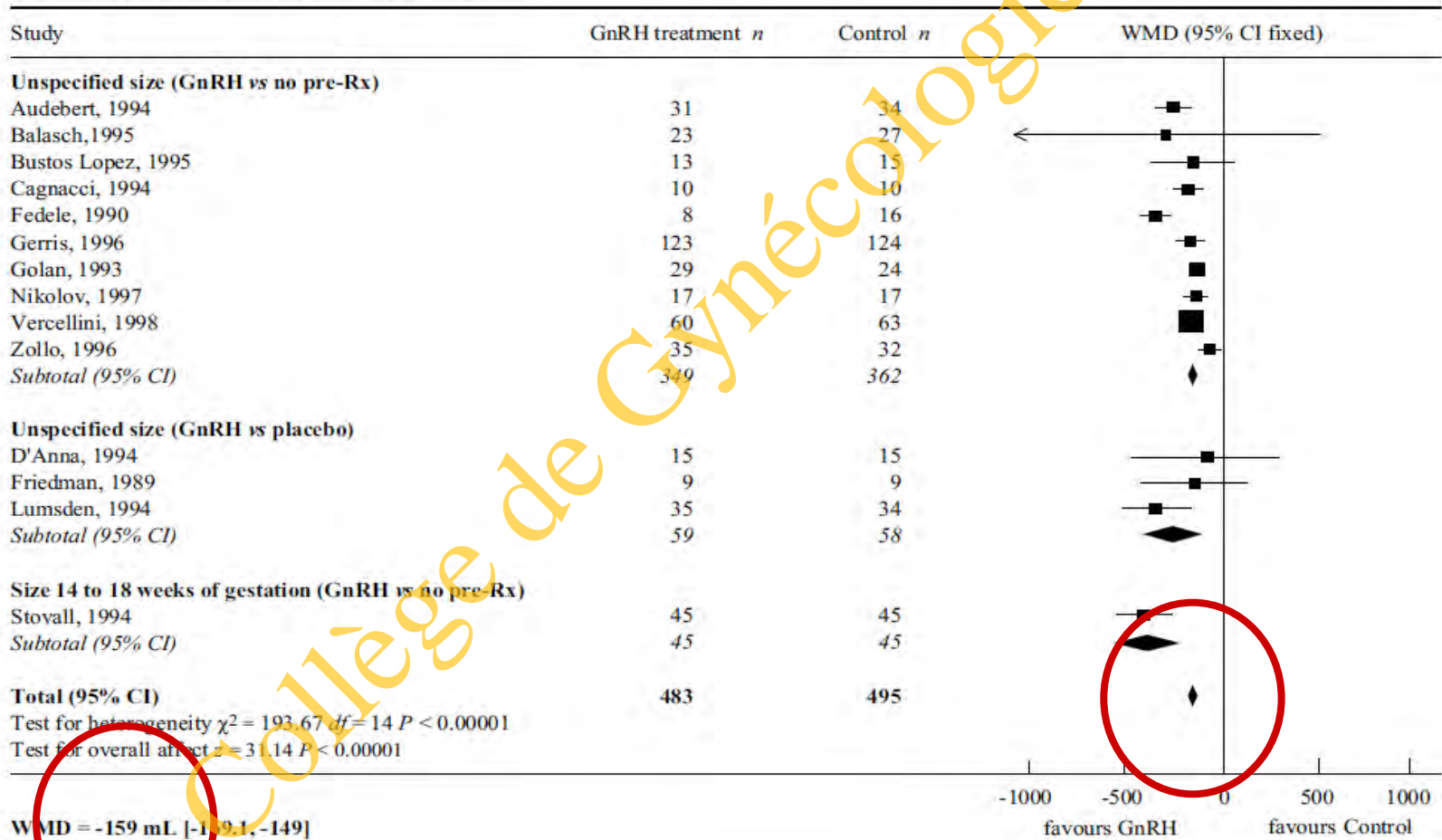
• pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie vaginale (grade A).

• La durée est limitée à 3 mois. L'addback thérapie n'est pas nécessaire.

Bjog 2002

1102 A. LETHABY ET AL.

Outcome: Uterine volume (mL) (pre-operative).



Ulipristal Esmya

4 études randomisées princeps

2 pour le traitement pré-opératoire

2 pour le traitement au long cours

Une étude de pratique européenne

Collège de Gynécologie

CVL

Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery

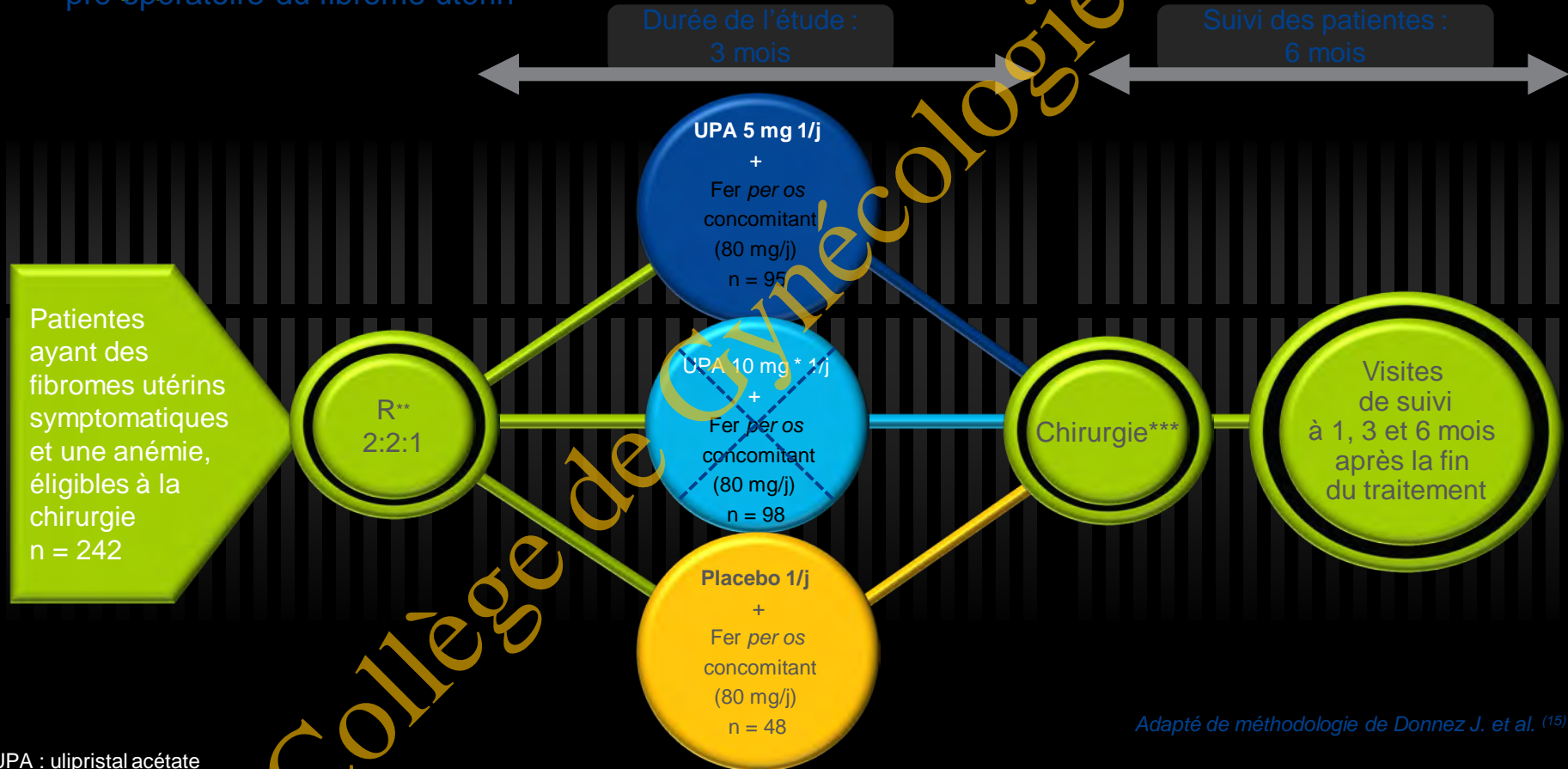
Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Tetyana F. Tatarchuk, M.D., Ph.D.,

- ✓ 242 patientes randomisées avec des myomes de toutes localisations et des utérus de plus de 300 cc en moyenne pour des myomes de 100cc
- ✓ Avec des symptômes importants et une anémie 9g
- ✓ 3 mois de traitement

Schéma de l'étude Pearl I

PEARL I

Étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparant deux doses fixes d'UPA (5 mg et 10 mg*) à un placebo, en association avec du Fer, en traitement pré-opératoire du fibrome utérin



Adapté de méthodologie de Donnez J. et al. (15)

UPA : ulipristal acétate

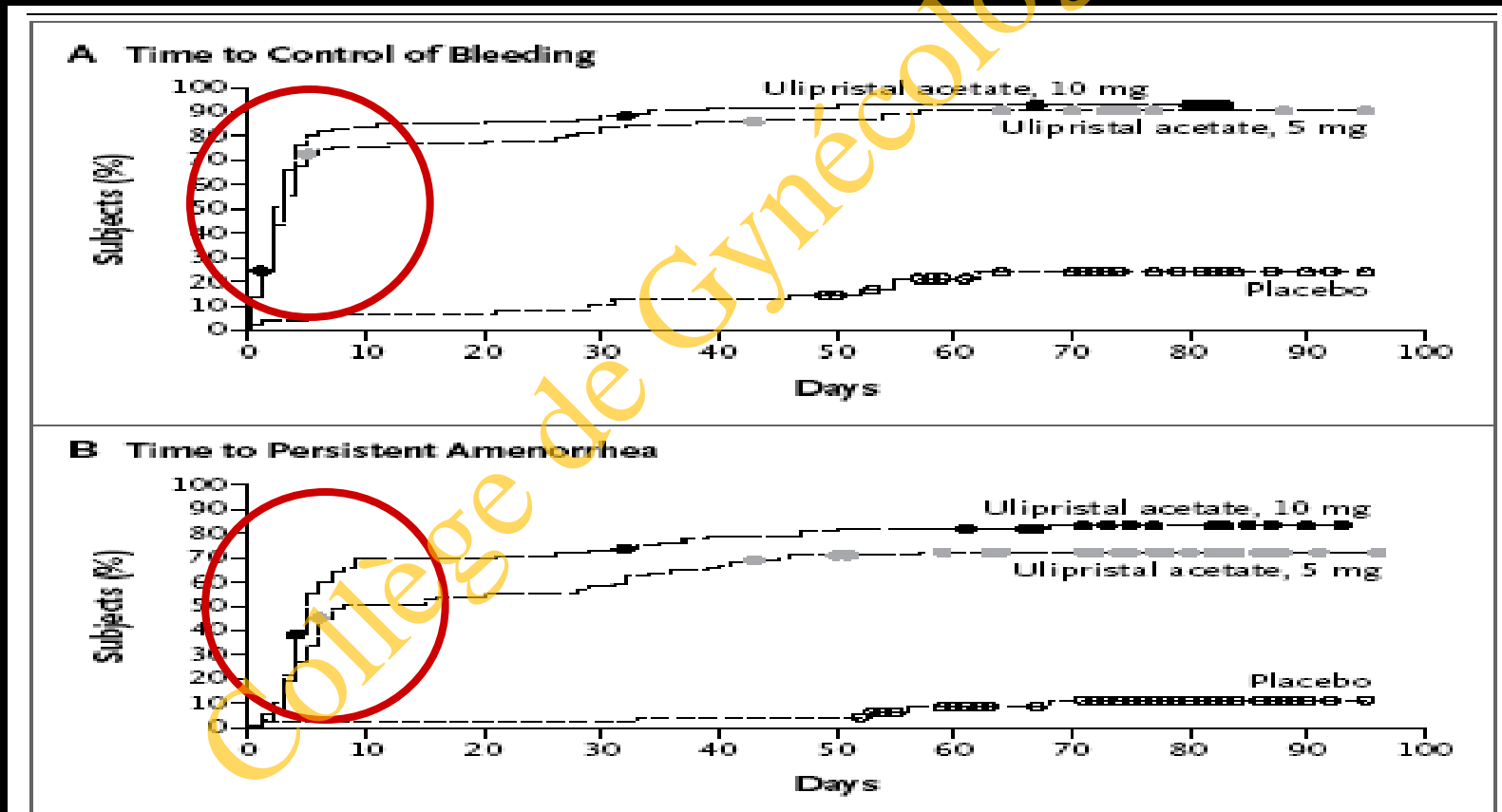
* Le médicament ayant obtenu l'AMM est Esmya® en comprimé de 5 mg, avec un schéma autorisé de 5 mg/jour pour 3 mois maximum.

** Les patientes ont été randomisées selon un rapport de 2:2:1.

*** Seules les patientes présentant les critères nécessaires pour une intervention chirurgicale ont eu une hystérectomie, une myomectomie, une embolisation utérine ou une ablation de l'endomètre, selon le jugement de l'investigateur.

(15) Donnez J. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med 2012;366(5):409-420.

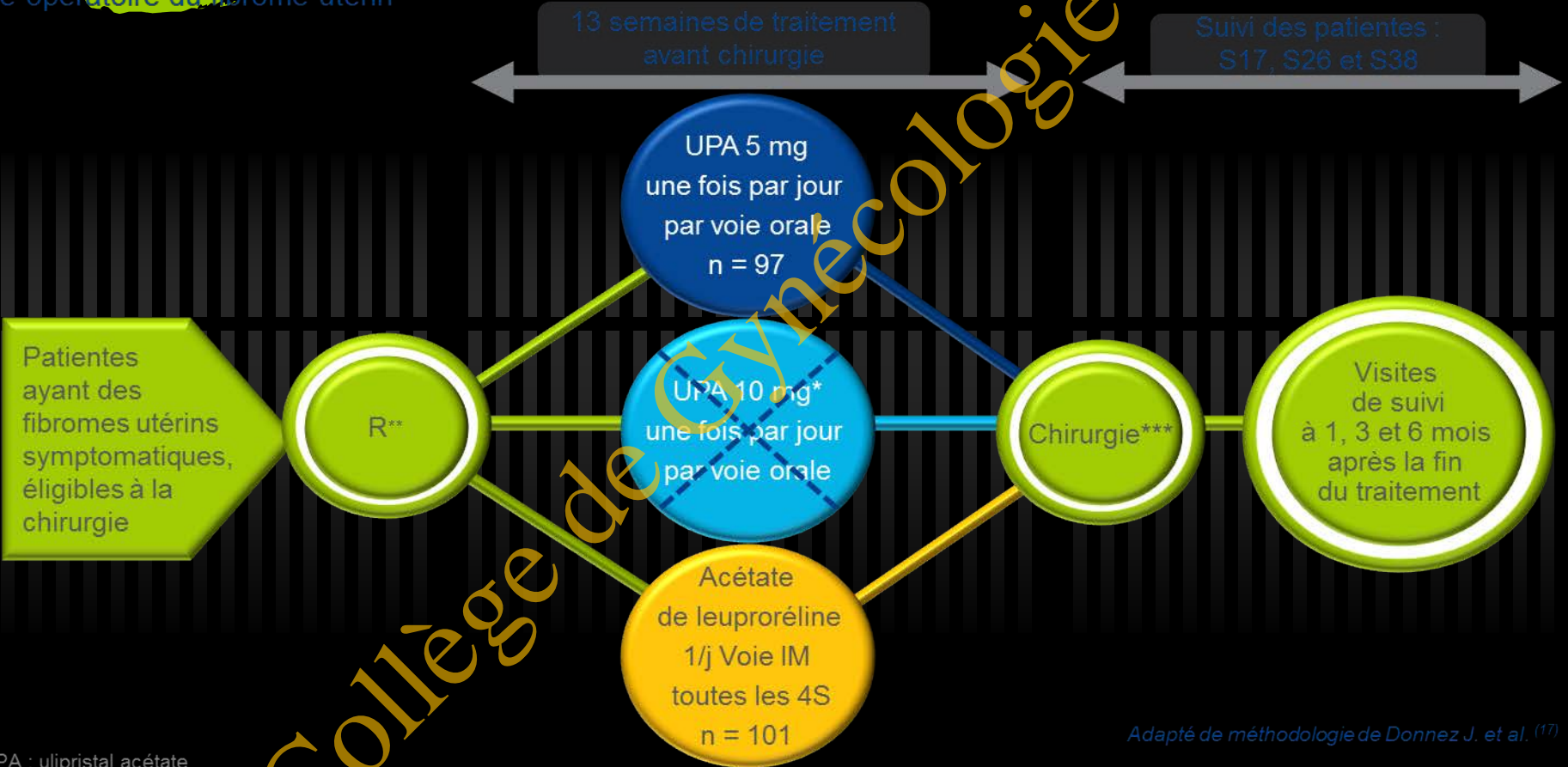
Approximativement 50% des patientes dans le groupe 5-mg de l'acétate d'ulipristal et 70% des patientes dans le groupe 10-mg étaient en aménorrhée dans les 10 premiers jours de traitement.



- ✓ Céphalées et mastodynies sont les principaux effets secondaires
- ✓ Modification histologique bénigne de l'endomètre régressive à 6 mois
- ✓ 50% de chirurgie ou UAE à 6 mois
- ✓ Retour des règles à 30 jours après arrêt du traitement
- ✓ L'efficacité du traitement sur le volume utérin ou celui des myomes était prolongée jusqu'à la semaine 26 et un retour à la situation initiale constaté à la semaine 38.

PEARL II

Étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparant deux doses fixes d'UPA (5 mg et 10 mg*) à l'acétate de leuproréline (3,75 mg par voie intra-musculaire, 1 fois par mois), en traitement pré-opératoire du fibrome utérin



UPA : ulipristal acétate

* Le médicament ayant obtenu l'AMM est Esmya® en comprimé de 5 mg, avec un schéma autorisé de 5 mg/jour pour 3 mois maximum.

** Les patientes ont été randomisées selon un rapport de 2:2:1.

*** Seules les patientes présentant les critères nécessaires pour une intervention chirurgicale ont eu une hystérectomie, une myomectomie, une embolisation utérine ou une ablation de l'endomètre, selon le jugement de l'investigateur.

(17) Donnez J. et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012;366(5):421-432.

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D.,

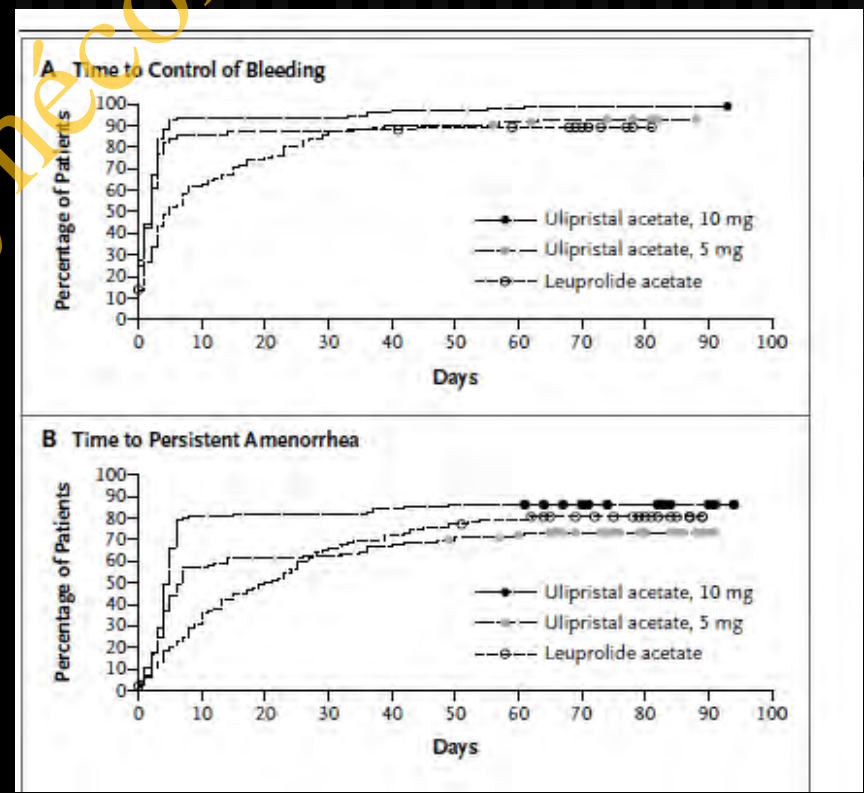
Esmya 10 versus 5 mg jour
pour 3 mois versus leuprolide
LHRHa mensuel n=300

Contrôle des saignements
98%/90%89%

Aménorrhée obtenue en 5/7/21j

Volume myome 50/80/60cc

Volume uterin 200 cc

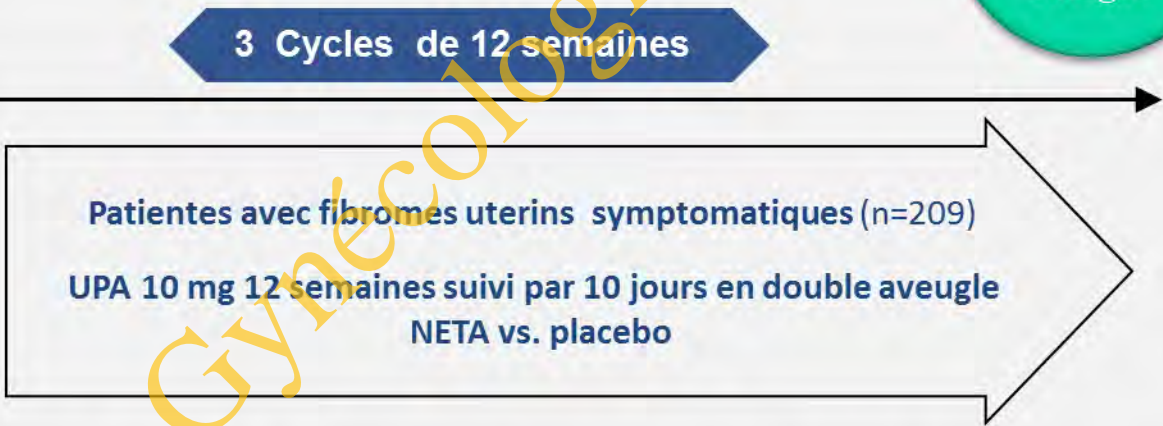
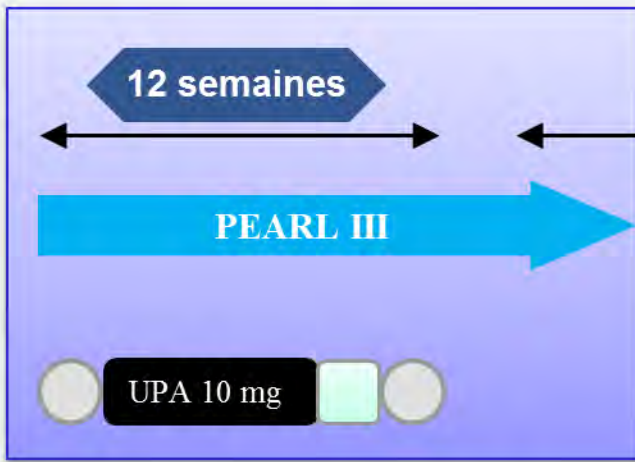


Comparaison 10/5mg esmya /3.75mg énantone

- 42/36/53% de diminution de volume des myomes
- 20/20/47% de diminution du volume utérin
- Au total si la diminution du volume utérin est plus marquée pour les agonistes, sur les symptômes et le volume des fibromes, sur la rapidité et la persistance d'action l'ulipristal est égal ou supérieur aux analogues.

PEARL III AND PEARL III EXTENSION: ETUDE EN OUVERT AVEC TRAITEMENT SEQUENTIEL UPA 10 MG

Belgique
Espagne
Autriche
Pologne



NETA, norethindrone acetate;
UPA, ulipristal acetate

UPA 10 mg (en ouvert)

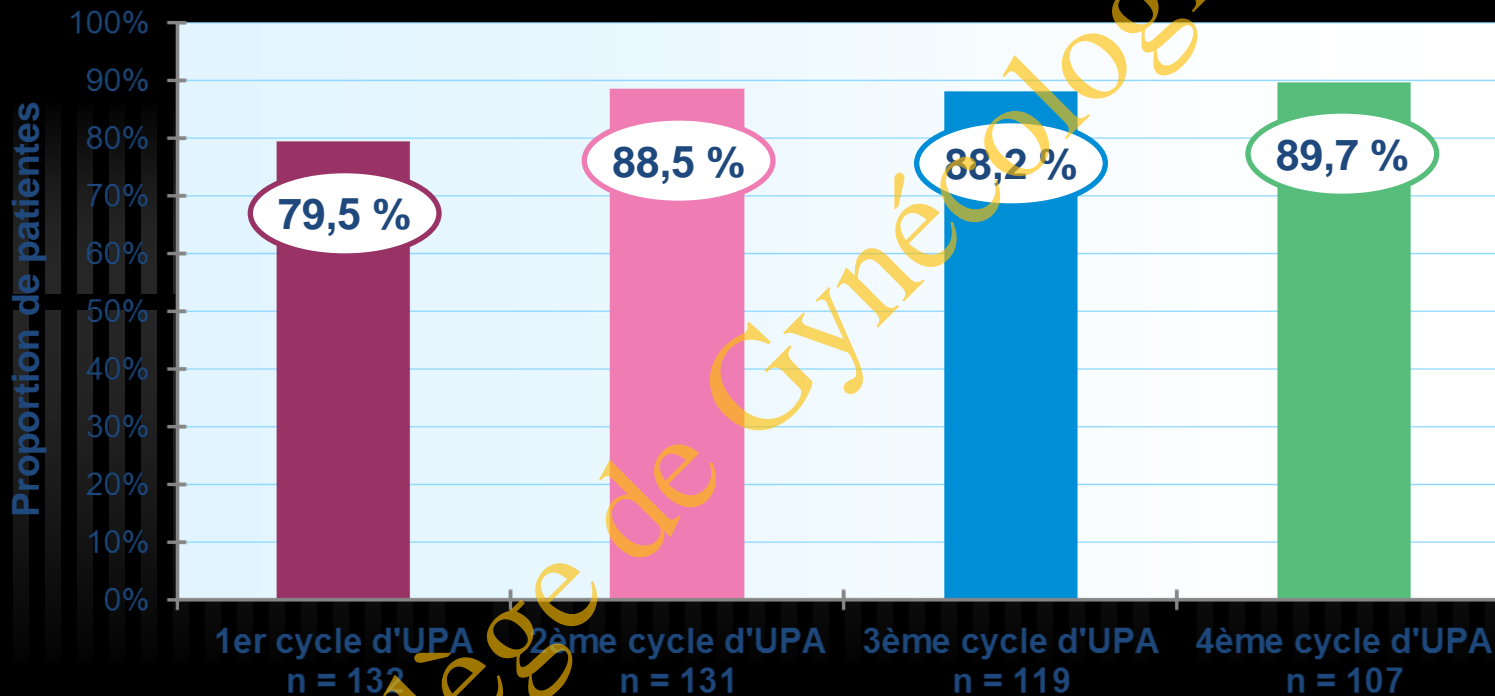
NETA or placebo (double aveugle)

menstruations

Collège de Gynécologie CVM

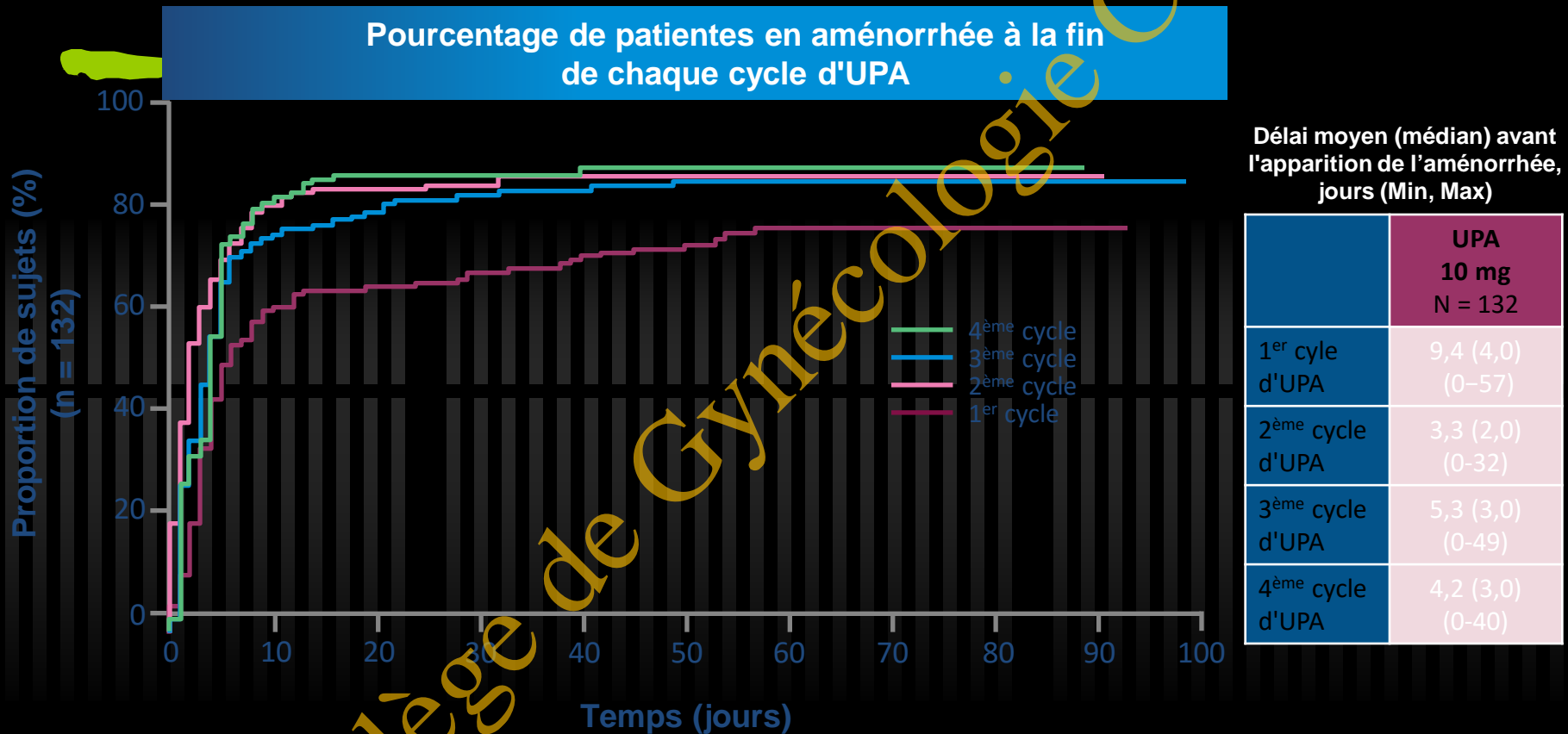
Aménorrhée (population ITT)

Pourcentage de patientes aménorrhéiques* à la fin de chaque cycle d'UPA 10 mg



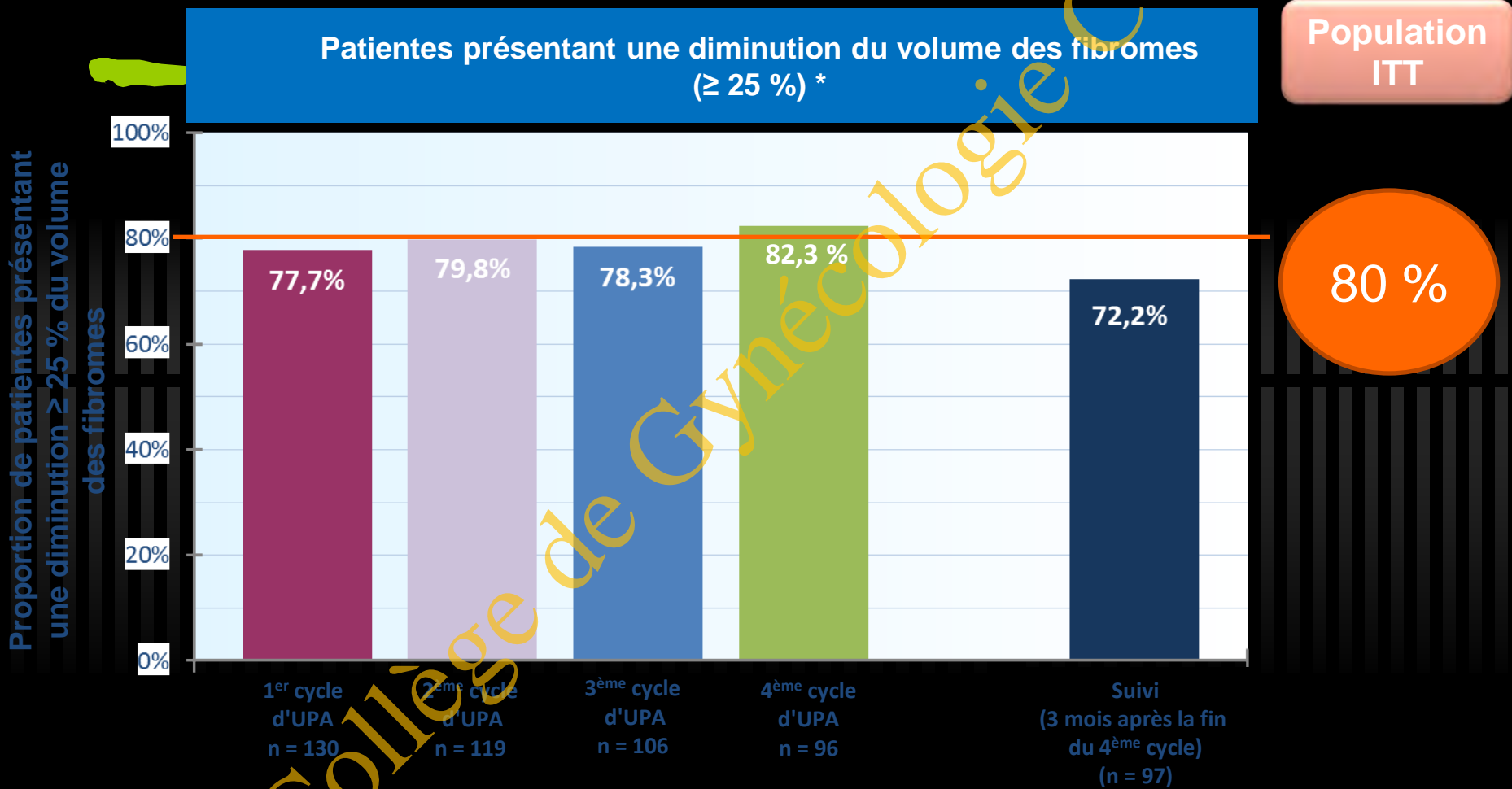
*L'aménorrhée a été définie comme le 1er jour auquel une absence de saignements a été observée pendant plus de 35 jours (1 jour de spotting était possible dans cette définition)

Délai avant l'aménorrhée



Après le 1^{er} cycle d'UPA 10 mg, l'effet est plus rapide et avec une efficacité identique pour chaque cycle suivant (2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} cycle)

Efficacité sur la diminution du volume des fibromes



* Diminution totale médiane du volume des 3 fibromes les plus volumineux supérieure ou égale à 25% par rapport à la baseline

Etude premya

Premya présente les données observées dans le **monde réel** sur l'utilisation d'Esmya pour le traitement des symptômes liés à des fibromes utérins pendant une cure de 3 mois.

16 %seulement des patientes ont été opérées.

La majorité des **interventions chirurgicales** a été pratiquées pendant les 6 premiers mois après l'instauration du traitement par UPA, et la **myomectomie** a été l'intervention la plus fréquente.

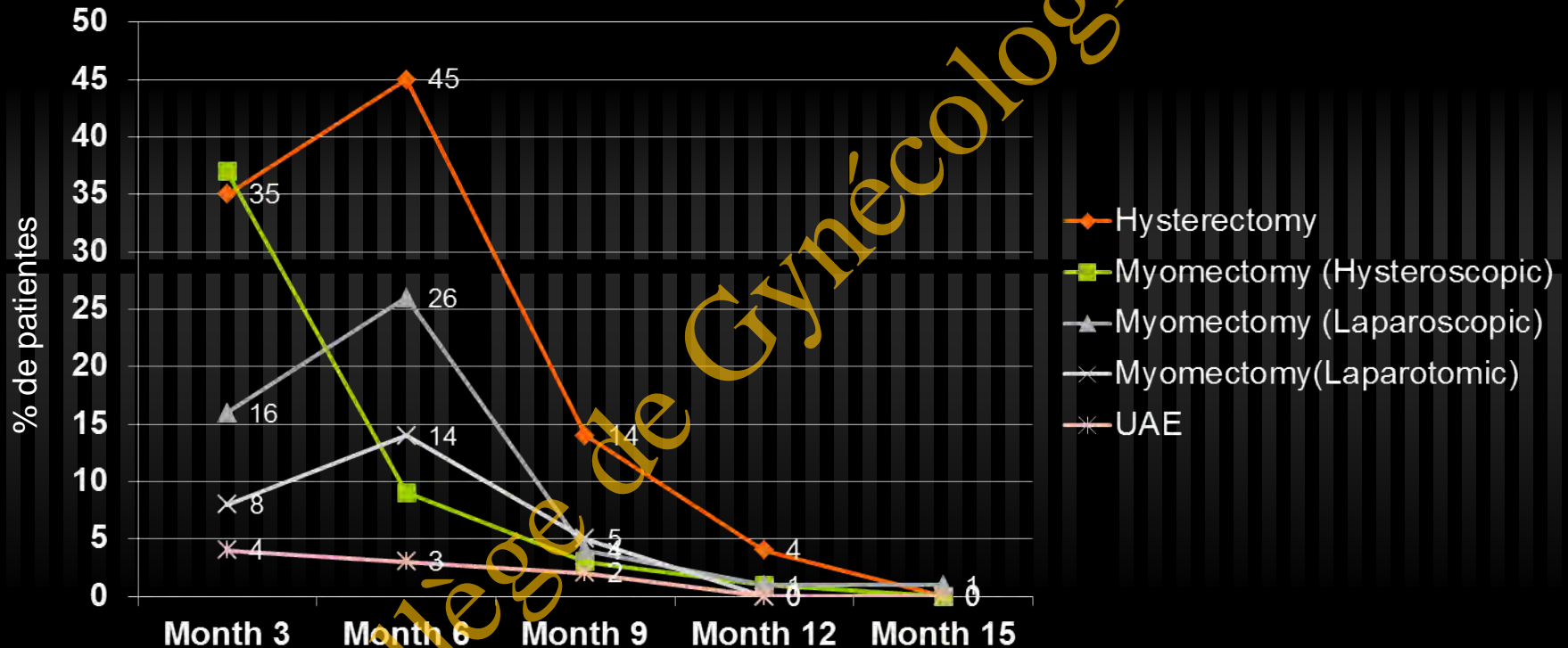
La **qualité de vie** et la **douleur** restent très améliorées par l'UPA et perdurent pendant les 12 mois de suivi après l'arrêt du traitement.

Collège des

Gynécologie CVL

Distribution temporelle des interventions pour fibromes utérins après le traitement par UPA

Patientes opérées



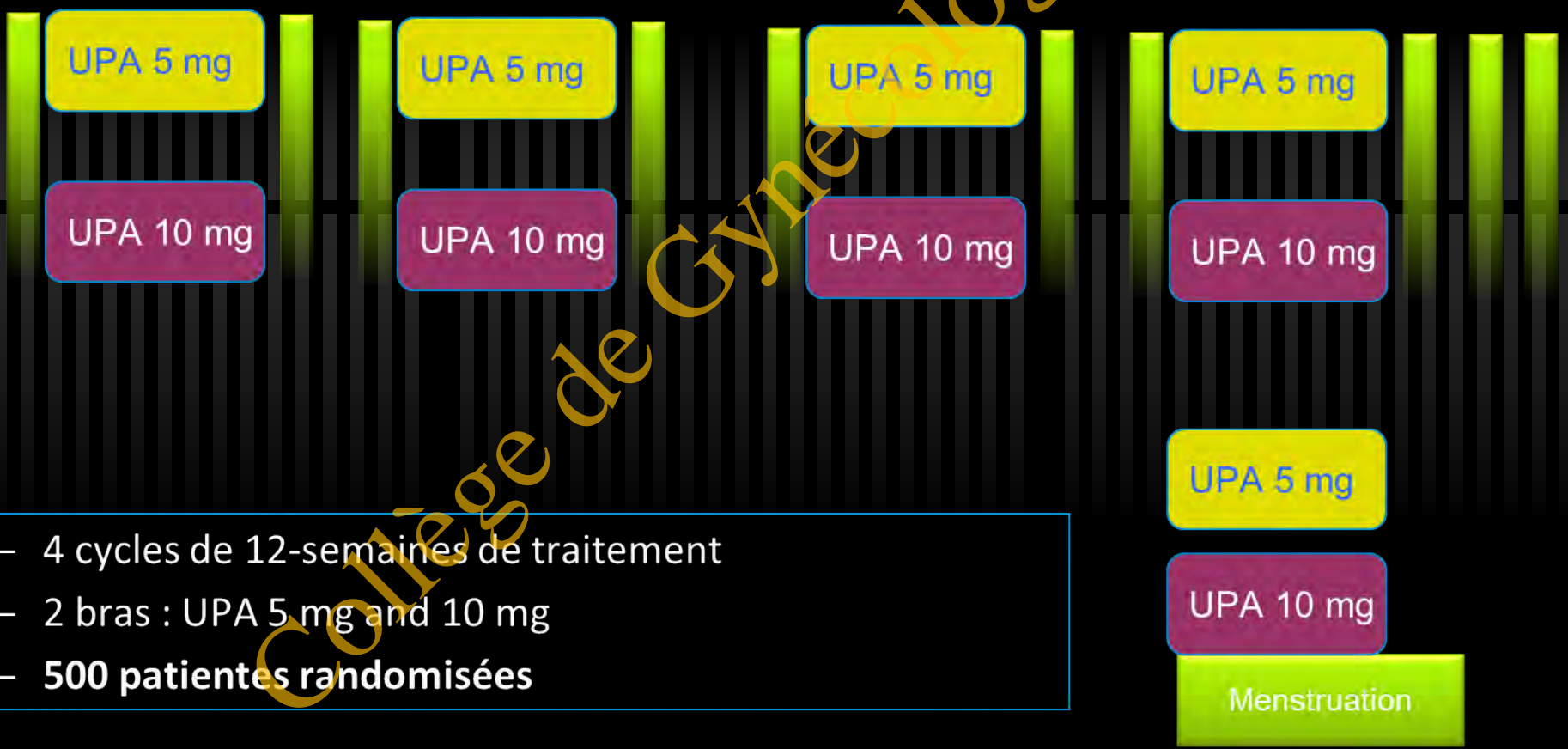
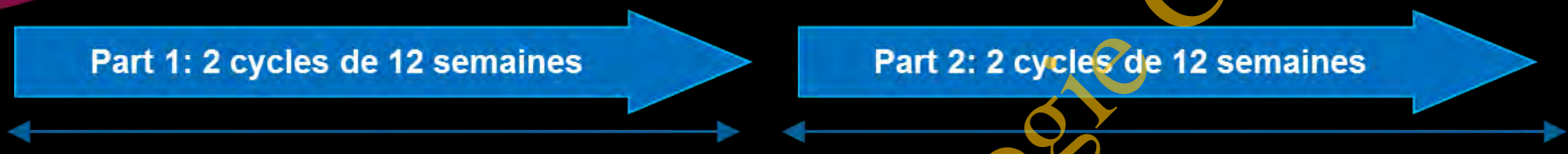
La majorité des interventions chirurgicales a été effectuée pendant les 6 mois suivant le traitement

^aLes pourcentages reposent sur le nombre total d'interventions (N = 249)

UPA, ulipristal acétate

PEARL IV

PEARL IV: ETUDE EN DOUBLE AVEUGLE TRAITEMENT SÉQUENTIEL AU LONG COURS

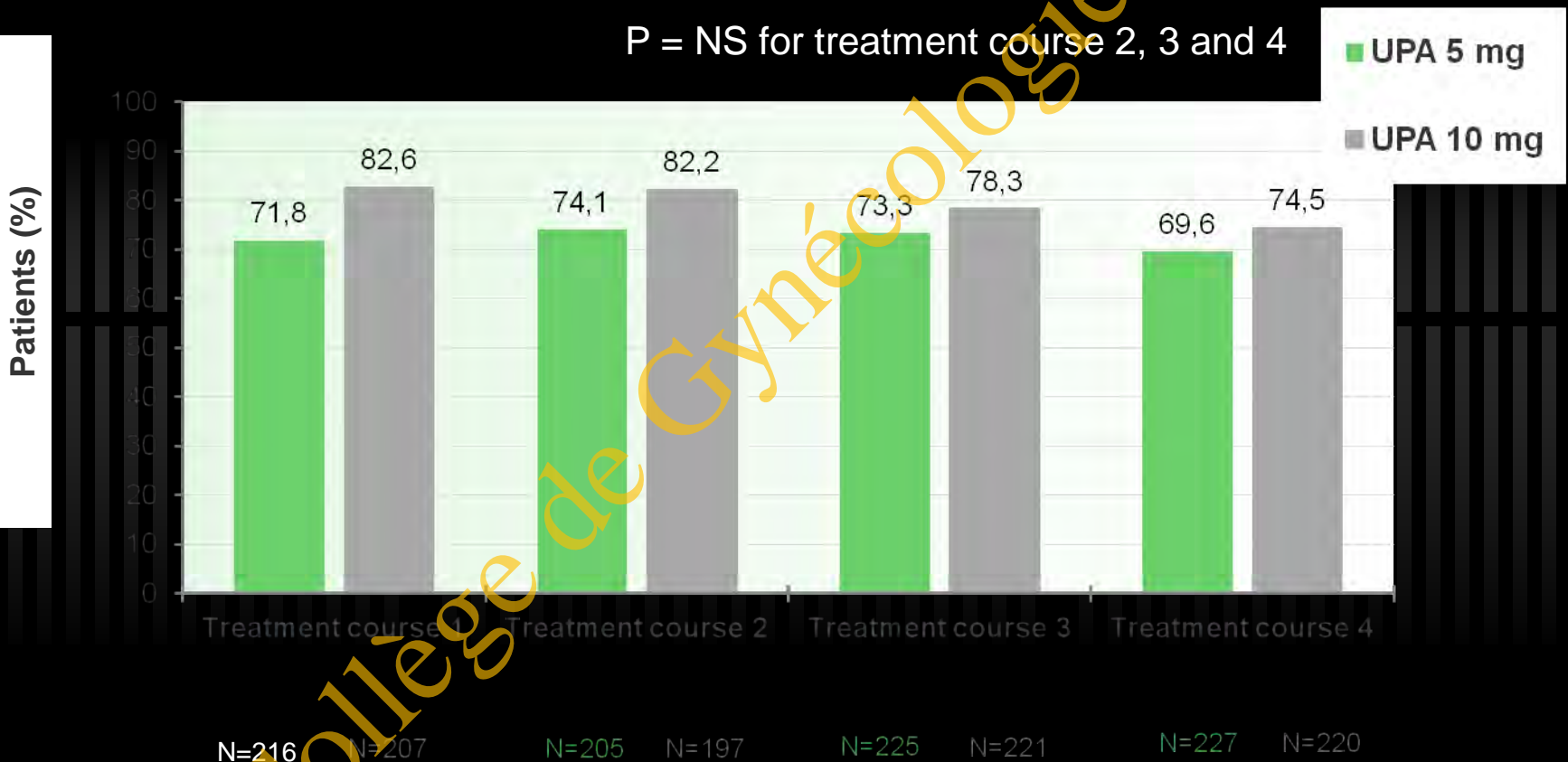


- 4 cycles de 12-semaines de traitement
- 2 bras : UPA 5 mg and 10 mg
- **500 patientes randomisées**

Patientes en amenorrhoe à la fin de chaque séquence de traitement

Percentage of patients in amenorrhoea (FAS1)

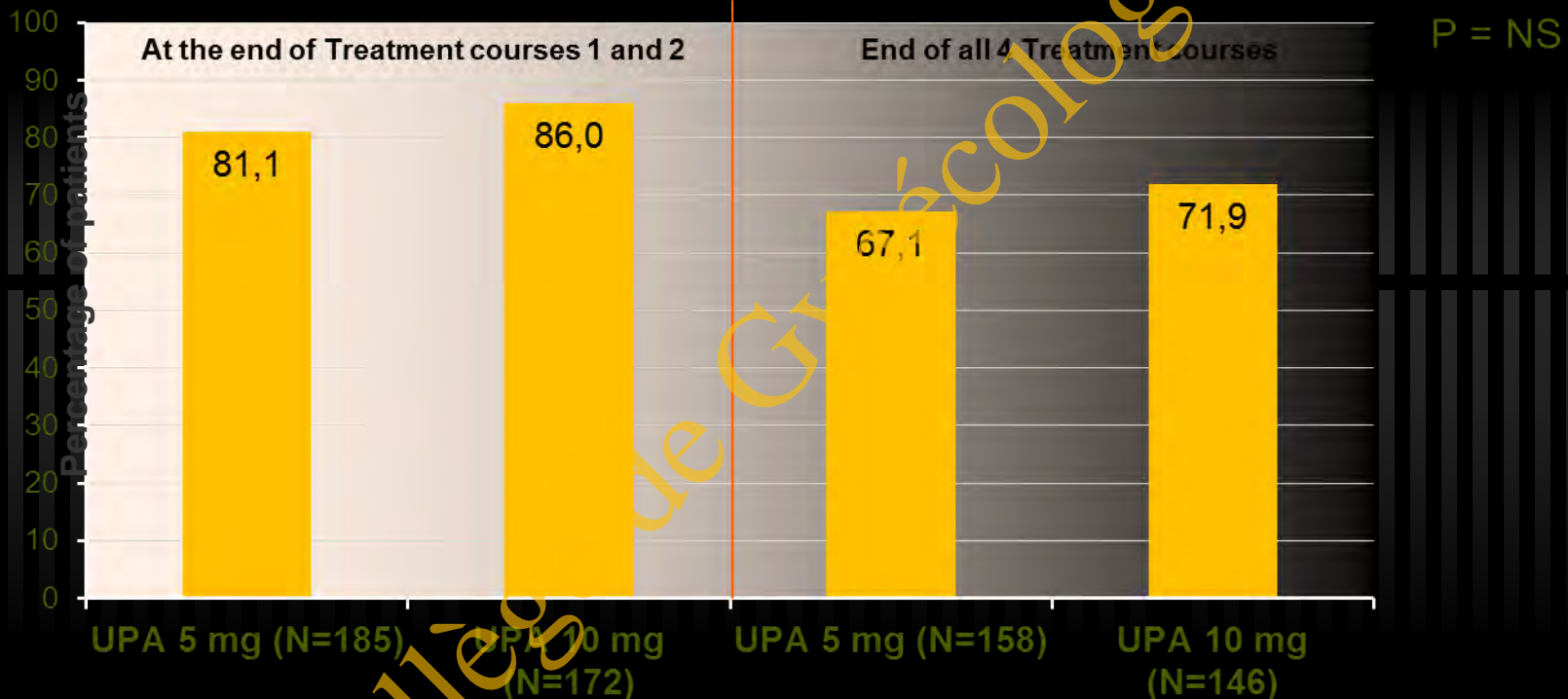
P = NS for treatment course 2, 3 and 4



N, Number of subjects with non-missing amenorrhoea assessments
UPA, ulipristal acetate

Saignements contrôlés

Patients with controlled bleeding^a (FAS1)



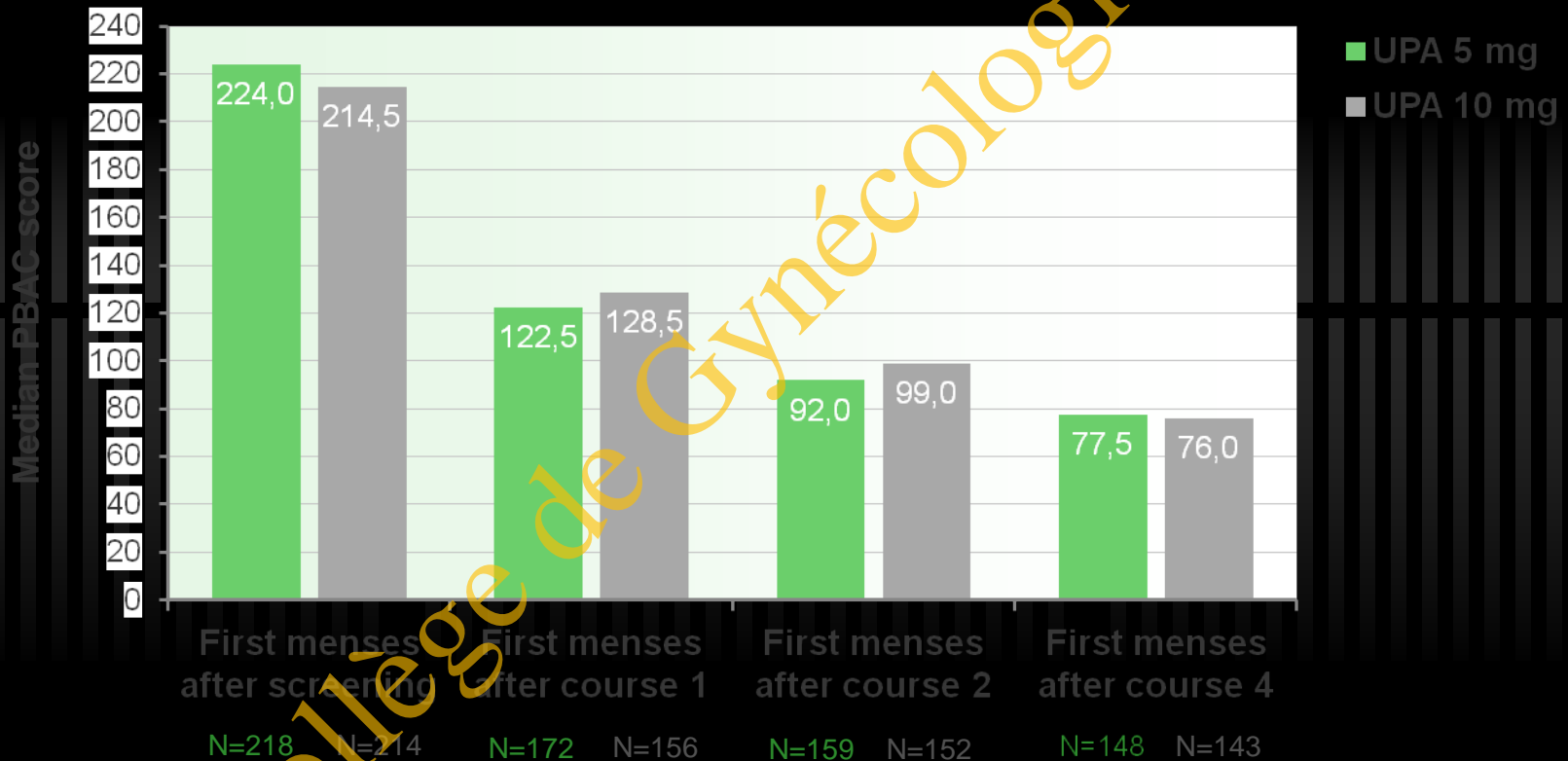
^aControlled bleeding was defined as no episodes of heavy bleeding and a maximum of 8 days of bleeding (not including days of spotting) during the last 56 days of a treatment course

N, number of patients with non-missing controlled bleeding assessments

UPA, ulipristal acetate

PBAC assessment of blood loss

Intensity of menstrual bleeding^a (PBAC score) (FAS1)



^aOnly the first 8 days of menses are included in the total PBAC score
 PBAC, Pictorial Bleeding Assessment Chart; UPA, ulipristal acetate

Efficacité sur le volume

Réduction du volume du myome

Pour les trois plus gros myomes combinés ,
67% de réduction médiane avec UPA 5 mg,
70% de réduction médiane avec UPA 10 mg, après 4
cycles

Environ 80% ont une réduction clinique du volume du
fibrome ($\geq 25\%$) après les 4 traitements par ulipristal

Réduction volume des myomes

Patients with clinically significant reduction in fibroid volume^a ($\geq 25\%$) [FAS1]



^aVolume of 3 largest fibroids combined

* After treatment course + 1 bleed

N, number of patients with non-missing assessments; UPA, ulipristal acetate

Réduction du volume utérin

Patients with clinically significant reduction in uterine volume ($\geq 25\%$) (FAS1)



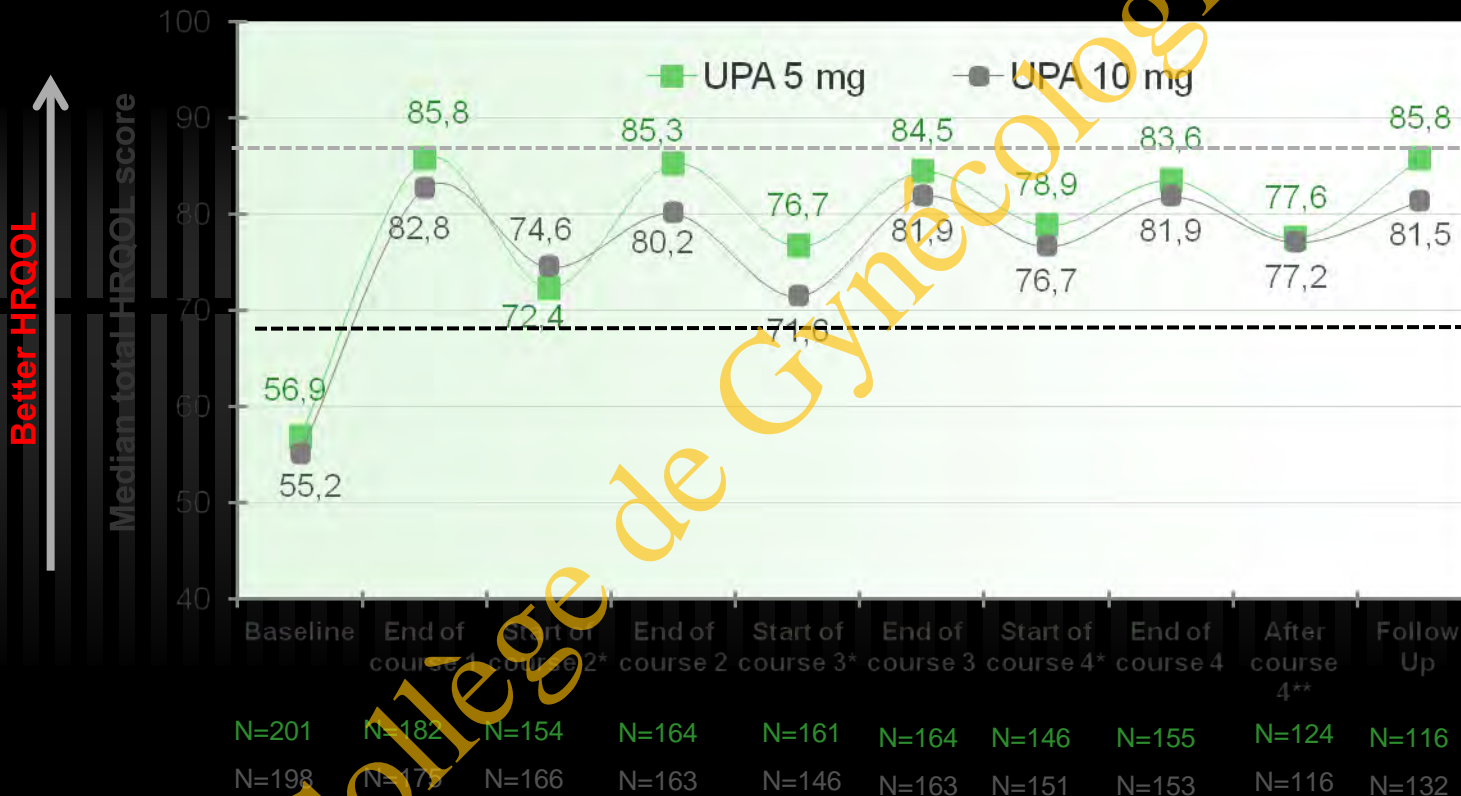
Effect of UPA on HRQoL

Validated UFS-QoL questionnaire¹

HRQoL score domains:

1. Concern
2. Activities
3. Energy/mood
4. Control
5. Self-consciousness
6. Sexual function

UFS-QoL: Median total HRQoL score (FAS1)



Level reported in UFS-QoL validation in healthy subjects

86

63

Level reported in UFS-QoL validation study in patients with symptomatic fibroids

* During menses

** at the start of the second menses after treatment course 4

N, number of patients with non-missing assessments;
HRQoL, health-related quality of life; UPA, ulipristal acetate

1. Spies JB, et al. Obstet Gynecol 2002;99:290-300

Effet sur l'endomètre

Patients with endometrium thickness >16 mm (Safety population)



* After treatment course + 1 bleed

N, number of patients in whom endometrial thickness was measured

UPA, ulipristal acetate

**PATIENTE SYMPTOMATIQUE
DESIR DE CONSERVATION UTERINE**

**Fibrome sous séreux
pédiculé**

**Fibrome
sousmuqueux**

**Fibrome intramural
Et sous séreux**

**MYOMECTOMIE
(coelio < 8 cm
laparo > 10 cm)**

**> 4 cm
Esmya préop**

EMBOLISATION

**>10cm analogues LHRH
< 10 cm esmya**

Hystérocopie

Collège de Gynécologie CMA

**MYOME
ASYMPTOMATIQUE**
(~70% des FU)

*Il n'y a pas lieu
d'envisager un
traitement médical*

Cas particulier :
DESIR DE GROSSESSE /
INFERTILITE

S'ils sont asymptomatiques,
et donc découverts sur
l'imagerie, le traitement par
des myomes déformant la
cavité utérine améliore la
fertilité.

CHIRURGIE
+/- traitement
préopératoire

MYOME SYMPTOMATIQUE (douleurs et/ou
saignements)
(~30% des FU)

Autres
localisations

Myomes
sous-
muqueux

Symptômes
légers

Symptômes
modérés à
sévères

Traitement
médical:
Progestatifs,
AINS,...

Traitement
médical:
Esmya
(Séquentiel)

CHIRURGIE
+/- traitement
préopératoire

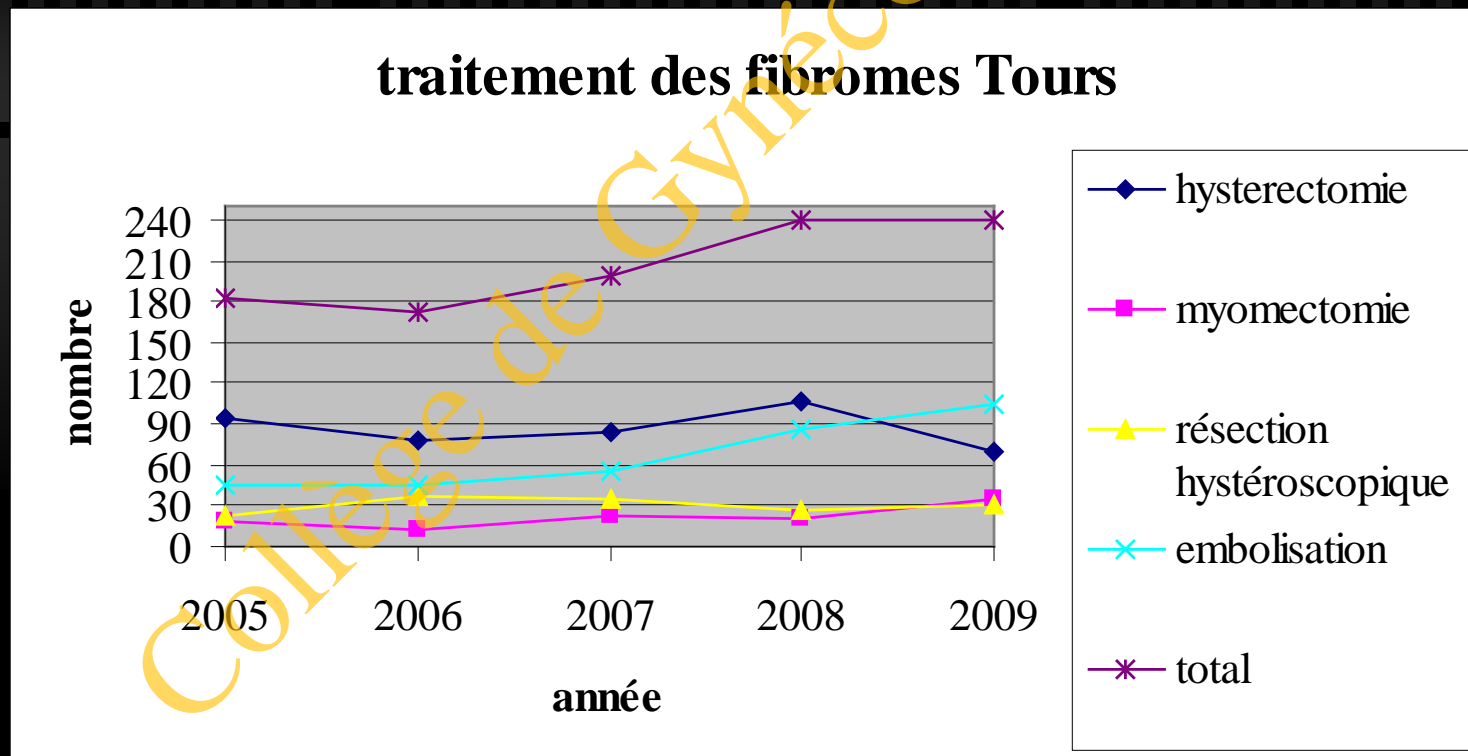
succès
Régression des fibromes et des
symptômes

ECHECS

Collège de Gynécologie CVL

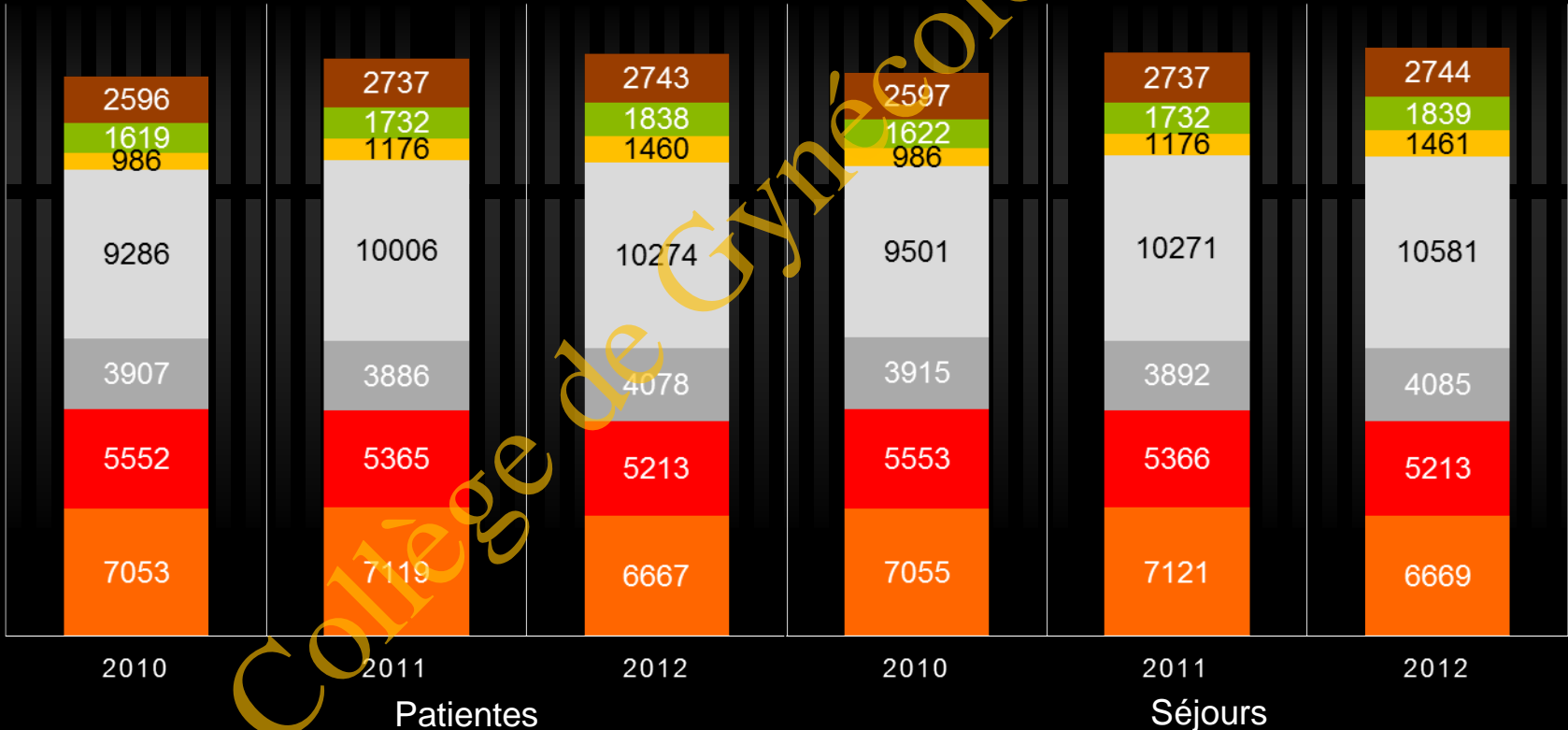
Maturité acquise pour conserver l'utérus

Presque 65% des fibromes traités de manière conservatrice à Tours en 2011 contre 48% en 2005



Répartition des séjours et des actes au cours des 3 années (2010-2012)

- Hystérectomie par voie vaginale
- Hystérectomie par laparotomie
- Myomectomie par laparotomie
- Hystérectomie par coelioscopie
- Myomectomie par hystérocopie
- Hystérectomie par coelioscopie et voie vaginale
- Myomectomie par coelioscopie



32 000 patientes

Forte demande des patientes pour éviter la chirurgie

- ✓ 10 nouvelles patientes par réunion
- ✓ 2 propositions d'esmya
- ✓ 3 embolisations
- ✓ 2 myomectomies dont une hystérocopie
- ✓ 3 hystérectomies
- ✓ Parfois association de thérapeutiques
- ✓ 16 000 patientes sous esmya en France
- ✓ pour 6000 prises en charge

Notre Objectif ne doit-il pas être la satisfaction de la patiente ?



Conclusion: Question de choix

Choix de la patiente et du médecin

Que sommes-nous prêt à faire gynéco et
caisse pour éviter la chirurgie ?

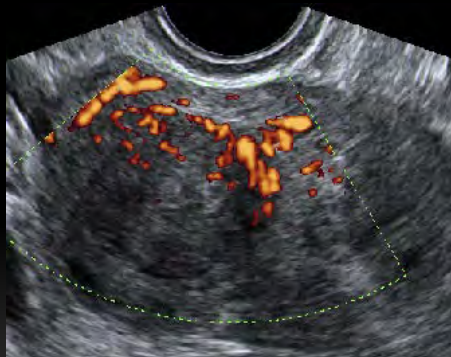
Deux situations : Avant la grossesse :
alternative à la myomectomie ?

Avant la ménopause: Alternative à
l'hystérectomie ?

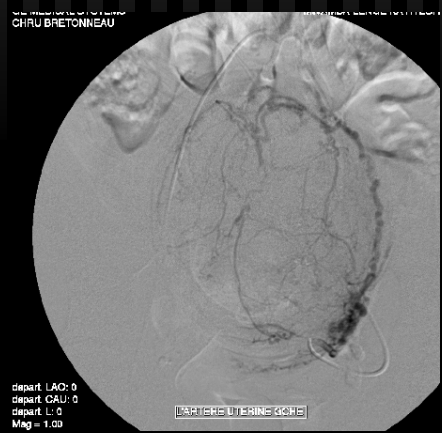
Fin de la chirurgie des myomes ?!

Peut-on et doit-on garder son utérus ? À quel
prix ?

Centre de prise en charge des fibromes



Merçi



Collège de Gynécologie CHU