

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### Les antagonistes de la GnRH

#### la solution dans la prise en charge des saignements liés aux fibromes utérins?

HOSTAUX, Laure

*Award date:*  
2023

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# Les antagonistes de la GnRH : la solution pour la prise en charge des saignements liés aux fibromes utérins ?

Auteur : Laure Hostaux

Promoteur(s): Jonathan Douxfils et Laure Morimont

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma promotrice, Laure Morimont pour son aide et son dévouement tout au long de ce mémoire. Je tiens également à remercier Professeur Douxfils d'avoir accepté d'être le promoteur principal de ce travail.

Merci aussi aux professeurs de l'Université de Namur pour l'enseignement fourni durant ces cinq années d'études.

Merci à mes parents de m'avoir donné la possibilité de faire les études dont je rêvais, à ma sœur et à toute ma famille pour leur soutien durant tout mon parcours scolaire, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci à eux de m'avoir encouragée et poussée à me dépasser pour atteindre mes objectifs.

Je tiens aussi à remercier mes amis, ma maitre de stage Ophélie Hachon pour toute leur aide et leur soutien.

J'ai également une pensée pour les étoiles qui veillent sur moi chaque jour et une pensée particulière pour mon grand-père parti trop tôt et soudainement durant mes études.

## Liste d'abréviations

AUC : Aire sous la courbe

AVC : Accident vasculaire cérébral

BCRP : Breast cancer resistance protein

CBIP : Centre Belge d'Information

Pharmacothérapeutique

Cmax : Concentration maximale sanguine

EAU : Embolisation de l'artère utérine

ECR : Essai contrôlé randomisé

EMA : Agence Européenne des  
médicaments

E2/NETA : Estradiol/acétate de  
noréthindrone

F : Biodisponibilité du médicament

FDA : Food and drug administration

FSH : Hormone folliculostimulante

GnRH : Gonadoréline

GnRH $\alpha$  : agoniste de la gonadoréline

INAMI : Institut national d'assurance  
maladie invalidité

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LH : Hormone lutéinisante

MA : Méta-analyse

PCB : Polychlorobiphényles

P-gp : P-glycoprotéine

PRAC : Pharmacovigilance Risk  
Assessment Committee

RR : Risque relatif

SA : Semaines d'aménorrhée

SPRM : Modulateurs sélectifs aux  
récepteurs à la progestérone

Tmax : Temps maximal

UGT : UDP-glucuronyl-transférase

Vdss : Volume de distribution à l'équilibre

## Table des matières

Introduction .....	3
• La physiopathologie .....	5
• Les symptômes .....	7
• Le diagnostic .....	8
• L'épidémiologie .....	9
• Les traitements actuels .....	9
Nouveau traitement : les antagonistes de la gonadoréline .....	13
• Pharmacodynamie .....	15
• Pharmacocinétique .....	16
• Effets indésirables .....	18
• Toxicité.....	19
• Interactions médicamenteuses.....	19
• Interactions alimentaires .....	20
Analyse de l'efficacité de l'élagolix dans le traitement des saignements liés aux fibromes utérins .....	21
• Population étudiée .....	22
• Intervention et contrôle .....	22
• Critères de jugement.....	22
• Résultats .....	23
• Discussion des résultats.....	30
• Conclusion de la méta-analyse .....	30
Mise sur le marché de l'élagolix .....	31
Comparaison entre l'élagolix et les alternatives médicamenteuses .....	32
• Mécanisme d'action .....	32
• Effets indésirables .....	33
• Prix du traitement.....	35
Conclusion et avis personnel.....	36
Bibliographie.....	39
Annexes .....	43
Approche méthodologique .....	48

## Table des figures

Figure 1: Localisation des fibromes dans la cavité utérine .....	4
Figure 2: Les différents traitements chirurgicaux dans les fibromes utérins .....	11
Figure 3: Mécanisme d'action des agonistes de la gonadoréline et des modulateurs sélectifs aux récepteurs à la progestérone .....	12
Figure 4: Schéma de l'axe hypothalamo-pituitaire ovarien chez la femme.....	14
Figure 6: Mécanisme d'action de l'élagolix .....	15
Figure 6: Comparaison entre l'élagolix et le placebo dans la diminution des pertes de sang menstruelles à moins de 80 mL.....	24
Figure 7: Comparaison entre l'élagolix et le placebo dans la diminution des pertes de sang à plus de 50% par rapport au départ .....	24
Figure 8: Comparaison entre l'élagolix et le placebo pour le résultat de la densité minérale osseuse ( <b>A</b> : rachis lombaire, <b>B</b> : hanche, <b>C</b> : col fémoral).....	25
Figure 9: Comparaison entre l'élagolix et le placebo pour les événements indésirables ( <b>A</b> : bouffées de chaleur, <b>B</b> : maux de tête) .....	26
Figure 10: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone dans la diminution des pertes de sang menstruelle à moins de 80 mL .....	27
Figure 11: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone dans la diminution des pertes de sang menstruelles de plus de 50% par rapport au départ .....	27
Figure 12: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone pour le résultat de la densité minérale osseuse ( <b>A</b> : rachis lombaire, <b>B</b> : hanche, <b>C</b> : col fémoral) .....	28
Figure 13: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone pour les événements indésirables ( <b>A</b> : bouffées de chaleur, <b>B</b> : nausées, <b>C</b> : fatigue) .....	29

## Table des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques pharmacocinétiques de l'élagolix.....	18
Tableau 2: Comparaison entre l'élagolix, la goséréline et l'ulipristal.....	33

## Introduction

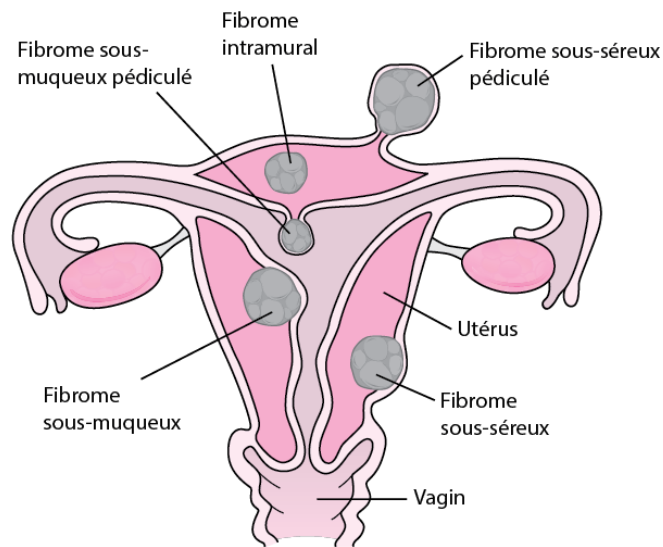
Le fibrome utérin, aussi appelé myome, léiomyome, myome utérin ou fibromyome est une tumeur bénigne qui s'accroche au niveau de la paroi de l'utérus. Il résulte de la prolifération de cellules musculaires lisses, le myomètre. Le myome se développe à partir de cellules conjonctives, les fibroblastes (composés de fibres de collagène, de fibronectines, de protéoglycanes) formant ainsi des nodules de taille variable allant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre et de forme plus ou moins arrondie. Chaque fibrome prend nature à partir d'une seule cellule musculaire, ce qui le rend d'origine monoclonale (Donnez and Dolmans, 2016). Sa présence peut être multiple au sein de la cavité. Suivant la taille et le nombre de myomes, l'utérus peut gonfler et prendre une taille comparable à celui d'une femme enceinte de six mois.

On distingue 4 types de fibromes utérins en fonction de leur localisation :

- Les fibromes intramuraux situés dans le myomètre, la couche musculaire de la paroi de l'utérus ; ce sont les plus fréquents.
- Les fibromes sous-séreux localisés vers l'extérieur de l'utérus.
- Les fibromes sous-muqueux ou endocavitaires attachés sous l'endomètre ou sous la muqueuse de l'utérus ; ils sont plus rares.
- Les fibromes pédiculés qui grandissent au niveau d'une tige ; ils sont très rares.

Les trois premières formes sont les plus rencontrées. Les myomes peuvent également se développer au niveau du col de l'utérus, dans les trompes de Fallope et même au niveau d'un ligament (intra-ligamentaire) .

Figure 1: Localisation des fibromes dans la cavité utérine<sup>1</sup>



Les léiomyomes grossissent le plus durant la période de fertilité car ils sont sensibles aux hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone). C'est donc pour cela qu'ils sont plus fréquents chez les femmes en âge de procréer et qu'à partir de la ménopause, ils régressent.

En effet, avant la ménopause, le taux d'hormones sexuelles est élevé (concentration sérique en estradiol variant de 13 pg/mL à 300 pg/mL), ensuite, fluctue en péri-ménopause et devient plus faible en post-ménopause (concentration sérique en estradiol entre 5 et 52 pg/mL) (Pavageau, 2015). Cela est confirmé par le taux en hormones folliculostimulantes (FSH) lors de la ménopause qui est supérieur à 50 mUI/mL. Le taux normal pour une femme en âge de procréer non ménopausée varie entre 2 et 30 mUI/mL (Fontana, 2022). Lors de la péri-ménopause, il peut parfois y avoir formation prématurée d'un follicule, en cause d'une forte augmentation de la concentration de FSH durant la phase lutéale, ce qui peut induire un accroissement anormal du taux d'estradiol. Mais, au fur et à mesure du temps, les follicules produits ne répondent plus aux stimulations, sont de moins en moins viables et les ovaires ne produisent plus d'estradiol (Gyn&co, 2017; Mutch D., Biest S., 2020; Pinkerton, 2021).

Le lien qui relie la FSH et les hormones sexuelles lors de la ménopause est que la diminution du taux d'œstrogènes produits par les ovaires est due à une diminution de la sécrétion de FSH et d'hormones lutéinisantes (LH). Tout cela mène à une augmentation de la concentration sérique en FSH et en LH (Pinkerton, 2021).

---

<sup>1</sup> Mutch D., Biest S. (2020). *Fibromes utérins - Gynécologie et obstétrique*. En ligne <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%20cologie-et-obst%20trique/fibromes-ut%20rins/fibromes-ut%20rins>, consulté le 12/11/2022

- La physiopathologie

En ce qui concerne la physiopathologie, elle n'a pas encore clairement été établie mais différentes théories ont été proposées. Tout d'abord, l'augmentation du taux d'hormones sexuelles entraînerait une amplification du taux de mitoses qui est responsable de la mutation somatique. De plus, un haut taux de récepteurs aux œstrogènes est présent dans les régions myométriques. Une autre théorie propose que les fibromes soient successifs à une blessure. Les dommages peuvent être en lien avec la synthèse excessive de substances vasoconstrictrices durant les menstruations et que les lésions vasculaires provoquent une accumulation de fibroblastes dans les fibromyomes (Tinelli et al., 2021).

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés. Ceux-ci incluent en outre, l'âge, la ménarche précoce, les facteurs génétiques, l'ethnie, la grossesse retardée, la parité, la caféine, l'alcool et d'autres facteurs tels que les activités physiques, l'obésité ou encore les habitudes alimentaires. Voici une description des principaux facteurs :

- 1) L'ethnicité

C'est un des facteurs de risque les plus importants. D'après une étude américaine, les femmes afro-américaines seraient plus touchées avec une incidence de 60% à l'âge de 35 ans et à plus de 80% à 50 ans. Par contre, les femmes caucasiennes seraient un peu moins sensibles avec une incidence de 40% à 35 ans et de 70% à 50 ans. Les femmes d'origine africaine mais vivants en Occident suivent la même tendance, avec une apparition de fibromes à un âge précoce (Donnez and Dolmans, 2016; Pavone et al., 2018). La différence génétique entre ces ethnies pourrait influencer le développement des fibromes utérins, ce qui expliquerait le profil plus à risque des femmes afro-américaines à un plus jeune âge et celui des femmes caucasiennes à un âge plus avancé (Donnez and Dolmans, 2016; Pavone et al., 2018).

- 2) L'âge

C'est le deuxième facteur de risque le plus important. Comme cité précédemment, les myomes se développent le plus souvent vers l'âge de 30-50 ans chez les femmes caucasiennes avec une régression postménopause. En effet, l'évolution de croissance est plus rapide vers l'âge de 35 ans et diminue vers l'âge de 45 ans. Malheureusement, les femmes d'origine africaine ne présentent pas cette diminution de croissance après la ménopause (Donnez and Dolmans, 2016; Pavone et al., 2018). De plus, avoir un premier enfant vers la fin de la trentaine provoquerait une exposition plus élevée à développer des léiomyomes (Donnez and Dolmans, 2016; Pavone

et al., 2018). La grossesse en règle générale est un facteur de risque. Mais, la nulliparité, donc le fait de ne jamais avoir accouché le serait aussi (Gyn&co, 2017).

### 3) Ménarche précoce

La ménarche précoce signifie puberté précoce, c'est-à-dire, la maturation sexuelle vers l'âge de 8 ans avec une accélération de croissance, une maturation osseuse et l'apparition de caractères sexuels secondaires. Celle-ci semble augmenter le risque de développement de fibromyomes mais aussi de cancer de l'endomètre ou du sein (Beauloye, 2016; Pavone et al., 2018).

### 4) Facteurs génétiques

Des chercheurs ont réalisé un séquençage du génome de plusieurs myomes et ont remarqué qu'il y avait une fréquence commune qui jouait un rôle dans la genèse et dans le développement de ceux-ci. Il y a donc une prédisposition génétique avec des antécédents familiaux de premier degré pour les léiomyomes (Baranov et al., 2019; Pavone et al., 2018).

### 5) La caféine et l'alcool

Cette association a révélé un risque élevé de croissance de fibromyomes surtout chez les femmes d'origine africaine. En effet, la consommation de caféine ( $\geq 4$  tasses de café/jour) augmenterait la production d'estradiol et l'alcool en prise quotidienne ( $\geq 1$  verre de boisson alcoolisée/jour) aurait le pouvoir de prolonger le temps de demi-vie de la clairance de l'estradiol et donc d'augmenter sa concentration plasmatique (Donnez and Dolmans, 2016; Lucero et al., 2001).

### 6) Autres facteurs

L'obésité ou encore l'hypertension artérielle ont aussi un rôle à jouer tout comme une grande consommation de viande rouge. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le tabac diminuerait le risque pour des raisons encore inconnues à l'heure d'aujourd'hui (Donnez and Dolmans, 2016; Pavone et al., 2018).

Les habitudes alimentaires et leurs composants sont aussi importants. En effet, les poissons pollués par les PCB (polychlorobiphényles) peuvent avoir un impact sur les hormones et donc, sur les œstrogènes qui sont les acteurs principaux dans la physiologie des léiomyomes. Une faible consommation en fruits et légumes (surtout les fruits et légumes verts) par jour pourrait aussi avoir une influence surtout si ceux-ci sont aussi contaminés (Pavone et al., 2018; Tinelli et al., 2021).

Une carence en vitamine D pourrait aussi influencer la genèse des fibromes. En effet, dans une étude faite aux Etats-Unis, les femmes avec un taux normal de vitamine D avaient 32% de chance en moins d'avoir des myomes par rapport au groupe de femmes déficientes (Pavone et al., 2018; Tinelli et al., 2021).

- Les symptômes

Ils sont plus fréquents durant la phase de préménopause car le niveau d'œstrogènes augmente et ils diminuent en postménopause. C'est donc aussi pour cela que les symptômes fluctuent par période, car il y a une modification hormonale constante.

La majorité des fibromes est asymptomatique. Les fibromes symptomatiques sont moins fréquents mais peuvent être très diversifiés. Ils sont fonction de la localisation et de la taille des myomes. Les femmes peuvent présenter des ménorragies (flux menstruel trop abondant et trop long) avec des menstruations rapprochées qui durent plus longtemps et des caillots de sang, des métrorragies (saignements entre les règles), de la dysménorrhée (douleurs durant, pendant ou après les règles). Les hémorragies avec saignements abondants peuvent être suivies d'anémies avec une carence en fer qui s'avèrent parfois fatales. Les femmes d'origine africaine sont plus sujettes à faire des hémorragies que les femmes caucasiennes. Les gros fibromyomes créent une sensation de pression, de poids dans le bassin, d'une masse dans le ventre et ont des conséquences sur la vessie comme de la pollakiurie (envie fréquente d'uriner) et de la nycturie (urines durant la nuit), et parfois une incontinence urinaire, mais aussi sur l'intestin comme de la constipation. Les patientes peuvent aussi présenter des hémorroïdes, des rapports sexuels douloureux, des douleurs aux jambes, ou un mal de dos. Il peut également y avoir une distorsion ou distension abdominale, une pression pelvienne sur les uretères (provoquant de l'hydronéphrose qui est une dilatation du rein) et sur les vaisseaux sanguins pelviens (veines pelviennes). L'augmentation du volume de l'utérus donne une impression d'avoir un ventre d'une femme enceinte de six mois voire même à terme. C'est une maladie qui est très invalidante quand elle est assez évoluée.

D'un point de vue de la grossesse, les léiomyomes peuvent provoquer des fausses couches à répétitions (surtout s'ils sont localisés en sous-muqueux et/ou en intramuraux) ou de l'infertilité car il y a une distorsion de la cavité utérine. De plus, les myomes peuvent également provoquer une altération de la fonction de l'endomètre, des changements fonctionnels (une forte contractilité utérine et une altération de l'apport sanguin de l'endomètre et du myomètre) et hormonaux locaux, et des changements paracrinaux qui modifient le transport des gamètes ou

réduisent l'implantation de blastocytes. Ils peuvent également provoquer des contractions précoces, une présentation en siège du bébé, un faible poids à la naissance, un placenta praevia (implantation du placenta au-dessus de l'ouverture du col de l'utérus, dans la partie inférieure de l'utérus), un décollement placentaire, une rupture prématurée des membranes, des accouchements prématurés (<37 SA (semaines d'aménorrhée)), des césariennes primaires, une mort fœtale intra-utérine et des hémorragies post-partum (Ameli, l'Assurance maladie, 2023; Donnez and Dolmans, 2016; Gyn&co, 2017; Hôpitaux Universitaires de Genève, 2023; La société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2023; Mutch D., Biest S., 2020).

- [Le diagnostic](#)

La découverte des fibromes asymptomatiques se fait le plus souvent lors d'un examen gynécologique de routine ou lors d'une échographie pour toute autre raison. Pour les fibromes symptomatiques, cela peut avoir lieu lors d'un bilan d'anémie ou d'infertilité.

Pour diagnostiquer un myome utérin, le gynécologue doit évaluer le volume, la forme et la consistance du fibrome lors d'un examen pelvien et peut réaliser un frotti de dépistage du cancer du col de l'utérus pour être certain de la bénignité du fibrome. De plus, il effectue des examens complémentaires comme une échographie transvaginale ou une échographie abdominopelvienne associée au doppler pour la confirmation du diagnostic. Il peut parfois avoir recours à une hystérocopie, à une hystéro-échographie ou à une IRM (imagerie par résonance magnétique).

Voici une comparaison des différentes techniques utilisées :

- L'examen pelvien sert à voir s'il y a une masse ou si l'utérus est élargi. Il peut aussi servir de confirmation lorsqu'une femme se plaint de saignements abondants et qu'elle a effectué un bilan pour une anémie ferriprive.
- L'échographie transvaginale ou abdominopelvienne permet une confirmation rapide et peu coûteuse et sert également à déterminer la localisation des myomes en sous-muqueux ou dans le myomètre.
- L'hystérocopie sert à déterminer si c'est un fibrome intracavitaire ou si c'est un polype endométrial.
- L'IRM donne des informations sur le nombre de myomes, leur taille, et sur la vascularisation.

Attention, il est à souligner que ces différents examens complémentaires ne donnent aucune information sur le caractère bénin ou malin du fibrome (Ameli, l'Assurance maladie, 2023; Donnez and Dolmans, 2016; Hôpitaux Universitaires de Genève, 2023; La société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2023; Mutch D., Biest S., 2020).

- L'épidémiologie

Comme cité précédemment, les femmes d'origine africaine sont les plus touchées. En effet, le risque de développer au moins un myome avant l'âge de 50 ans est supérieur à 80% chez les femmes d'origine africaine et est aux environs de 70% chez femmes caucasiennes (Pavone et al., 2018). Dans cette proportion de la population, 70% des fibromes seraient asymptomatiques et 30% peuvent présenter des formes graves associées à de l'anémie, des hémorragies, des douleurs pelviennes, un grossissement de l'utérus, de la pollakiurie, de la constipation, ou encore de l'infertilité (Donnez and Dolmans, 2016).

Quand est-il de l'épidémiologie à travers le monde ?

Au Canada, environ 20% de la population des femmes avant 40 ans serait touchée. Le constat est le même en Belgique, avec plus ou moins 20% des patientes. En France, la prévalence est un peu plus élevée par rapport aux autres pays européens, avec un taux de 30 à 40% de la population féminine touchée. Aux Etats-Unis, les taux peuvent varier en fonction de la population étudiée, ce qui est en lien avec la prévalence plus élevée chez les femmes afro-américaines. En effet, cela peut aller de 4,5% à 68,5% (Fondation Vivre 100 fibromes, 2016).

- Les traitements actuels

À l'heure actuelle, la prise en charge des léiomyomes est très limitée. Lorsque les léiomyomes sont asymptomatiques, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à un traitement. En revanche, lorsque ceux-ci sont symptomatiques, la prise en charge nécessite un traitement médicamenteux ou un acte chirurgical (ou les deux) en fonction de l'âge de la patiente, de la localisation, de la taille et du nombre de fibromes, de la gravité, des préférences individuelles et des futurs projets familiaux.

Voici les différentes options chirurgicales qui peuvent être proposées :

- La myomectomie hystéroscopique (1) consiste à retirer le fibrome sans incision ni coupe ouverte, juste à l'aide d'instruments spéciaux comme un hystéroscope. Elle est considérée comme une intervention mini-invasive et est destinée aux

léiomyomes sous-muqueux ayant un diamètre inférieur à deux centimètres. Cette chirurgie se fait en ambulatoire.

- La myomectomie laparoscopique (2) consiste à retirer les fibromes via plusieurs petites incisions au niveau de l'ombilic et dans la région supra-pubienne. Elle est contre-indiquée en cas de fibrome intramural avec une taille dépassant les 12 centimètres, et en cas de fibromes multiples à différents sites de l'utérus car cela demande beaucoup d'incisions.
- L'hystérectomie laparoscopie ou hystérectomie (3) consiste à retirer l'utérus et le col de l'utérus en passant par le vagin. Les chirurgiens ont le plus souvent recours à cette technique chez des femmes qui n'ont plus envie de procréer ou alors, près de l'âge de la ménopause. Elle remplace de plus en plus la laparotomie.

La différence entre une myomectomie et une hystérectomie, c'est que la myomectomie ne prévient pas d'une réapparition de fibromes tandis que l'hystérectomie le fait car il y a une ablation de l'utérus.

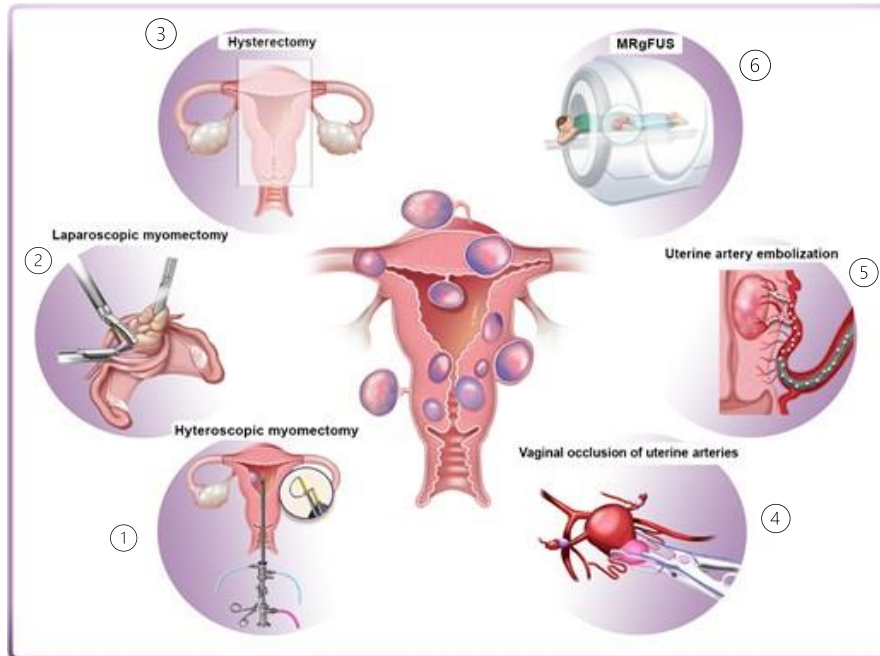
Il existe d'autres alternatives à la chirurgie comme l'embolisation des artères utérines mais aussi, la chirurgie par ultrasons focalisés et guidés par la résonance magnétique à haute fréquence, ou encore, l'occlusion vaginale des artères utérines.

Voici une brève description de chacune :

- L'occlusion vaginale des artères utérines (4) consiste à venir poser des « pinces » pendant six heures au niveau des artères utérines. Une ischémie va suivre avec une diminution de l'apport sanguin au niveau du fibrome qui va donc diminuer de taille.
- L'embolisation de l'artère utérine (EAU) (5) consiste en l'application d'une ablation percutanée au niveau de l'utérus pour induire une ischémie nécrosante des myomes alors que l'endomètre lui, va se revasculariser. Plusieurs fibromes peuvent être ciblés en même temps et c'est un avantage.
- La chirurgie par ultrasons focalisés et guidés par la résonance magnétique à haute fréquence (6) consiste en une ablation thermique qui est guidée via une IRM pour déterminer la cible. L'énergie produite par les ultrasons va être dirigée vers l'intérieur du fibrome afin de créer une nécrose du tissu de coagulation.
- La cryomyolyse laparoscopique et la thermo-congélation consistent à réduire ou à supprimer l'apport sanguin des fibromes, ce qui a pour but de diminuer la taille de

ceux-ci. Elles peuvent se faire soit via une crysonde qui refroidit le fibrome à une température très basse, soit via une sonde qui va donner un choc électrique.

Figure 2: Les différents traitements chirurgicaux dans les fibromes utérins<sup>2</sup>

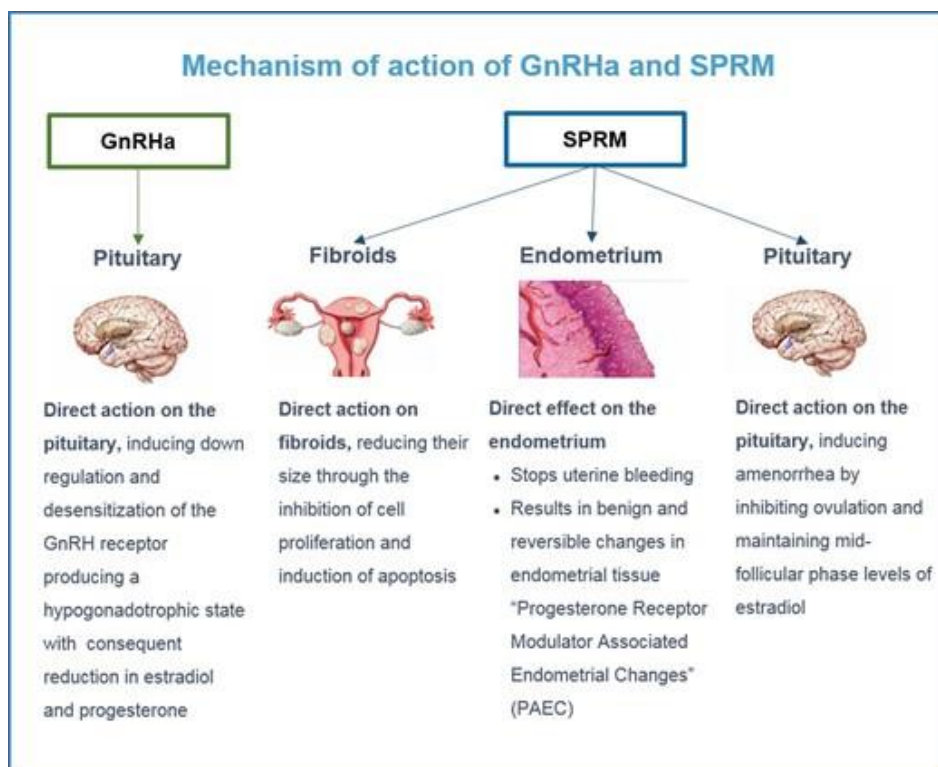


Les trois premières techniques illustrées sont les plus fréquemment appliquées. Les autres techniques constituent des alternatives à la chirurgie à proprement parler (Donnez and Dolmans, 2016; Gyn&co, 2017; Hôpitaux Universitaires de Genève, 2023; La société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2023; Mutch D., Biest S., 2020).

Concernant les traitements médicamenteux, ils sont très limités. Actuellement, les agonistes de la gonadoréline (GnRHa) tel que l'acétate de goséréline et les modulateurs sélectifs aux récepteurs à la progestérone (SPRM) comme l'acétate d'ulipristal sont indiqués pour cette pathologie. Ils permettent de réduire les symptômes associés et la taille des myomes.

<sup>2</sup> Donnez J., Dolmans MM. (2016). *Uterine fibroid management: from the present to the future*. Figure 4. En ligne <https://academic.oup.com/humupd/article/22/6/665/2420585?login=true>, consulté le 07/04/2022

Figure 3: Mécanisme d'action des agonistes de la gonadoréline et des modulateurs sélectifs aux récepteurs à la progestérone<sup>3</sup>



Comme illustrés sur la figure ci-dessus, les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone ont un impact sur les fibromes, sur l'endomètre et sur l'hypophyse alors que les agonistes de la gonadoréline n'ont qu'un impact sur l'hypophyse.

Le but des agonistes de la gonadoréline est de créer un état d'hypoœstrogénie et de ménopause temporaire afin de diminuer la taille des myomes. Cela permet aussi chez les femmes symptomatiques de reformer leur taux d'hémoglobine (Donnez and Dolmans, 2016). En effet, ils provoquent une suppression d'œstrogènes et de progestérone, ce qui réduit le volume des léiomyomes et la perte de sang lors de chirurgie (Ali et al., 2021). Ils provoquent malheureusement des effets indésirables dus à une carence en œstrogènes tels que des kystes ovariens, des troubles de la libido et des bouffées de chaleurs (CBIP, 2023a). En utilisation chronique, de la perte osseuse peut aussi apparaître, avec une augmentation du taux de cholestérol et du diabète. C'est pour cela qu'ils ne sont pas recommandés sur de longues périodes (Ali et al., 2021).

Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone sont des ligands synthétiques stéroïdiens qui ciblent les récepteurs à la progestérone. Ils peuvent avoir des effets mixtes

<sup>3</sup> Donnez J., Dolmans MM. (2016). *Uterine fibroid management: from the present to the future*. Figure 5. En ligne <https://academic.oup.com/humupd/article/22/6/665/2420585?login=true>, consulté le 07/04/2022

d'agonistes ou d'antagonistes en fonction des tissus cibles (Ali et al., 2021). Ils réduisent la taille et les saignements causés par les fibromes. Ils provoquent aussi des effets indésirables comme des aménorrhées, un épaissement de l'endomètre, un gonflement douloureux au niveau des seins, des kystes ovariens, des douleurs pelviennes, une prise de poids et de la fatigue mais pas d'effets hypooestrogéniques comme les GnRHa. Ils sont maintenant prescrits avec beaucoup de précautions en cause, une insuffisance hépatique qui peut résulter sur une greffe hépatique (CBIP, 2023b). Ils sont actuellement utilisés dans le traitement des fibromes utérins lors de la préménopause quand les traitements chirurgicaux ont échoué ou lorsqu'ils ne sont pas appropriés à la situation (Ali et al., 2021).

Il existe aussi une nouvelle classe de médicaments arrivée sur le marché belge, les antagonistes de la gonadoréline (GnRH) en association à un œstrogène et à un progestatif. C'est le cas du rélugolix associé à l'estradiol et à l'acétate de noréthistérone (CBIP, 2023c). Cette catégorie de médicaments sera développée dans la suite du travail.

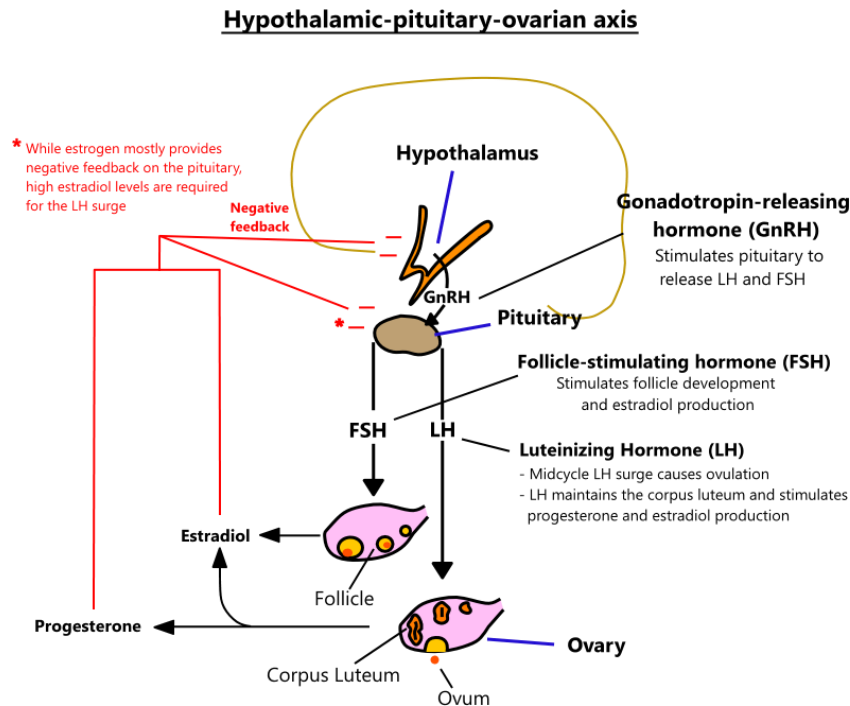
## Nouveau traitement : les antagonistes de la gonadoréline

Comme cité précédemment, une nouvelle classe de médicaments prometteuse vient d'apparaître sur le marché belge, dans le traitement des fibromes utérins : les antagonistes de la gonadoréline.

La gonadoréline, aussi nommée la GnRH est une neurohormone hypothalamique. Elle est responsable de la synthèse, du stockage et de la sécrétion par l'adénohypophyse de la LH et de la FSH, les gonadotrophines hypophysaires.

La FSH stimule les follicules, la production d'estradiol et la gamétogenèse. La LH, quant à elle, stimule la libération des hormones sexuelles, les œstrogènes, en particuliers l'estradiol et la progestérone. L'estradiol et la progestérone, elles, exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la LH et de la FSH en ayant un effet sur la glande pituitaire et sur l'hypothalamus.

Figure 4: Schéma de l'axe hypothalamo-pituitaire ovarien chez la femme<sup>4</sup>



La gonadoréline est présente dès l’embryogenèse. Elle disparaît à la naissance et est de nouveau sécrétée lors de la puberté. Son excrétion se fait de manière pulsatile, si elle ne l’était pas, une endocytose de ses récepteurs serait alors observée. En effet, en supposant que la gonadoréline soit sécrétée de manière continue, sa concentration resterait élevée ce qui provoquerait une désensibilisation à ses récepteurs et, par conséquent, un épuisement dans la sécrétion de LH et de FSH. Elle ne pourrait plus exercer son action à cause de sa nature peptidique, ce qui signifie qu’elle ne pourrait pas traverser les membranes.

Dès lors, les agonistes et les antagonistes de la GnRH permettent de freiner l’excrétion de LH et de FSH et donc de diminuer les concentrations sanguines en progestérone et en estradiol. Se crée alors une phase de pseudo-ménopause. Mais tout cela se fait sans stimulation initiale pour les antagonistes car ils bloquent directement les récepteurs (Adrien Procureur, 2022; Allain, 2016).

L’élagolix, le rélugolix et le linzagolix sont tous les trois des antagonistes sélectifs des récepteurs de la GnRH. L’élagolix a été choisi pour la réalisation de ce travail. Voici une description des caractéristiques de celui-ci :

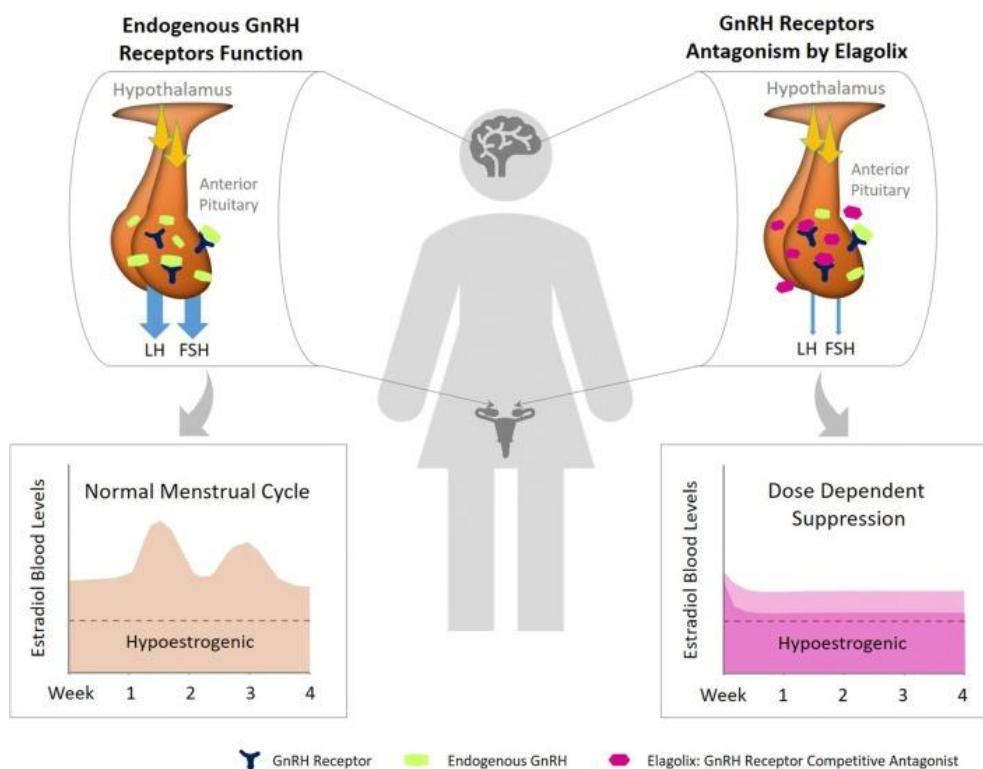
<sup>4</sup> Straight Healthcare. (s.d.) *Female hormone physiology*. En ligne <https://www.straighthealthcare.com/female-hormone-physiology.html>, consulté le 30/10/2022

- Pharmacodynamie

Concernant le mécanisme d'action, l'élagolix entre en compétition avec la GnRH au niveau de la liaison à ses récepteurs. S'en suit une inhibition de la signalisation endogène de la gonadoréline et donc une diminution de la sécrétion des gonadotrophines (de LH et de FSH). De ce fait, aucune hormone sexuelle n'est synthétisée résultant sur une faible concentration plasmatique d'œstrogènes et de progestérone (les hormones sexuelles ovariennes). La suppression de celles-ci chez la femme provoque une atrophie des fibromes utérins ce qui est donc le but recherché. De plus, il y aura une diminution du volume utérin. Une aménorrhée s'en suivra avec un taux d'hémoglobine qui augmentera (Muhammad et al., 2022). Mais malheureusement, à cause de la réduction de production d'œstrogènes, un risque de perte osseuse est présent.

L'effet escompté est dose dépendant c'est-à-dire que la réduction de production de LH et de FSH est fonction de la dose administrée d'élagolix.

Figure 5: Mécanisme d'action de l'élagolix<sup>6</sup>



<sup>6</sup> Shebley M., Polepally A., Nader A., (2020), *Clinical pharmacology og Elagolix : An oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for endometriosis*. Figure 1. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7051932/>, consulté le 30/12/2022

Il est aussi intéressant de savoir que cette réduction est directement visible quelques heures après la première administration. De plus, à l'arrêt du traitement, les concentrations d'hormones sexuelles et les taux de gonadotrophines réaugmentent après 24 heures.

- Pharmacocinétique

Suivant plusieurs études de phase I et de phase III, les covariables comme l'âge, l'ethnie, le poids corporel, la fonction rénale ou la fonction hépatique n'étaient pas significativement impliquées dans les variations pharmacocinétiques (Ali et al., 2021; Shebley et al., 2020).

#### 1) Absorption:

Lors d'études cinétiques sur des sujets sains, l'absorption était plutôt rapide avec un Tmax (temps maximal) après 1 heure, ce qui signifie que le temps pour avoir une concentration maximale dans le sang est de 1 heure. La concentration maximale sanguine (Cmax) et l'aire sous la courbe (AUC) sont proportionnelles à la dose et plus que proportionnelles à la dose quand ce sont des prises uniques par jour.

De plus, lors de repas riches en graisses, la Cmax diminue de 36% par rapport à un repas à jeun. Mais lors d'études supplémentaires, l'administration d'élagolix s'est faite sans tenir compte du repas et cela n'a pas impacté son effet. Dès lors, l'élagolix peut être pris avec ou sans nourriture (Ali et al., 2021; DrugBank, 2023).

#### 2) Distribution

L'élagolix possède un rapport sang/plasma de 0,6, ce qui signifie qu'il se distribue préférentiellement dans le plasma que dans les autres composants cellulaires du sang. Il est pourvu d'une liaison aux protéines plasmatiques d'environ 80%. Le volume de distribution central apparent à l'état d'équilibre, c'est-à-dire le volume de distribution à l'état d'équilibre divisé par la biodisponibilité du médicament ( $V_{dss}/F$ ) est de 257 L (Ali et al., 2021; DrugBank, 2023; Shebley et al., 2020).

#### 3) Métabolisme

La principale voie de métabolisation de l'élagolix est réalisée par une enzyme du cytochrome P450, le CYP3A4 (environ 50%). D'autres voies secondaires peuvent être réquisitionnées comme le CYP2D6, le CYP2C8 et les UGT (UDP-glucuronyl-transférases). Il est également substrat du transporteur d'absorption hépatique OATP1B1.

De plus, l'élagolix est un inhibiteur du OATP1B1, de la P-gp (P-glycoprotéine) et du transporteur BCRP (breast cancer resistance protein) et un inducteur du CYP3A4 (Shebley et al., 2020).

À partir d'une dose orale unique de 150 mg d'élagolix radiomarqué au  $^{14}\text{C}$ , 69% sous forme de métabolites se sont retrouvés dans les fèces et dans l'urine (Shebley et al., 2020). Cela signifie que l'élagolix est largement métabolisé et qu'il ne reste pas sous forme inchangée.

Le métabolite principal, le NBI-61962 (R-(+)-4-{2-[5-(2-fluoro-3-hydroxy-phényl)-3-(2-fluoro-6-trifluorométhyl-benzyl)-4-méthyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phényl-éthylamino}-butyrate ne possède pas d'activité biologiquement significative dû à sa faible exposition plasmatique et d'une puissance faible par rapport au composé parent (DrugBank, 2023).

#### 4) Elimination

La principale voie d'élimination est la voie hépatique. Le temps de demi-vie de l'élagolix est de 4 à 6 heures chez les sujets sains, ce qui est relativement court. Cela permet de ne pas avoir une accumulation de médicament dans le sang et de ne pas ajuster la dose lors d'insuffisance rénale même lorsque la patiente est sous dialyse. Par contre, lors d'une insuffisance hépatique modérée, il est recommandé de ne prendre que 150 mg par jour avec une durée maximale de 6 mois de traitement. Lors d'une insuffisance hépatique sévère, la  $C_{\text{max}}$  et l'AUC sont très fortement augmentés. Par conséquent, l'élagolix est contre-indiqué dans ce cas de figure (DrugBank, 2023; Shebley et al., 2020).

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée dans des études de phase I et III pour juger de l'impact des mutations du gène SLCO1B1 qui code pour le transporteur d'absorption hépatique OATP1B1 sur la présentation du sujet à l'élagolix. Elles ont déterminé qu'il y avait 3 types de transporteurs : les transporteurs extensifs (ET, homozygote sauvage) ; les transporteurs intermédiaires (IT, hétérozygote) ; les mauvais transporteurs (PT, variant homozygote). Les chercheurs avaient supposé qu'il y aurait une augmentation de la concentration moyenne en élagolix chez les sujets présentant un OATP1B1 IT ou PT par rapport aux sujets présentant un OATP1B1 ET. Finalement, quand les résultats ont été analysés, ils ont remarqué que les concentrations obtenues avec les OATP1B1 ET étaient proches de celles obtenues avec les OATP1B1 IT ou PT. Dès lors, il ne faut pas ajuster la dose d'élagolix en fonction de la mutation du gène SLCO1B1 (Shebley et al., 2020).

Les métabolites se retrouvent dans 90% des cas dans les selles et dans environ 2% des cas dans l'urine. Le médicament est complètement excrété après 9 jours (DrugBank, 2023; Shebley et al., 2020).

*Tableau 1: Caractéristiques pharmacocinétiques de l'élagolix<sup>7</sup>*

<i>Absorption</i>	Tmax : 1.5 (1.0 - 4.0)
	Effet de la nourriture (repas riches en graisse par rapport au jeûne) : diminution de 36% du Cmax
<i>Distribution</i>	Liaison aux protéines plasmatiques : 80%
	Rapport sang/plasma : 0,6
<i>Métabolisation</i>	Majoritaire : CYP3A4 Minoritaire : CYP2D6, CYP2C8 et UGT
<i>Élimination</i>	Voie principale : hépatique
	Temps de demi-vie : 5,9 ± 2,1
	Dose excrétée dans l'urine : < 3% Dose excrétée dans les selles : 90%

- Effets indésirables

Voici une liste exhaustive des différents effets indésirables rencontrés : bouffées de chaleur, maux de tête, nausées, insomnie, anxiété, dépression, idées et comportements suicidaires, troubles de l'humeur ou exacerbation des troubles de l'humeur, modification des saignements menstruels, aménorrhée, augmentation du taux sérique lipidique, troubles hépatiques (augmentation des transaminases), arthralgie et perte de densité osseuse (DrugBank, 2023).

Pour éviter les problèmes de diminution de densité de la masse osseuse, l'élagolix peut être pris à faible dose tous les jours ou à forte dose deux fois par jour mais en association avec un traitement hormonal d'appoint qui est la noréthindrone (DrugBank, 2023). En effet, la diminution de la perte osseuse est en relation dose-réponse avec l'élagolix. Malheureusement, les femmes d'origine afro-américaine, avec un IMC (indice de masse corporelle) élevé sont

<sup>7</sup> Shebley M., Polepally A., Nader A., (2020), *Clinical pharmacology og Elagolix : An oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for endometriosis*. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7051932/>, consulté le 30/12/2022

plus à risque d'une perte plus élevée de masse osseuse. Mais les résultats des études ne sont pas significatifs et donc, aucun lien de causalité n'a pu être associé (Shebley et al., 2020).

- Toxicité

Il est recommandé d'avoir recours à l'utilisation de l'élagolix sur une durée de 24 mois pour une dose de 150 mg en 1 prise par jour et une durée de 6 mois pour une dose de 200 mg en 2 prises par jour. La différence de temps réside dans la perte de densité osseuse. En effet, pour le dosage de 200 mg, comme expliqué précédemment, la perte de densité osseuse est dose-dépendante. De plus, celle-ci est plus importante avec un traitement sur le long terme et n'est pas complètement réversible à l'arrêt du traitement (DrugBank, 2023).

- Interactions médicamenteuses

Plusieurs études ont été réalisées sur l'administration concomitante d'inhibiteur de la P-gp, du CYP3A4 et d'inducteur de CYP3A4 avec l'élagolix.

Pour rappel, l'élagolix est un inhibiteur du OATP1B1, de la P-gp, du BCRP et substrat et inducteur du CYP3A4.

Voici quelques exemples :

- Le kétoconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4, ce qui a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de l'élagolix.
- La rifampicine est inducteur du CYP3A4, ce qui a pour effet de diminuer la concentration plasmatique de l'élagolix.
- La digoxine, substrat de la P-gp se voit augmenter sa concentration en prise concomitante d'élagolix et doit être mis sous surveillance à cause de sa fenêtre thérapeutique étroite.
- La rosuvastatine réagit différemment en fonction de la prise de l'élagolix. En effet, si l'élagolix est pris en 1 fois par jour, la concentration maximale de la rosuvastatine est augmentée tandis qu'en double prise par jour, la concentration reste comparable à celle sans prise d'élagolix. En fonction des objectifs cliniques, le dosage de rosuvastatine peut être ajusté.

En conclusion de ces différents tests réalisés dans une étude, il est recommandé de contre-indiquer l'utilisation en concomitance d'élagolix et un inhibiteur du CYP3A4 et/ou un inhibiteur puissant de l'OATP1B1 (Ali et al., 2021; Shebley et al., 2020).

Si l'élagolix était pris en même temps qu'un inhibiteur puissant de l'OATP1B1, l'absorption hépatique serait réduite, dès lors, l'élagolix ne saurait pas être éliminé efficacement et sa concentration augmenterait due à son accumulation. Cela en est de même pour un inhibiteur du CYP3A4, l'élagolix ne saurait pas être métabolisé et s'accumulerait donc, avec une augmentation de la concentration plasmatique en élagolix, comme c'est le cas lors d'une prise instantanée de kétoconazole et d'élagolix.

Un point est à ajouter sur les contraceptifs oraux. En effet, comme expliqué précédemment, pour éviter une perte de densité osseuse trop drastique, la noréthindrone peut être coadministrée. Mais qu'en est-il de l'interaction élagolix-noréthindrone ? Une étude a réalisé le test de prise concomitante d'élagolix et de noréthindrone 0,35 mg comme minipilule. Le résultat est rassurant, aucune augmentation ou diminution de la concentration de la noréthindrone n'est démontrée en comparaison à la prise seule de noréthindrone. Il ne faut donc pas ajuster le dosage. De plus, aucun effet n'a été visualisé par rapport à l'impact sur les effets hormonaux de l'élagolix. Cela confirme donc une bonne association d'élagolix et de noréthindrone pour éviter la perte osseuse (Shebley et al., 2020).

Concernant les contraceptions prises oralement contenant de l'éthinylestradiol (par exemple Desorelle 20<sup>®</sup>), il a été démontré qu'il y avait une interaction pharmacocinétique minimale entre l'élagolix et l'éthinylestradiol avec une augmentation de la concentration de ce dernier. Même si l'interaction pharmacocinétique est faible, il se pourrait qu'il y ait un risque de thromboembolie veineuse due à la concentration sanguine plus élevée en éthinylestradiol. Tout comme avec la noréthindrone, aucun impact sur les effets hormonaux de l'élagolix n'a été déploré. Il ne faut donc pas réaliser un ajustement de la posologie.

Toutefois, il est recommandé de préférer une contraception non hormonale car les contraceptifs oraux à base d'estradiol (par exemple Zoely<sup>®</sup>), et donc, indirectement, ceux aussi à base d'éthinylestradiol possèdent un mécanisme d'action qui contre les effets de l'élagolix (Shebley et al., 2020).

- [Interactions alimentaires](#)

Une administration d'un supplément en calcium peut être implémentée pour minimiser la perte osseuse. Un complément de vitamine D peut être également donné pour une meilleure absorption du calcium.

L'élagolix est à prendre chaque jour à la même heure, avec ou sans repas. Toutefois, il est recommandé d'éviter les repas trop riches en graisse (DrugBank, 2023).

## Analyse de l'efficacité de l'élagolix dans le traitement des saignements liés aux fibromes utérins

Pour évaluer l'efficacité de l'élagolix dans le traitement des saignements liés aux fibromes utérins, j'ai cherché des études et j'ai trouvé plusieurs essais contrôlés randomisés (ECR). En approfondissant mes recherches, j'ai déniché une méta-analyse (MA) faite sur quatre ECR que j'avais précédemment sélectionnés, qui compare le traitement par l'élagolix à celui par un placebo et à un traitement par l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone (E2/NETA). Celle-ci s'intitule « *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis* ». Elle a été réalisée par quatre auteurs : J.Muhammad, Y.Yusof, I.Ahmad et MN.Norhayati (Muhammad et al., 2022).

### *Études incluses dans la méta-analyse*

La première étude, « *Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study* » D.Archer, est un essai de phase IIa qui évalue l'innocuité et l'efficacité de l'élagolix en comparaison avec une thérapie complémentaire d'estradiol/progestatif à faible dose (Archer et al., 2017).

La deuxième étude, « *Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas* » BR.Carr, est un ECR qui a pour objectif d'évaluer l'élagolix seul ou en association à un traitement d'appoint chez les femmes préménopausées avec des saignements menstruels abondants liés à des fibromes utérins (Carr et al., 2018).

Le troisième article, « *Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids* » WD.Schlaff, est un article comprenant 2 ECR de phase III identiques qui vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'élagolix en association avec l'estradiol/acétate de noréthindrone chez les femmes présentant des saignements abondants liés aux fibromes utérins (Schlaff et al., 2020).

Le quatrième article, « *Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas* » J.A.Simon, est la suite de l'étude du troisième article. En effet, ce dernier évalue l'efficacité sur 6 mois. Or ici, l'article évalue l'efficacité des traitements déjà mis en place dans la troisième étude sur 6 mois supplémentaires chez les femmes qui le désiraient, avec les mêmes critères de jugement (Simon et al., 2020).

Au total, les 4 études ont inclus 1949 participantes (Muhammad et al., 2022).

- Population étudiée

Pour pouvoir être incluses dans l'étude les femmes devaient :

- être non enceintes ou préménopausées.
- être âgées de 18 à 51 ans.
- avoir des saignements menstruels abondants pendant au moins 2 cycles séparés.
- avoir un fibrome utérin confirmé par échographie transabdominale ou transvaginale.

Dans les différentes études, les saignements abondants étaient définis comme des pertes de sang égales ou supérieures à 80 mL par cycle de menstruation.

Les femmes possédant un kyste ovarien complexe, un cancer, un trouble inflammatoire au niveau pelvien, une maladie osseuse métabolique ou des antécédents d'ostéoporose ont été exclues tout comme celles ayant subi une hystérectomie ou une myomectomie pour fibrome symptomatique (Muhammad et al., 2022).

- Intervention et contrôle

Au niveau de l'intervention, les patientes ont été randomisées soit dans le groupe traitement, soit dans le groupe comparaison (Muhammad et al., 2022).

Le groupe traitement était l'élagolix seul et le groupe comparaison était soit le placebo soit l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone.

La première étude se déroulait sur 3 mois (Archer et al., 2017), la deuxième et la troisième sur 6 mois (Carr et al., 2018; Schlaff et al., 2020) et la dernière s'est déroulée sur 6 mois supplémentaires (Simon et al., 2020).

- Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre de participantes ayant une réduction de la perte de sang menstruelle à moins de 80 mL ou une perte de plus de 50% de la perte de sang menstruelle par rapport au départ (> 100 mL). La mesure de celui-ci était faite lors du dernier mois de traitement par la méthode de l'hématine alcaline qui consiste à récupérer les serviettes hygiéniques ou tampons utilisés et à les mélanger avec de l'hydroxyde de sodium pour ensuite être mesuré afin d'obtenir la densité optique. À partir de celle-ci, un calcul est fait pour connaître la quantité de perte de sang (Muhammad et al., 2022; Wagner, 2001).

Les critères de jugement secondaires sont :

- l'augmentation du taux d'hémoglobine.
- la diminution du volume utérin.

- la diminution du volume des fibromes.
- l'amélioration des symptômes.
- l'amélioration de la qualité de vie d'un point de vue de la santé.
- l'amélioration de la densité minérale osseuse.
- les événements indésirables.

Tous les critères de jugement secondaires ont été rapportés sauf dans la première étude qui n'a pas enregistré les données sur la densité minérale osseuse, en cause, sa courte durée et la taille de l'échantillon faible.

La réduction du volume des fibromes et de l'utérus a été visualisée grâce à une échographie transabdominale ou transvaginale comme lors du dépistage des fibromes.

Concernant l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie, elles ont été jugées sur base d'un questionnaire échelonné divisé en deux parties (la gravité des symptômes et la qualité de vie) avec un score total entre 0 et 100 points. Un score élevé d'un point de vue qualité de vie et plus faible d'un point de vue symptômes traduit d'une meilleure qualité globale.

Pour la mesure de la densité minérale osseuse, elle a été mesurée par la méthode d'absorption aux rayons X à double énergie au niveau du rachis lombaire, de la hanche et du col du fémur.

Tous les effets indésirables ont été enregistrés dès l'administration de la première dose jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose (Muhammad et al., 2022).

- Résultats

Pour évaluer l'efficacité de l'élagolix, les résultats sont présentés sous forme de comparaison entre l'élagolix seul et le placebo et entre l'élagolix seul et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone.

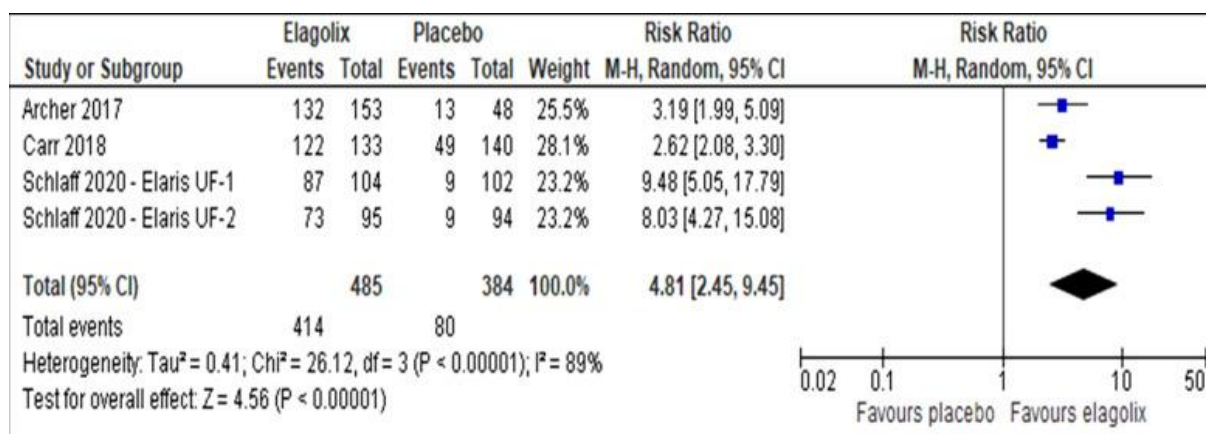
La réduction des pertes de sang menstruelles a été considérée comme un événement positif.

- Comparaison élagolix seul – placebo

Critères de jugement principaux

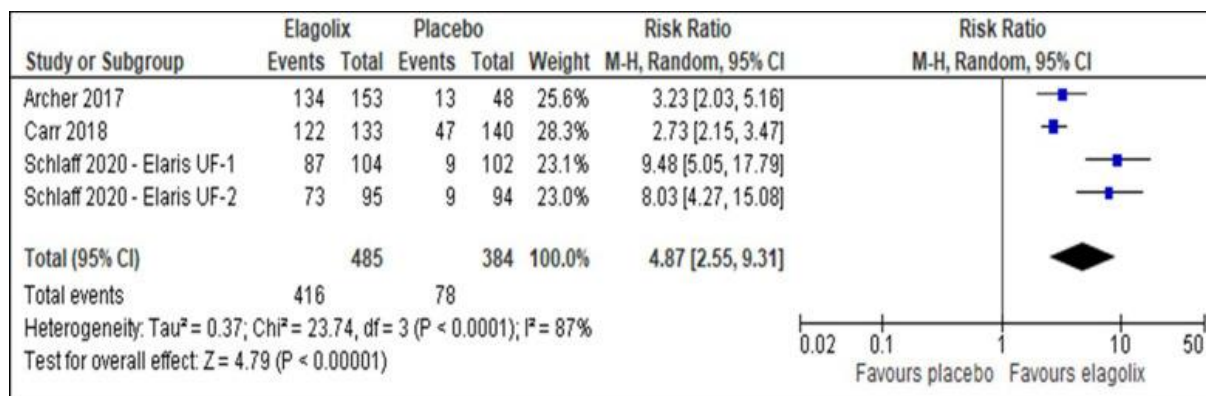
Lors de l'évaluation de la réduction des pertes de sang menstruelles à moins de 80 mL, 414 événements positifs ont été relevés sur 485 personnes traitées par l'élagolix et 80 événements positifs sur 384 personnes ayant reçu le placebo. Il y a 4,81 fois plus de risque d'avoir une réduction des pertes de sang menstruelles dans le groupe traité par l'élagolix (risque relatif (RR) = 4,81) (Muhammad et al., 2022).

Figure 5: Comparaison entre l'élagolix et le placebo dans la diminution des pertes de sang menstruelles à moins de 80 mL<sup>8</sup>



En additionnant les données de la réduction des pertes de sang à plus de 50% par rapport au départ, il y a eu 416 événements positifs sur 485 personnes traitées avec l'élagolix et 78 événements positifs sur 384 patientes ayant reçu le placebo. Il y a 4,81 fois plus de risque d'avoir une réduction des pertes de sang menstruelles de plus de 50% par rapport au départ dans le groupe traité par l'élagolix (RR=4,81) (Muhammad et al., 2022).

Figure 6: Comparaison entre l'élagolix et le placebo dans la diminution des pertes de sang à plus de 50% par rapport au départ<sup>9</sup>



Critères de jugement secondaires

L'élagolix a augmenté le nombre de patientes ayant une augmentation du taux d'hémoglobine et a amélioré la qualité de vie d'un point de vue santé par rapport au placebo.

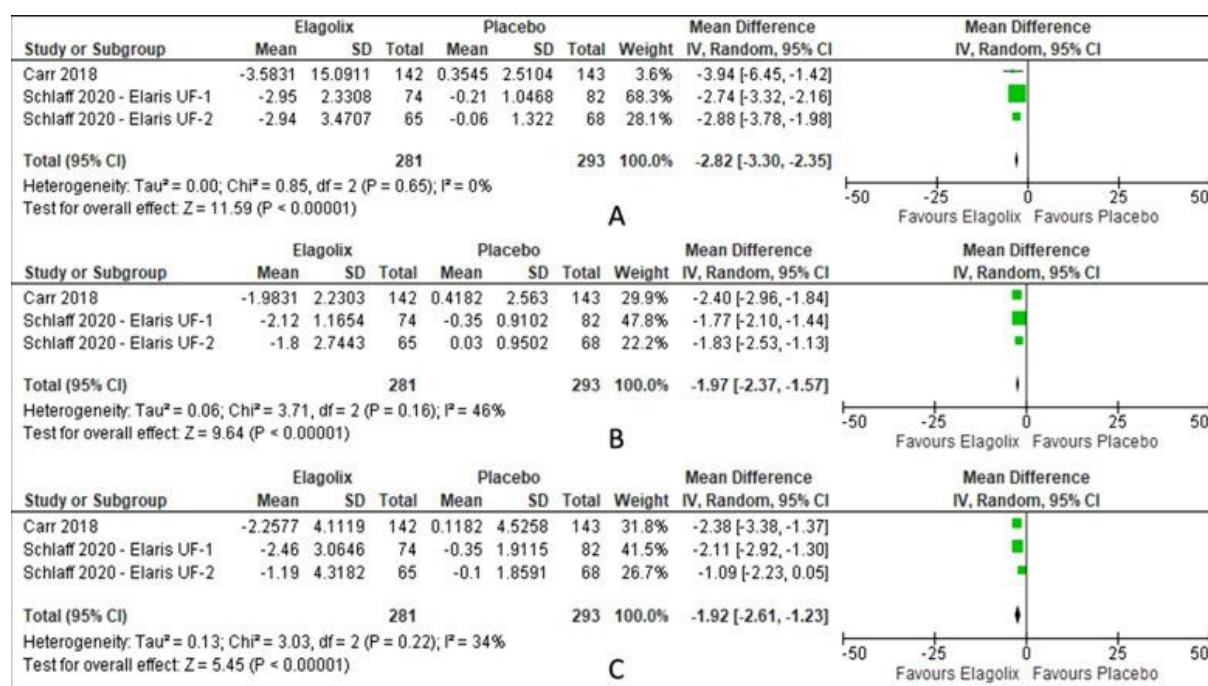
<sup>8</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 4. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

<sup>9</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 5. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

L'élagolix a réduit le volume utérin, le volume des fibromes et la sévérité des symptômes.

Il a également réduit la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire, de la hanche et du col fémoral par rapport au placebo. Ceci a été évalué sur 574 personnes dans les trois essais (l'étude 1 n'en faisant pas partie) (Muhammad et al., 2022).

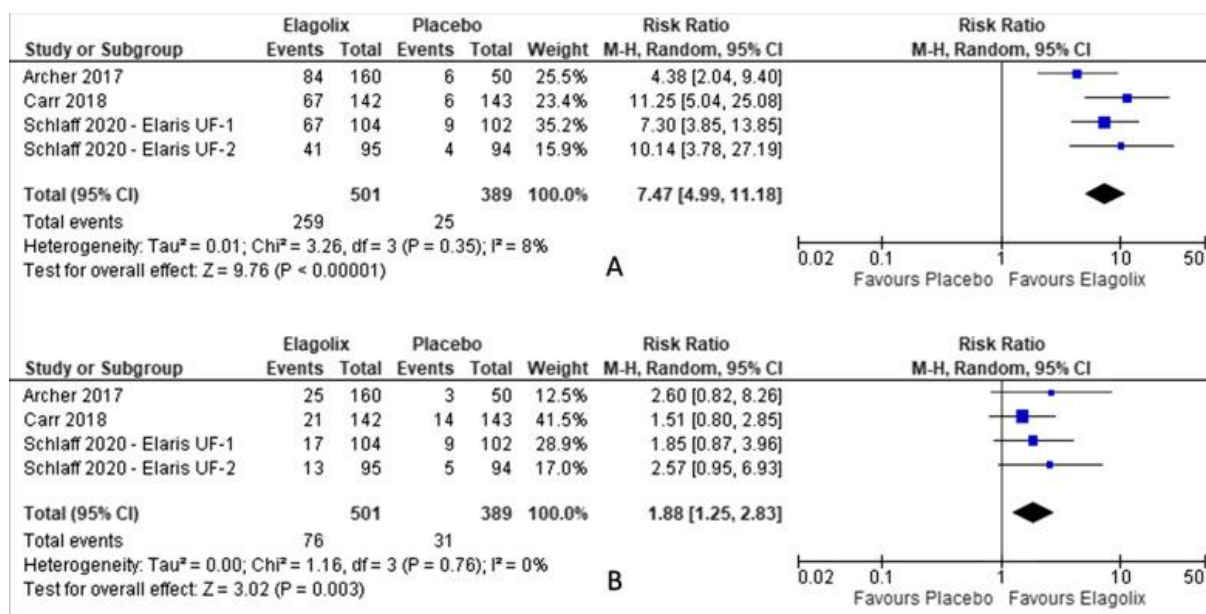
Figure 7: Comparaison entre l'élagolix et le placebo pour le résultat de la densité minérale osseuse (A: rachis lombaire, B: hanche, C: col fémoral)<sup>10</sup>



Aucun effet indésirable grave n'a été détecté qui aurait pu conduire à l'arrêt du traitement. Malgré ça, l'élagolix a augmenté le nombre de patientes souffrant de bouffées de chaleur par rapport au placebo, avec un risque relatif de 7,47 ce qui traduit qu'il y a 7,47 fois plus de risque de développer des bouffées de chaleur dans le groupe traitement. De plus, certaines patientes ont également souffert de maux de tête par rapport au placebo, avec un risque 1,88 fois plus élevé dans le groupe traité par l'élagolix (RR= 1,88). Ces résultats ont été relevés de 890 participantes (Muhammad et al., 2022).

<sup>10</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 6. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

Figure 8: Comparaison entre l'élagolix et le placebo pour les événements indésirables (A: bouffées de chaleur, B: maux de tête)<sup>11</sup>



Le détails des résultats des études, y compris l'évaluation de la qualité par GRADE pour la comparaison entre l'élagolix et le placebo est disponible dans l'annexe 1 et celui des effets indésirables dans l'annexe 2.

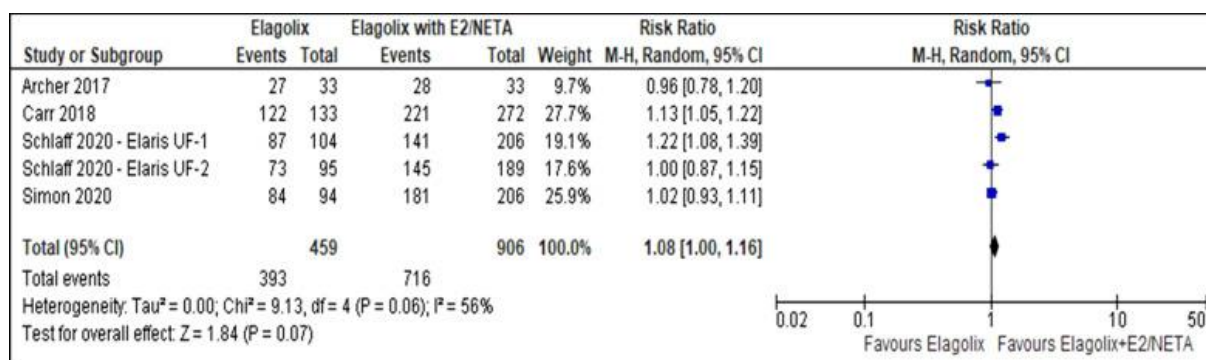
- Comparaison élagolix – élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone

Critères de jugement principaux

En regroupant les résultats sur la réduction des pertes à moins de 80 mL, il y avait 393 réponses positives sur 459 personnes traitées avec l'élagolix contre 716 réponses positives sur 906 personnes traitées avec l'élagolix en association avec l'estradiol/acétate de noréthindrone (Muhammad et al., 2022).

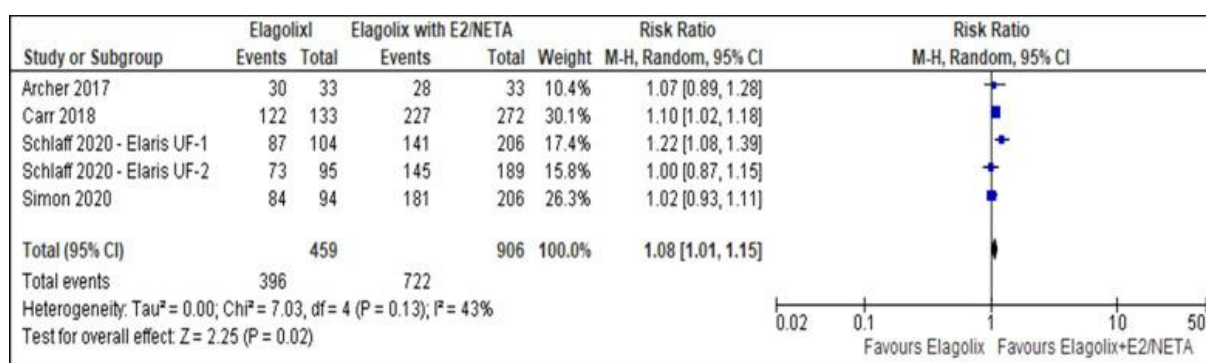
<sup>11</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 7. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

Figure 9: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone dans la diminution des pertes de sang menstruelle à moins de 80 mL<sup>12</sup>



Au total des résultats pour la réduction de plus de 50% des pertes de sang par rapport au départ, il y a eu 396 réponses positives sur 459 personnes traitées avec l'élagolix contre 722 réponses positives sur 906 personnes traitées avec l'estradiol/acétate de noréthindrone.

Figure 10: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone dans la diminution des pertes de sang menstruelles de plus de 50% par rapport au départ<sup>13</sup>



Le risque relatif pour les pertes de sang inférieures à 80 mL et pour la réduction des pertes de plus de 50% par rapport au départ est le même (RR=1,08). Il n'y a donc pas plus de risque d'avoir une réduction des pertes de sang dans le groupe traité par l'élagolix seul que celui traité par l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone (Muhammad et al., 2022).

Critères de jugement secondaires

Il n'y a aucune différence d'amélioration du taux d'hémoglobine entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'E2/NETA. Mais l'élagolix a plus réduit le volume utérin, le volume des fibromes et la sévérité des symptômes que dans le groupe élagolix associé à l'E2/NETA. De plus, l'élagolix

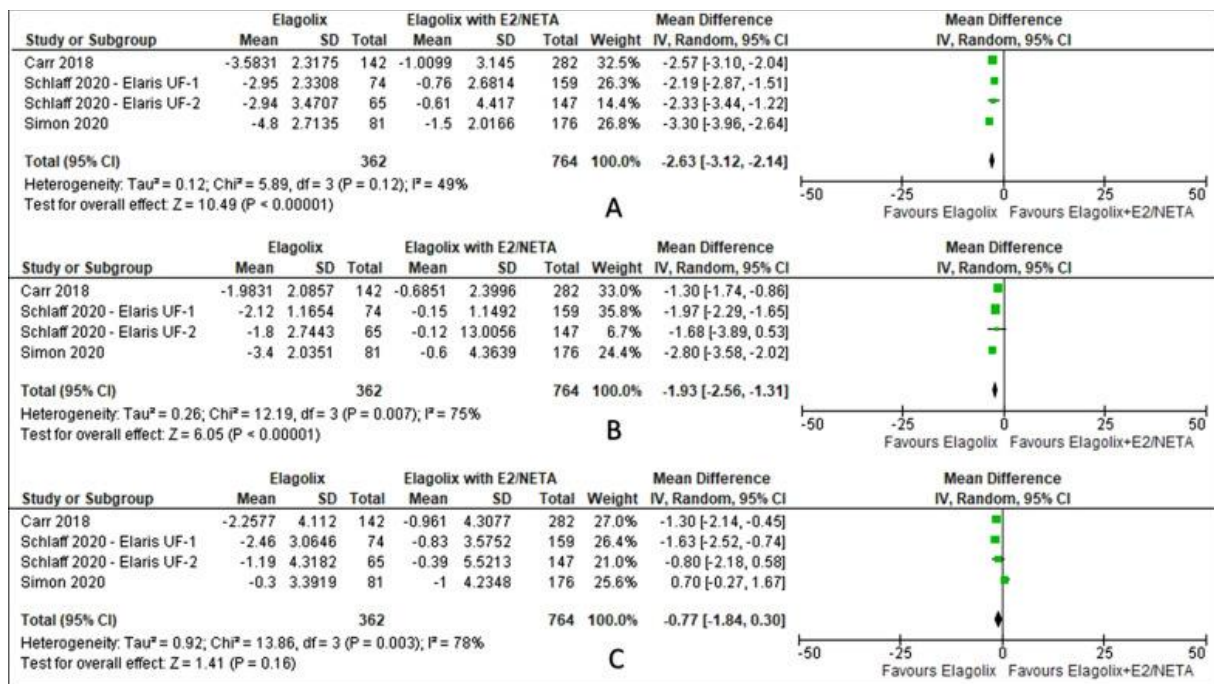
<sup>12</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 8. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

<sup>13</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 9. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

a plus amélioré la qualité de vie d'un point de vue santé par rapport à l'élagolix associé à l'E2/NETA.

L'élagolix a réduit la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et de la hanche par rapport à l'élagolix associé à l'E2/NETA. Ceci a été évalué sur 1126 personnes (Muhammad et al., 2022). Par contre, l'élagolix n'a pas réduit la densité minérale osseuse au niveau du col fémoral par rapport à l'autre groupe élagolix associé à l'E2/NETA. Ceci a aussi été évalué sur 1126 personnes. Pour résumer, l'élagolix seul semble plus réduire la densité minérale osseuse au niveau de la colonne lombaire et de la hanche que l'élagolix en association. Concernant la densité minérale osseuse au niveau du col fémoral, c'est l'élagolix en association avec l'E2/NETA qui semble provoquer une plus forte réduction (Muhammad et al., 2022).

Figure 11: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone pour le résultat de la densité minérale osseuse (A: rachis lombaire, B: hanche, C: col fémoral)<sup>14</sup>



D'un point de vue des effets indésirables graves, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes et aucun effet qui aurait pu conduire à l'arrêt du traitement n'a été détecté.

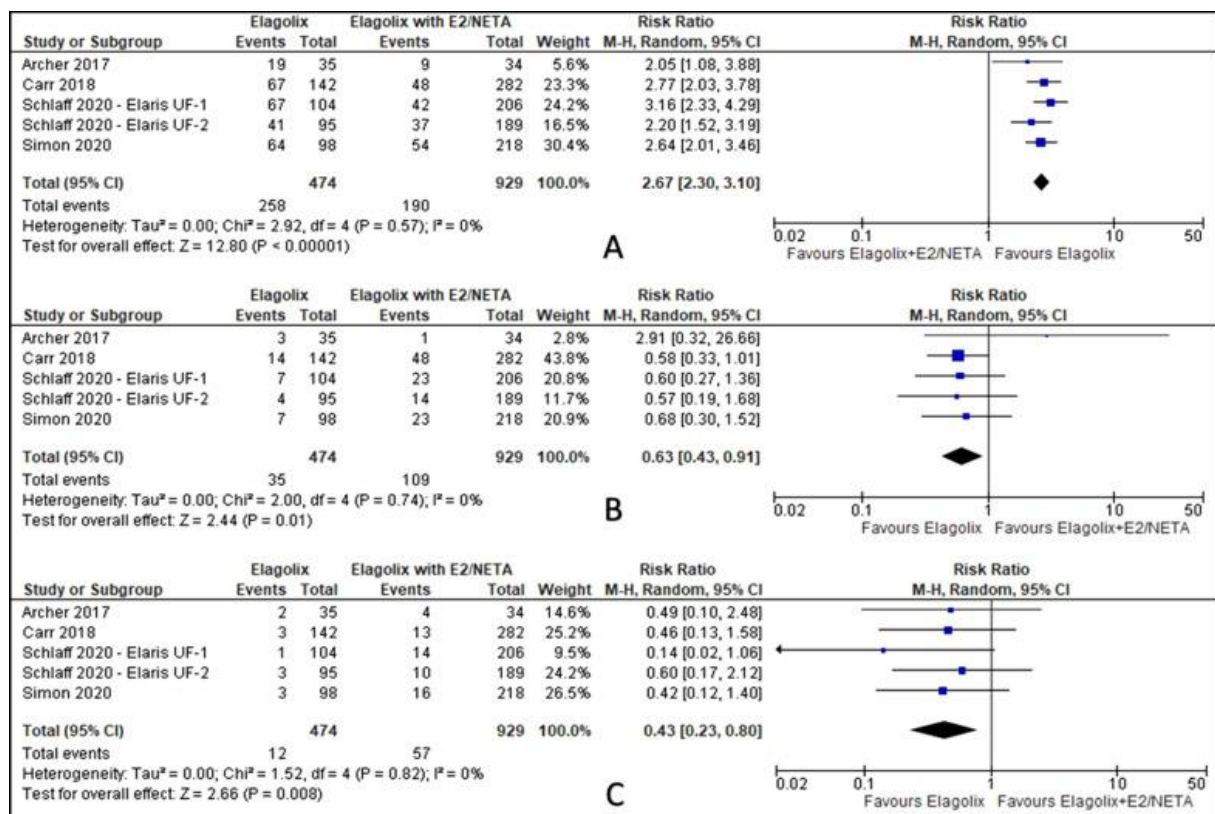
Malgré tout, l'élagolix a augmenté le nombre de patientes souffrant de bouffées de chaleur par rapport à l'élagolix en association, avec un risque relatif de 2,67 ce qui traduit qu'il y a 2,67

<sup>14</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 10. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

fois plus de risque de développer des bouffées de chaleur dans le groupe traitement (élagolix seul).

Mais, l'élagolix a réduit le nombre de patientes présentant des nausées par rapport à l'autre groupe, avec un risque relatif très faible, c'est-à-dire qu'il y a 0,63 fois plus de risque de réduction de nausées dans le groupe traité par l'élagolix. De plus, l'élagolix a réduit la fatigue chez certaines femmes par rapport à l'élagolix associé à l'E2/NETA, avec un risque relatif de 0,43, ce qui traduit qu'il y a 0,43 fois plus de risque de réduction de la fatigue dans le groupe élagolix (Muhammad et al., 2022).

Figure 12: Comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone pour les événements indésirables (A: bouffées de chaleur, B: nausées, C: fatigue)<sup>15</sup>



Le détails des résultats des études, y compris l'évaluation de la qualité par GRADE pour la comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone est disponible dans l'annexe 3 et celui des effets indésirables dans l'annexe 4.

<sup>15</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Figure 11. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

- [Discussion des résultats](#)

D'après les résultats de l'outcome primaire, l'élagolix réduirait plus les pertes menstruelles à moins de 80 mL ou à plus de 50% des saignements habituels par rapport au placebo. Mais il n'y aurait pas de différence de réduction entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone.

Concernant les résultats des outcomes secondaires, l'élagolix aurait plus réduit le volume des léiomyomes utérins, de l'utérus et la gravité des symptômes par rapport aux autres interventions. Il aurait augmenté la qualité de vie relative à la santé et également le taux d'hémoglobine quand il était comparé au groupe placebo mais il n'y aurait pas de différence d'efficacité en comparaison avec l'élagolix associé à l'E2/NETA.

À propos des effets indésirables rencontrés, l'élagolix augmente la survenue de bouffées de chaleur, de maux de tête et l'apparition d'une diminution de la densité osseuse en comparaison au placebo. Mais, cette dernière peut être réduite par l'ajout d'estradiol/acétate de noréthindrone à l'élagolix qui contre cet effet hypooestrogénique.

En règle générale, l'élagolix possède un bon profil d'efficacité et de toxicité car ce ne sont pas des effets secondaires graves ou sévères (Muhammad et al., 2022).

- [Conclusion de la méta-analyse](#)

L'élagolix semble efficace dans la diminution des saignements liés aux fibromes utérins, dans la diminution du volume utérin et du volume des fibromes mais aussi, il réduit la gravité des symptômes. Il est également efficace dans l'augmentation de la qualité de vie d'un point de vue santé.

Mais à propos de l'amélioration du taux d'hémoglobine, l'élagolix doit encore justifier sa place car deux études ont supplémenté les femmes anémiques symptomatiques (diagnostiquées avant ou pendant l'étude) en fer. Cette supplémentation pourrait peut-être avoir une influence sur l'amélioration des résultats. Il serait donc plus judicieux de refaire des études pour cette indication.

De plus, l'élagolix semble avoir un bon profil de sécurité. En effet, aucun évènement indésirable grave ou sévère n'est apparu qui aurait pu conduire à l'arrêt du traitement. Les effets secondaires à une hypooestrogénie tels que les maux de tête, les bouffées de chaleur et la diminution de la densité minérale osseuse sont réduits par l'ajout d'estradiol/acétate de noréthindrone à l'élagolix. Pour les femmes à risque d'ostéoporose, il est donc conseillé de les

traiter directement avec cette association plutôt que de commencer avec l'élagolix seul (Muhammad et al., 2022).

## Mise sur le marché de l'élagolix

La FDA (Food and Drug Administration) a autorisé la mise sur le marché par AbbVie aux Etats-Unis de gélules d'Oriahnn<sup>®</sup> (gélules contenant l'élagolix 300 mg associé à l'estradiol 1 mg/ acétate de noréthindrone 0,5 mg et gélules contenant de l'élagolix 300mg), par prise orale dans le traitement des saignements menstruels abondants associés aux myomes utérins chez les patientes préménopausées. Le traitement consiste à prendre la gélule contenant l'association d'élagolix avec l'estradiol/acétate de noréthindrone le matin et de prendre la gélule d'élagolix seul le soir (AbbVie, 2023; Commissioner, 2020).

Oriahnn<sup>®</sup> ne peut être prescrit plus de 24 mois en raison de la diminution de la densité minérale osseuse. Des examens de cette densité sont recommandés durant tout le traitement en plus d'une contraception non hormonale, à continuer 1 mois après l'arrêt du traitement (AbbVie, 2023).

Sur l'étiquette du médicament est indiqué que celui-ci est à risque d'événements vasculaires, de troubles thrombotiques et de thromboembolies. L'arrêt du traitement doit être immédiat lors de caillot sanguin, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de crise cardiaque. De plus, il est contre-indiqué chez les femmes avec des antécédents vasculaires ou de caillots sanguins ou un risque élevé de caillots vasculaires, chez les femmes de plus de 35 ans, chez les femmes fumeuses et chez les femmes hypertendues, lors d'ostéoporose, lors d'antécédents ou d'un cancer du sein ou autre cancer hormono-dépendant. Relatifs aux effets secondaires, une augmentation de la tension artérielle, des lésions hépatiques, l'apparition d'idées ou de comportement suicidaires, de dépression, d'anxiété ou de changement d'humeur peuvent apparaître, en plus d'une alopecie, de réaction allergique et d'un retard de détection de grossesse (AbbVie, 2023; Commissioner, 2020).

Le prix aux Etats-Unis pour une cure de 28 jours (56 gélules en 2 prises par jour) est d'environ 1100 \$. Pour un traitement de 6 mois, la patiente devra déboursier 6600 \$ et 13200 \$ pour un traitement d'un an. Il existe des assurances qui couvrent une partie des frais (Drug.com, 2023).

Si le médicament était mis sur le marché en Belgique, cela reviendrait à environ 1000€ par mois. Pour une cure de 6 mois, le prix serait de 6000€ et de 12000€ pour le traitement de 12 mois, sans prendre en compte une éventuelle prise en charge par l'institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI).

L'agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas encore donné d'avis sur le sujet, aucune donnée n'est disponible à ce propos.

## Comparaison entre l'élagolix et les alternatives médicamenteuses

Comme expliqué précédemment, il n'existe pas beaucoup d'alternatives médicamenteuses dans le cadre du traitement des saignements induits par les fibromes utérins. Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone et les agonistes de la gonadoréline sont les seuls encore présents sur le marché belge. Pour déterminer si l'élagolix peut avoir une place dans le panel thérapeutique, il doit être comparé à ses compatriotes pour évaluer si sa valeur thérapeutique est supérieure à celles des autres traitements.

- Mécanisme d'action

Pour rappel, l'objectif des agonistes de la gonadoréline est de réduire la taille des fibromes en créant une hypooestrogénie et une pseudo-ménopause par suppression de synthèse d'œstrogènes et de progestérone. Ce sont des analogues synthétiques de la GnRH, ils stimulent initialement la synthèse de LH et de FSH. S'ils sont utilisés chroniquement, ils vont inhiber la production de LH et de FSH. Dans la classe des GnRH<sub>a</sub> commercialisés en Belgique se retrouvent la goséréline, la leuproréline et la triptoréline (CBIP, 2023a).

Le but recherché des modulateurs sélectifs aux récepteurs à la progestérone est aussi de diminuer la taille des fibromes et les saignements associés en se liant sur les récepteurs à la progestérone. Ils peuvent avoir une action antagoniste ou agoniste, en relation avec les tissus ciblés. L'ulipristal est la molécule toujours commercialisée de cette classe (CBIP, 2023b).

L'élagolix, lui, crée une compétition au niveau de la liaison avec les récepteurs à la GnRH avec inhibition de la signalisation endogène de celle-ci et donc une diminution de la synthèse d'œstrogènes et de progestérone.

En conclusion, ils diminuent tous les trois la taille des myomes utérins et les saignements liés à ceux-ci. Ils se lient tous trois sur des récepteurs, pour les SPRM, ceux de la progestérone, pour les GnRH<sub>a</sub> et les antagonistes de la GnRH, ceux de la GnRH, avec et sans stimulation initiale de ceux-ci respectivement.

Pour la suite de la comparaison, l'élagolix sera comparé à la goséréline (Zoladex<sup>®</sup>) et à l'acétate d'ulipristal (Esmya<sup>®</sup>).

- Effets indésirables

Pour la comparaison des événements indésirables qui peuvent apparaître après la prise des médicaments, seuls les très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) et rares ( $\geq 10000$  à  $< 1/1000$ ) seront abordés. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont soulignés en pointillés.

Tableau 2: Comparaison entre l'élagolix<sup>16</sup>, la goséréline<sup>17</sup> et l'ulipristal<sup>18</sup>

Elagolix	Goséréline	Ulipristal
Augmentation de la tension artérielle	Hypersensibilité au médicament	<u>Aménorrhée</u>
Lésions hépatiques	Réaction anaphylactique	Épaississement de l'endomètre
Apparition d'idées ou de comportement suicidaires/ dépression/ anxiété/ changement d'humeur	Hypercalcémie	Céphalées
Alopécie	Diminution de la libido	Vertiges
Réaction allergique	Modifications de l'humeur/ dépression	Douleurs abdominales
Retard de détection de grossesse	Paresthésies	Nausées
<u>Bouffées de chaleur</u>	Céphalées	Acné
<u>Maux de tête</u>	Insomnies/ Fatigue	Douleurs musculosquelettiques
<u>Diminution de la densité minérale osseuse</u>	Nervosité	<u>Bouffées de chaleur</u>
Nausées	<u>Bouffées de chaleur</u>	Douleurs pelviennes
Fatigue	Pression artérielle anormale	Kystes ovariens
Vertiges	<u>Transpiration</u>	Douleurs des seins
Douleurs abdominales	Troubles gastro-intestinaux	Hypersensibilité au médicament
	Acné	Prise de poids
	Rash	

<sup>16</sup> Commissioner. (2020). *FDA Approves New Option to Treat Heavy Menstrual Bleeding Associated with Fibroids in Women*. En ligne <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-option-treat-heavy-menstrual-bleeding-associated-fibroids-women>, consulté le 06/01/2023

<sup>17</sup> CBIP. (2023). *Analogues de la gonadoréline, Goséréline*. En ligne <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?matches=Analogue%7Canalogues&frag=5850>, consulté le 13/01/2023

<sup>18</sup> CBIP. (2023). *Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone, Spécialités (Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone)*. En ligne <https://www.cbip.be/fr/chapters/7?frag=8902991&matches=fibromes>, consulté le 13/01/23

	Alopécie	Anxiété, troubles émotionnels
	Arthralgie	Bouche sèche
	Sécheresse vulvo-vaginale/ vaginite/ écoulement vaginal	Constipation
	Gonflement des seins	Alopécie
	Kyste ovarien	Peau sèche/ hyperhidrose
	<u>Réaction au site d'injection</u>	Douleurs dorsales
	Augmentation du volume tumoral	Incontinence urinaire
	Diminution de la densité minérale osseuse	Hémorragies utérines/ métorragies/ écoulements génitaux
	Augmentation du poids	Fatigue
	Augmentation du taux de cholestérol et de glycémie	Œdème
	Œdème	Épistaxis
	Myalgie/ crampes dans les mollets	Lésions hépatiques
	Nausées/ vomissements	Flatulences
	Douleurs abdominales	Kystes ovariens
	Modification de la voix	Gonflement des seins
	Augmentation de l'intervalle QT	

Comme le démontre le tableau ci-dessus, l'élagolix possède un profil d'effets indésirables moins développé que celui de l'ulipristal ou de la goséréline. Mais ce point est à nuancer, car certains événements indésirables n'apparaissent qu'après la mise sur le marché (augmentation du nombre de personnes exposées au médicament). Cela suppose donc que certains événements ne sont pas encore apparus vu que l'élagolix n'est pas encore autorisé à être mis sur le marché belge. L'ulipristal, quant à lui, peut provoquer plusieurs types d'événements indésirables mais,

lors des études, ceux-ci n'ont pas aboutis à leur arrêt et disparaissaient spontanément (CBIP, 2023b), tout comme lors des études faites sur l'élagolix (Muhammad et al., 2022).

À l'heure actuelle, l'ulipristal n'est plus indiqué dans le traitement des fibromes utérins en première intention en raison de sa balance bénéfique risque défavorable (atteintes hépatiques graves nécessitant une transplantation) (CBIP, 2023b). Depuis mai 2021, l'EMA et la Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ont réduit l'utilisation comme un traitement séquentiel pour des symptômes modérés à sévères chez des patientes non ménopausées lorsque les chirurgies ou l'embolisation sont contre-indiquées ou ont échoué (CBIP, 2021).

En ce qui concerne la goséréline, elle n'est pas indiquée dans un traitement sur le long court en raison de la forte diminution de la densité minérale osseuse. Son indication principale n'est donc pas de traiter les léiomyomes utérins sur le long terme mais peut l'être sur le court terme. Par ailleurs, elle n'est pas reprise dans les catégories des traitements du fibrome utérin dans le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). Elle reste cependant utile dans le préopératoire des chirurgies ablatives ou non des myomes utérins, sur une durée de trois mois maximum. Pour les patientes anémiques (en cause de leurs hémorragies), un supplément de fer et l'implant de Zoladex® peuvent être prescrits trois mois avant la chirurgie (CBIP, 2023a).

- Prix du traitement

- L'ulipristal : se présente sous forme de comprimés. Cela coûte 368,38€ (prix public) pour 84 jours de traitement, avec un remboursement en catégorie B (spécialité importante sur le plan thérapeutique) (INAMI, 2021), c'est-à-dire que la patiente paiera 15€ (ticket modérateur). Ce médicament est soumis à prescription (CBIP, 2023b).
- La goséréline : se présente sous forme d'implant sous cutané dans la paroi abdominale à mettre tous les 28 jours. Elle se range dans la catégorie de remboursement A (100% remboursé car c'est une spécialité d'importance vitale) (INAMI, 2021) et sans autorisation au préalable du médecin conseil depuis mai 2022 (CBIP, 2022a). La patiente ne la paiera donc pas. Ce médicament est soumis à prescription (CBIP, 2023a).

Il existe deux dosages différents :

→ 1 x 3,6 mg : 121,17€ (prix public), remboursé à 100%.

→ 1x 10,8 mg : 295,95€ (prix public), remboursé à 100%.

Un point est à ajouter sur le rélugolix, qui est de la même classe que l'élagolix, un antagoniste de la GnRH. Il est également associé à un œstrogène (estradiol) et à un progestérone (l'acétate de noréthistérone) sous le nom commercial de Ryeqo<sup>®</sup>. Celui-ci est utilisé pour les douleurs modérées à sévères des léiomyomes utérins, mais, il est également prescrit dans les symptômes modérés à sévères de l'endométriose (Giuduce LC et Al, 2022), qui tend à devenir son indication principale. Dans le folia d'août 2022 du CBIP, le Ryeqo<sup>®</sup> paraîtrait être une nouvelle option dans le traitement des fibromes utérins. Mais, des données pour un traitement sur le long court ne sont pas encore disponibles, malgré que celles relatives à la perte de densité minérale osseuse semblent promotrices (CBIP, 2022b). Sa position par rapport aux autres alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou chirurgicales n'est pas encore bien établie (CBIP, 2023c). Des études sur une période de traitement plus longue avec un suivi plus long doivent toujours être entreprises. Dès lors, le rélugolix n'est pas indiqué en première intention dans le traitement des douleurs liées aux fibromes utérins (CBIP, 2022b).

Le prix du traitement pour 3 mois est de 253,35€. La patiente ne paiera que 15€ car il est soumis à la catégorie de remboursement B (spécialité importante sur le plan thérapeutique) (INAMI, 2021). Il est soumis à prescription médicale (CBIP, 2023c).

Dès lors, l'élagolix ne peut être comparé au rélugolix car ils ne sont pas prescrits pour la même indication.

## Conclusion et avis personnel

Les fibromes utérins sont des petites tumeurs bénignes se situant au niveau de l'utérus. Ils touchent plus souvent les femmes d'origine africaine mais les femmes caucasiennes sont également de plus en plus touchées. Les myomes peuvent être soit asymptomatiques (ce qui est le cas la plupart du temps), soit symptomatiques. Dans ce cas, ils peuvent être très débilitants au quotidien, avec des saignements menstruels abondants, des hémorragies, des douleurs pendant ou entre les menstruations, une pression constante au niveau du bassin, et divers autres symptômes peuvent également être ressentis. Ils peuvent mener à une difficulté d'enfantement et parfois mener à une infertilité. Ils altèrent réellement la qualité de vie, en diminuant le bien-être de la femme, en jouant sur son humeur, sur son état physique et psychologique. Il est difficile pour ces femmes d'entreprendre des activités, à cause de la douleur, des saignements abondants ou encore des hémorragies qui peuvent survenir à n'importe quel moment.

Malheureusement, il n'y a pas de solution miracle pour soigner ces léiomyomes. Les chirurgies restent le traitement le plus utilisé mais cela n'est pas toujours l'idéal. Cela est à évaluer en fonction de l'âge, du désir de grossesse, de la gravité des symptômes, et de nombreux autres critères.

D'un point de vue des traitements médicamenteux, l'ulipristal restait un des meilleurs traitements mais il est recommandé de le prescrire avec beaucoup de précautions car sa balance bénéfico-risque est défavorable dans le cas d'une prise en charge des fibromes utérins. La goseréline, elle, est utilisée en pré-chirurgie pour prévenir les anémies et les saignements, mais sur une durée maximale de 3 mois. Elle n'est donc pas efficace sur le long terme et reste associée à la chirurgie.

Mais une nouvelle classe de médicament vient d'apparaître, les antagonistes de la gonadoréline en association avec un œstrogène et un progestatif. C'est le cas du rélugolix qui est déjà mis sur le marché belge. Mais il reste très peu utilisé dans ce cas de figure en raison de données manquantes sur l'efficacité et la sécurité sur le long terme et de son positionnement par rapport aux autres traitements qui n'a pas encore clairement été établi.

L'élagolix est aussi un antagoniste de la gonadoréline et présente un bon profil dans le traitement des saignements liés aux fibromes utérins. En effet, celui-ci semble avoir une bonne efficacité sur la diminution des saignements menstruels, en plus de la diminution du volume des fibromes et du volume utérin. Il pourrait augmenter la qualité de vie des patientes en évitant considérablement la chirurgie. Quand les différentes études réalisées sur l'élagolix sont comparées, les résultats obtenus tendent vers la même direction, ce qui est positif et intéressant dans notre cas. De plus, la toxicité semble presque nulle, même si le risque zéro n'existe pas. Les effets indésirables rencontrés ne sont pas de gravité élevée. En effet, aucun effet qui aurait pu mener à l'arrêt du traitement lors des études, n'a été détecté. Mais cela est à nuancer car la plupart des effets indésirables n'apparaissent qu'après la mise sur le marché. En effet, un plus grand panel de patientes sera exposé à la molécule et diverses réactions peuvent apparaître.

Par contre, l'élagolix seul réduit la densité minérale osseuse dû à l'effet hypooestrogénique, ce qui pose problème car cela peut provoquer de l'ostéoporose avec un risque de fractures élevé. Pour contrer cela, l'estradiol avec l'acétate de noréthindrone qui sont tous deux un œstrogène et un progestatif, sont combinés à l'élagolix. Cela était déjà le cas avec le rélugolix dans le Ryeqo®. L'élagolix semble être un traitement assez intéressant dans le cadre du traitement des

saignements liés aux myomes utérins. Cela pourrait avoir un impact assez positif sur la vie quotidienne des femmes souffrant.

Les Etats-Unis confirment ce point en ayant déjà mis sur le marché l'Oriahnn<sup>®</sup> qui est de l'élagolix associé à l'estradiol et à l'acétate de noréthindrone (la même association étudiée dans la méta-analyse analysée précédemment).

Concernant la place de l'élagolix par rapport aux autres alternatives médicamenteuses, elle peut s'intégrer dans le panel thérapeutique. Au final, il ne reste pas grand choix thérapeutique dans cette indication. L'ulipristal n'est recommandé que dans certains cas de figure, avec beaucoup de précaution. La goséréline n'est pas indiquée dans un traitement à long terme et n'est recommandée qu'en prévention d'une chirurgie. Seul le rélugolix pourrait avoir une place bien définie, mais ce n'est pas le cas actuellement. De plus, celui-ci tend à être prescrit dans les douleurs modérées à sévères de l'endométriose. L'élagolix semble donc être une bonne alternative thérapeutique dans l'indication des saignements liés aux fibromes utérins.

Pour imaginer une situation probable rencontrée sur le terrain, une femme en âge de procréer ayant comme projet futur une grossesse, se fait diagnostiquer de fibromes utérins suite à un contrôle de routine chez son gynécologue. Au fur et à mesure du temps, certains symptômes apparaissent et deviennent très contraignants au quotidien. En discutant avec son médecin, le seul traitement qui pourrait la soulager est la chirurgie ablative. Pour la patiente, cela doit être très compliqué à accepter. Tous ses futurs projets s'effondrent. Pour moi, la chirurgie ne doit pas être la seule option dans ce type de situation. L'élagolix pourrait complètement avoir une place dans cette indication thérapeutique. Les jeunes femmes voulant toujours procréer ne seront plus obligées de tirer un trait net sur leurs projets futurs.

Pour prendre un autre exemple, l'élagolix pourrait tout aussi bien être prescrit chez une femme qui n'est plus en âge de procréer, souffrant également de léiomyomes utérins symptomatiques mais ne voulant pas avoir recours à la chirurgie ablative par conviction de ne pas vouloir être ménopausée trop jeune.

D'un point de vue coût du traitement, il est vrai que le prix de l'élagolix aux Etats-Unis reste assez élevé. Mais cela ne tient pas compte des possibles prises en charge des assurances complémentaires ou de l'INAMI qu'il pourrait y avoir si l'élagolix était autorisé à être mis sur le marché belge. En effet, pour que le médicament soit remboursé totalement ou partiellement, les autorités compétentes doivent évaluer la balance bénéfice-risque d'un point de vue thérapeutique. De plus, dans ce cas, il faut qu'elles prennent en compte le prix que coûte une

chirurgie (le traitement le plus utilisé), qui est sûrement plus élevé qu'un traitement quotidien si la chirurgie devenait répétitive. Si le remboursement est similaire à celui appliqué au rélugolix, le prix du traitement au quotidien pour la patiente serait très raisonnable.

En conclusion, l'élagolix, s'il est remboursé, semble être le traitement adéquat pour soulager plus d'une femme dans cette pathologie très contraignante.

Pour donner un avis personnel, je confirme que journalièrement, les fibromes utérins sont très débilitants, surtout lorsqu'ils deviennent très symptomatiques. C'est pour cette raison que je me suis tournée vers ce sujet de mémoire. Je voulais essayer de trouver une alternative à la chirurgie pour améliorer la qualité de vie des patientes et je pense que l'élagolix est un traitement très prometteur. En espérant qu'il soit mis sur le marché européen prochainement.

## Bibliographie

- AbbVie, 2023. ORIAHNN® [WWW Document]. ORIAHNN HCP. URL <https://www.oriahnnhcp.com/> (consulté le 12/01/23).
- Adrien Procureur, 2022. Agonistes et antagonistes de la LH-RH [WWW Document]. URL <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/agonistes-et-antagonistes-de-la-lh-rh> (consulté le 30/12/22).
- Ali, M., A.R., S., Hendy, A.A., 2021. Elagolix in the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. *Expert Rev Clin Pharmacol* 14, 427–437. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1900726>
- Allain, P., 2016. Hormone hypothalamique : gonadoreline. *Pharmacorama*. URL <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormone-hypothalamique-gonadoreline/> (consulté le 24/01/23).
- Ameli, l'Assurance maladie, 2023. Fibrome de l'utérus : symptômes, diagnostic et évolution [WWW Document]. URL <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibrome-uterin/symptomes-diagnostic-evolution> (consulté le 14/01/23).
- Archer, D.F., Stewart, E.A., Jain, R.I., Feldman, R.A., Lukes, A.S., North, J.D., Soliman, A.M., Gao, J., Ng, J.W., Chwalisz, K., 2017. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertility and Sterility* 108, 152-160.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.006>
- Baranov, V.S., Osinovskaya, N.S., Yarmolinskaya, M.I., 2019. Pathogenomics of Uterine

- Fibroids Development. *Int J Mol Sci* 20, 6151. <https://doi.org/10.3390/ijms20246151>
- Beauloye, V., 2016. PUBERTÉS PRÉCOCES | Louvain Médical [WWW Document]. URL <https://www.louvainmedical.be/fr/article/pubertes-precoces> (consulté le 14/01/23).
- Carr, B.R., Stewart, E.A., Archer, D.F., Al-Hendy, A., Bradley, L., Watts, N.B., Diamond, M.P., Gao, J., Owens, C.D., Chwalisz, K., Duan, W.R., Soliman, A.M., Dufek, M.B., Simon, J.A., 2018. Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 132, 1252–1264. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002933>
- CBIP, 2023a. CBIP | Analogues de la gonadoreline [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?matches=Analogue%7Canalogues&frag=5850> (consulté le 13/01/23).
- CBIP, 2023b. CBIP | Associations à base d'antagonistes de la gonadoreline [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/7?frag=8902991&matches=fibromes> (consulté le 13/01/23).
- CBIP, 2023c. CBIP | Modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/7?frag=8902991&matches=fibromes> (consulté le 13/01/23).
- CBIP, 2022a. Actualités gosérelina [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1157> (consulté le 25/01/23).
- CBIP, 2022b. Actualités rélugolix [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1175> (consulté le 25/01/23).
- CBIP, 2021. Actualités ulipristal [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1067> (consulté le 25/01/23).
- Commissioner, O. of the, 2020. FDA Approves New Option to Treat Heavy Menstrual Bleeding Associated with Fibroids in Women [WWW Document]. FDA. URL <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-option-treat-heavy-menstrual-bleeding-associated-fibroids-women> (consulté le 12/01/23).
- Donnez, J., Dolmans, M.-M., 2016. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update* 22, 665–686. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>
- DrugBank, 2023. Elagolix [WWW Document]. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB11979> (consulté le 13/01/23).
- Drug.com, 2023. Oriahnn Prices [WWW Document]. Drugs.com. URL

- <https://www.drugs.com/price-guide/oriahnn> (consulté le 12/01/23).
- Fondation Vivre 100 fibromes, 2016. Le fibrome utérin dans le monde. Vivre 100 Fibromes. URL <https://vivre100fibromes.ca/2021/02/02/le-fibrome-uterin-dans-le-monde/> (consulté le 13/11/22).
- Giuduce LC et Al, 2022. Un traitement d'association comprenant du rélugolix atténue les douleurs liées à l'endométriose [WWW Document]. Un traitement d'association comprenant du rélugolix atténue les douleurs liées à l'endométriose | Univadis. URL <https://www.univadis.fr/viewarticle/un-traitement-dassociation-comprenant-du-relugolix-attenuer-les-douleurs-liees-a-lendometriose> (consulté le 26/01/22).
- Gyn&co, 2017. Le fibrome utérin : causes, symptômes et traitements [WWW Document]. Gyn&co. URL <https://www.gynandco.be/fr/le-fibrome-uterin/> (consulté le 12/11/22).
- Hôpitaux Universitaires de Genève, 2023. Fibromes utérins : des solutions existent [WWW Document]. URL <https://www.hug.ch/gynecologie/fibromes-uterins-solutions-existent> (consulté le 14/01/23).
- INAMI, 2021. Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables : les catégories de remboursement - INAMI [WWW Document]. URL <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/liste-specialites-pharmaceutiques-remboursables-categories-remboursement.aspx> (Consulté le 25/01/23).
- La société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2023. Quelles sont les causes des fibromes? – Tes Règles [WWW Document]. URL <https://www.yourperiod.ca/fr/uterine-fibroids/what-causes-fibroids/> (consulté le 14/01/23).
- Lucero, J., Harlow, B.L., Barbieri, R.L., Sluss, P., Cramer, D.W., 2001. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use. *Fertility and Sterility* 76, 723–729. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02005-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02005-2)
- Muhammad, J., Yusof, Y., Ahmad, I., Norhayati, M.N., 2022. Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* 22, 14. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01596-2>
- Mutch D., Biest S., 2020. Fibromes utérins - Gynécologie et obstétrique [WWW Document]. Édition professionnelle du Manuel MSD. URL <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et->

- obst%C3%A9trique/fibromes-ut%C3%A9rins/fibromes-ut%C3%A9rins (consulté le 12/11/22).
- Pavageau, W., 2015. Oestradiol : définition [WWW Document]. URL <https://www.docteurclic.com/encyclopedie/oestradiol.aspx> (consulté le 03/02/23).
- Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M., Petraglia, F., 2018. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Alternatives to Hysterectomy* 46, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004>
- Pinkerton, J.V., 2021. Ménopause - Gynécologie et obstétrique [WWW Document]. Édition professionnelle du Manuel MSD. URL <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/m%C3%A9nopause/m%C3%A9nopause> (consulté le 30/01/23).
- Schlaff, W.D., Ackerman, R.T., Al-Hendy, A., Archer, D.F., Barnhart, K.T., Bradley, L.D., Carr, B.R., Feinberg, E.C., Hurtado, S.M., Kim, J., Liu, R., Mabey, R.G., Owens, C.D., Poindexter, A., Puscheck, E.E., Rodriguez-Ginorio, H., Simon, J.A., Soliman, A.M., Stewart, E.A., Watts, N.B., Muneyyirci-Delale, O., 2020. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 382, 328–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904351>
- Shebley, M., Polepally, A.R., Nader, A., Ng, J.W., Winzenborg, I., Klein, C.E., Noertersheuser, P., Gibbs, M.A., Mostafa, N.M., 2020. Clinical Pharmacology of Elagolix: An Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist for Endometriosis. *Clin Pharmacokinet* 59, 297–309. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00840-7>
- Simon, J.A., Al-Hendy, A., Archer, D.F., Barnhart, K.T., Bradley, L.D., Carr, B.R., Dayspring, T., Feinberg, E.C., Gillispie, V., Hurtado, S., Kim, J., Liu, R., Owens, C.D., Muneyyirci-Delale, O., Wang, A., Watts, N.B., Schlaff, W.D., 2020. Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 135, 1313–1326. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003869>
- Straight Healthcare, 2023. Female hormone physiology [WWW Document]. URL <https://www.straighthealthcare.com/female-hormone-physiology.html> (consulté le 13/01/23)
- Tinelli, A., Vinciguerra, M., Malvasi, A., Andjić, M., Babović, I., Sparić, R., 2021. Uterine Fibroids and Diet. *Int J Environ Res Public Health* 18, 1066. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031066>
- Wagner, P.M.-S., 2001. Le traitement médical des ménorragies.

## Annexes

Annexe 1 : Résultats des étude, y compris l'évaluation de la qualité par GRADE pour la comparaison entre l'élagolix et le placebo <sup>19</sup>

**Table 2** Summary of findings including GRADE quality assessment for comparison between elagolix and placebo

Certainty assessment		No of patients		Effect		Certainty					
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other consideration	Elagolix	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<i>Reduction of menstrual blood loss of less than 80 ml</i>											
4	Randomized trials	Not serious <sup>a</sup>	Serious <sup>b</sup>	Not serious	Not serious	None	414/485 (85.4%)	80/834 (20.8%)	RR 4.81 (2.45 to 9.45)	794 more per 1000 (from 302 more to 1,000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Reduction of more than 50% menstrual blood loss</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Serious <sup>c</sup>	Not serious	Not serious	None	416/485 (85.8%)	78/384 (20.3%)	RR 4.87 (2.55 to 9.31)	362 more per 1000 (from 231 to 528 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Improvement in hemoglobin level</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	None	196/320 (61.3%)	58/234 (24.8%)	RR 2.46 (1.93 to 3.13)	786 more per 1000 (from 315 to 1000 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Adverse event (Hot flush)</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious <sup>e</sup>	Not serious	Serious <sup>d</sup>	None	259/501 (51.7%)	25/389 (6.4%)	RR 7.47 (4.99 to 11.18)	416 more per 1000 (from 256 to 654 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Uterine volume</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Serious <sup>f</sup>	Not serious	Not serious	None	424	359	-	MD 34.5 lower (43.48 lower to 25.53 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Fibroid volume</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Serious <sup>g</sup>	Not serious	Not serious	None	406	344	-	MD 31.39 lower (44.69 lower to 18.09 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Symptom severity</i>											
4	Randomized trials	Not serious	very serious <sup>h</sup>	Not serious	Not serious	None	445	369	-	MD 31.54 lower (41.85 lower to 21.22 lower)	⊕⊕○○ LOW
<i>Health-related quality of life</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Very serious	Not serious	Not serious	None	443	369	-	MD 30.64 higher (20.14 higher to 41.15 higher)	⊕⊕○○ LOW

<sup>19</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Tableau 2. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

Annexe 2 : Résultats en fonction des effets indésirables, y compris l'évaluation de la qualité par GRADE pour la comparaison entre l'élagolix et le placebo<sup>20</sup>

**Table 4** Summary of findings, including GRADE quality assessment for the comparison between elagolix and placebo by adverse events

Adverse event	No of trials	No of participants	Risk Ratio (RR)	95% Confidence interval (CI)	P value	Random effect; I <sup>2</sup> statistic (%)	GRADE quality
Any AE	4	890	1.25	1.15, 1.36	<i>P</i> < 0.001	0	High
Serious AE	4	890	0.93	0.48, 1.81	<i>P</i> = 0.830	0	Low
Severe AE	3	605	1.53	0.86, 2.73	<i>P</i> = 0.150	0	Low
AE led to discontinuation	4	890	1.66	1.05, 2.64	<i>P</i> = 0.030	0	Low
Hot flush	4	890	7.47	4.99, 11.18	<i>P</i> < 0.001	8	Moderate
Headache	4	890	1.88	1.25, 2.83	<i>P</i> = 0.003	0	Low
Abdominal pain	2	495	1.17	0.37, 3.66	<i>P</i> = 0.790	6	Low
Dizziness	2	495	1.26	0.48, 3.29	<i>P</i> = 0.640	18	Low
Nausea	4	890	1.00	0.53, 1.92	<i>P</i> = 0.990	41	Low
Fatigue	4	890	0.77	0.33, 1.79	<i>P</i> = 0.550	0	Low
Hypertension	2	495	1.25	0.14, 10.93	<i>P</i> = 0.840	*	Low

\* Not estimable due to no hypertension events for both Elagolix and placebo. Carr et al., 2018

<sup>20</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Tableau 4. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

Annexe 3 : Résultats des études pour les critères principaux, y compris l'évaluation de la qualité par GRADE pour la comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'estradiol/acétate de noréthindrone <sup>21</sup>

Table 5 Summary of findings, including GRADE quality assessment for the comparison between elagolix and elagolix with estradiol/norethindrone acetate											
Certainty assessment			No of patients				Effect		Certainty		
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other consideration	Elagolix	Elagolix with estradiol plus norethindrone acetate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<i>Reduction of menstrual blood loss less than 80 ml</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Serious	Not serious	Not serious	None	393/459 (85.6%)	716/906 (79.0%)	RR 1.08 (1.00 to 1.16)	63 more per 1,000 (from 0 fewer to 126 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Reduction of more than 50% menstrual blood loss</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	396/459 (86.3%)	722/906 (79.7%)	RR 1.08 (1.01 to 1.15)	64 more per 1,000 (from 8 to 120 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<i>Improvement in hemoglobin level</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Serious	Not serious	Serious	None	206/319 (64.6%)	370/580 (63.8%)	RR 0.99 (0.80 to 1.22)	6 fewer per 1,000 (from 128 fewer to 140 more)	⊕⊕○○ LOW
<i>Adverse event (Hot flush)</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious <sup>a</sup>	None	258/474 (54.4%)	190/929 (20.5%)	RR 2.67 (2.30 to 3.10)	342 more per 1,000 (from 266 to 429 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Uterine volume</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Serious <sup>b</sup>	Not serious	Not serious	None	422	828	-	MD 17.47 lower (27.54 lower to 7.4 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Fibroid volume</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	408	800	-	MD 23.18 lower (28.98 lower to 17.38 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<i>Symptom severity</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	429	859	-	MD 9.05 lower (9.68 lower to 8.43 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<i>Health-related quality of life</i>											
5	Randomized trials	Not serious	Very serious <sup>c</sup>	Not serious	Not serious	None	428	859	-	MD 9.94 higher (5.82 higher to 14.06 higher)	⊕⊕○○ LOW

<sup>21</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Tableau 5. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023

**Table 5** (continued)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other consideration	Elagolix	Elagolix with estradiol plus norethindrone acetate	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<i>Bone mineral density (Lumbar spine)</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	none	362	764	–	MD 2.63 lower (3.12 lower to 2.14 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Bone mineral density (Total hip)</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	None	362	764	–	MD 1.93 lower (2.56 lower to 1.31 lower)	⊕○○○ VERY LOW
<i>Bone mineral density (Femoral neck)</i>											
4	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	None	362	764	–	MD 0.77 lower (1.84 lower to 0.3 higher)	⊕○○○ VERY LOW

Annexe 4 : Résultats en fonction des effets indésirables, y compris l'évaluation de la qualité par GRADE pour la comparaison entre l'élagolix et l'élagolix associé à l'acétate de noréthindrone<sup>22</sup>

**Table 7** Summary of findings, including GRADE quality assessment for comparison between elagolix and elagolix with estradiol/norethindrone acetate by adverse events

Adverse event	No of trials	No of participants	Risk Ratio (RR)	95% Confidence interval (CI)	P value	Random effect; I <sup>2</sup> statistic (%)	GRADE quality
Any AE	5	1403	1.13	1.03, 1.25	P=0.010	68	Moderate
Serious AE	5	1403	1.23	0.68, 2.24	P=0.500	0	Low
Severe AE	4	979	0.90	0.45, 1.83	P=0.780	51	Low
AE led to discontinuation	5	1403	1.31	0.92, 1.87	P=0.130	0	Low
Hot flush	5	1403	2.67	2.30, 3.10	P<0.001	0	Moderate
Headache	5	1403	1.16	0.84, 1.62	P=0.370	22	Low
Abdominal pain	2	493	1.02	0.14, 7.47	P=0.990	47	Low
Dizziness	2	493	0.87	0.38, 2.02	P=0.750	0	Low
Nausea	5	1403	0.63	0.43, 0.91	P=0.010	0	Low
Fatigue	5	1403	0.43	0.23, 0.80	P=0.008	0	Low
Hypertension	3	809	0.60	0.23, 1.59	P=0.300	0	Low

<sup>22</sup> Muhammad J., Yusof Y., Ahmad I., Norhayati MN., (2022), *Elagolix treatment in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroid: a systematic review and meta-analysis*, Tableau 7. En ligne <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761302/>, consulté le 06/01/2023



**ATTESTATION DE NON-PLAGIAT**

Je soussigné(e)

HOSTAUX Laure

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Les antagonistes de la GnRH : la solution pour la prise en charge des saignements liés aux fibromes utérins ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Frasnes-lez-Couvin, le 13/01/2023

Signature de l'Etudiant,

## Approche méthodologique

Pour la réalisation de ce travail qui a pour but de démontrer que l'utilisation de l'élagolix pouvait être la solution dans le traitement des saignements liés aux fibromes utérins, les recherches ont été entreprises en plusieurs étapes.

Au commencement de mon mémoire, je n'avais pas connaissance de l'existence de l'élagolix. Mais je voulais trouver un traitement ou une solution dans le traitement des fibromes utérins. J'ai donc commencé à chercher les traitements actuels ou innovants sur le CBIP, dans PubMed et Google Scholar avec comme mots-clés « fibroma uteri treatment ». C'est à partir de là que je suis tombée sur les antagonistes de la GnRH et qu'il m'est venu l'idée d'essayer de démontrer l'efficacité de ceux-ci dans les saignements liés aux fibromes utérins.

J'ai effectué toutes recherches dans les mêmes bases de données : PubMed, Google Scholar, Google. J'ai également consulté le CBIP, l'INAMI, l'EMA, la FDA.

La méthodologie de recherches était de les réaliser en plusieurs étapes et donc, différents mots-clés ont été appliqués : « physiopathologie des fibromes utérins » ou « fibromes utérins » ou « myomes utérins » ou encore, « léiomyomes utérins » et « gonadorelin » ou « GnRH » ou « GnRH uterin fibroids » ou « GnRH et fibromes utérins » ou « GnRH LH » ou « GnRH LH FSH women » et « GnRH antagonist » ou « antagoniste de la gonadoreline » ou « antagoniste de la GnRH » et « elagolix uterin fibroids ».

Pour la recherche portant sur l'élagolix, j'ai sélectionné les méta-analyses et les ECR dans les filtres proposés par PubMed.

Toutes mes recherches étaient classées de la publication la plus récente à la plus ancienne car la recherche sur les antagonistes de la GnRH et les fibromes utérins en général est toujours en cours et des données sortent tous les mois.

Pour sélectionner les sites internet, ceux-ci devaient être scientifiques, écrits par des personnes renseignées sur le sujet comme des médecins, des gynécologues, des doctorants, des pharmaciens. Pour les articles scientifiques, j'ai choisi ceux qui me semblaient les plus en lien avec mon sujet. Ceux-ci devaient être rédigés en anglais obligatoirement. J'ai aussi analysé les noms des auteurs qui revenaient les plus fréquemment, ce qui est un signe que ceux-ci sont bien informés sur le sujet.



Les fibromes utérins sont des petites tumeurs bénignes situées au niveau de l'utérus. Ceux-ci touchent principalement les femmes d'origine africaine mais aussi les femmes caucasiennes. Ils se manifestent de manière asymptomatique ou symptomatique. Ils peuvent provoquer des saignements abondants, des hémorragies, des métrorragies, des douleurs pelviennes, des anémies, de la pollakiurie, de la nycturie, des difficultés à procréer et voire de l'infertilité. Au quotidien, ils ont la capacité d'être débilissants et de réduire la qualité de vie des femmes. Les traitements actuels sont très limités. La chirurgie reste l'option thérapeutique la plus fréquemment utilisée, mais n'est pas la solution adaptée pour toutes. En ce qui concerne les traitements médicamenteux, les analogues de la gonadoreline et les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone montraient un intérêt thérapeutique. Malheureusement, leur balance bénéfice-risque sur le long terme n'a pas été évaluée positivement. Une nouvelle classe est apparue sur le marché belge, les antagonistes de la gonadoreline. Le rélugolix en faisant partie, semble être aussi efficace dans le traitement de l'endométriose que des fibromes utérins, mais doit toujours être étudié sur une plus longue durée pour évaluer son efficacité et sa toxicité à long terme. L'élagolix, fait également partie de cette classe. C'est une nouvelle molécule qui est apparue sur le marché américain et qui semble être très prometteuse dans la réduction des saignements liés aux fibromes utérins. Elle paraît être la solution dans la prise en charge des fibromes utérins pour que ces femmes en souffrant retrouvent une qualité de vie normale.

Uterine fibroids are small, benign tumours in the uterus. They affect Caucasian women and especially women of African descent. They can be asymptomatic or symptomatic. They can cause heavy bleeding, haemorrhage, metrorrhagia, pelvic pain, anaemia, urinary frequency, nocturia, reproductive problems and even infertility. On a day-to-day basis, they can be debilitating and reduce a woman's quality of life. Current treatment options are very limited. Surgery remains the most commonly used treatment, but it is not the right solution for everyone. In terms of drug treatments, gonadorelin analogues and selective progesterone receptor modulators have shown therapeutic interest. Unfortunately, their long-term risk-benefit balance has not been positively evaluated. A new class, the gonadorelin antagonists, has appeared on the Belgian market. Relugolix, one of them, appears to be as effective in treating endometriosis as it is in treating fibroids, but it still needs to be studied over a longer period of time to assess its long-term efficacy and toxicity. Elagolix also belongs to this class. It is a new molecule that has just been launched in the US and looks very promising in reducing bleeding from uterine fibroids. It seems to be the solution in the treatment of uterine fibroids, so that women suffering from them can regain a normal quality of life.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie

Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique

[www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie](http://www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie)

