

Avis d'experts No 54 (remplace le No 43)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

ATTENTION! LIRE ANNEXE

Ulipristal acétate pour le traitement de myomes (fibromes) utérins

Auteurs: P. Stute, R. Bürki, Ch. Honegger, I. Streuli, J. Bitzer, D. Surbek

Mise en consultation auprès du groupe de travail pour l'endoscopie en gynécologie (GTE) et du groupe de travail pour l'endocrinologie gynécologique et la médecine de la reproduction (GTER)

Résumé:

L'ulipristal acétate (UPA) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM) et est homologué pour le traitement de l'utérus myomateux symptomatique chez la femme en âge de procréer. Désormais UPA est également indiqué pour un traitement d'intervalle à long terme, lorsque qu'une thérapie curative n'entre pas en ligne de compte ou n'est pas souhaitée. Chez les femmes avec un myome sous-muqueux (type 1, 2 \geq 4 cm) et désireuses de concevoir, UPA est discuté comme alternative à l'ablation du myome par hystéroscopie.

Historique

Les myomes (fibromes) sont des tumeurs bénignes, monoclonales de l'utérus. L'incidence cumulée est importante et se chiffre à environ 70% chez les femmes jusqu'à 50 ans et plus. L'indication thérapeutique dépend en premier lieu de la symptomatologie clinique, mais aussi d'autres facteurs tels que croissance, nécrose, infection ou torsion. Jusqu'à présent, le traitement de choix était la chirurgie (avec ou sans traitement préalable par des analogues de la GnRH) et, dans une moindre mesure, le traitement par embolisation (effectuée par le radiologue). Du fait que la progestérone, respectivement les récepteurs de la progestérone, jouent un rôle clé dans la régulation de la croissance des fibromes, l'emploi de modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) pour la thérapie des myomes a été étudié. L'ulipristal acétate (UPA) est le premier SPRM homologué pour le traitement préopératoire de fibromes utérins.

Indications pour l'ulipristal acétate

Actuellement l'UPA est homologué pour les femmes en âge de procréer pour les indications suivantes: 1) traitement temporaire des symptômes de l'utérus myomateux, dans l'intervalle jusqu'à un traitement définitif des fibromes (opération), 2) traitement d'intervalle de symptômes modérés à sévères¹ d'un utérus myomateux, limité à 4 cycles de traitement de 3 mois chacun et 3) à long terme comme traitement d'intervalle pour des femmes chez lesquelles une thérapie curative n'entre pas en ligne de compte ou n'est pas souhaitée (attention: des données font défaut en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité pour un traitement de plus de 4 cycles de 3 mois chacun). Le traitement en continu est de 3 mois. Il doit commencer durant la première semaine d'un cycle menstruel, à raison de 1 comprimé de 5 mg d'UPA par jour, par voie orale.

Étant donné qu'à l'heure actuelle on ignore avec précision si le traitement préalable par UPA facilite la chirurgie, l'indication ne s'applique pas d'emblée à chaque femme chez qui un traitement chirurgical des fibromes est prévu. On recommande plutôt l'utilisation préopératoire de l'UPA (par analogie aux traitements préopératoires par des analogues de la GnRH) dans les situations suivantes: 1) anémie préopératoire, 2) fibrome de >10cm avant myomectomie laparoscopique, 3) fibrome de type I-II >4cm avant myomectomie hystéroscopique, et 4) fibrome de localisation défavorable.

En outre l'UPA est homologué en Suisse pour la contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé, à raison d'une prise unique de 1 comprimé de 30 mg d'UPA par voie orale.

¹ Remarque: la symptomatologie se réfère en premier lieu à des douleurs affectant la qualité de vie, mais pas à la présence seule d'une dysménorrhée.

Mécanisme d'action

L'ulipristal acétate, en tant que SPRM, se lie avec une grande affinité aux récepteurs de la progestérone (PR) où il exerce une activité tant antagoniste que partiellement agoniste. L'UPA se lie aussi faiblement aux récepteurs pour les androgènes, mais pas aux récepteurs pour les œstrogènes ni à ceux pour les minéralo-corticoïdes. On n'a pas observé d'effets anti-glucocorticoïdes chez l'humain. Dans des cultures de cellules de léiomyomes, mais pas dans des cellules myométriales saines, l'UPA exerce des effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques, antiangiogéniques tout comme des effets déstabilisant la matrice extracellulaire. De plus, l'UPA inhibe l'ovulation sans influencer de manière notable la concentration sérique des œstrogènes.

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale (C max) de 23,5ng/ml est atteinte environ une heure après ingestion orale d'une dose unique de 5mg d'UPA. L'aire en dessous de la courbe y correspondant (ASC_∞) se situe à 61,3ngxh/ml. L'UPA se lie à >98% aux protéines plasmatiques. Son élimination se fait principalement par les matières fécales après métabolisation hépatique impliquant le cytochrome P450 3A4. Sa demi-vie terminale est de 38 heures. Niveau de preuve

Efficacité

L'homologation de l'UPA pour le traitement symptomatique de fibromes chez la femme en âge de procréer a été accordée sur la base de deux études de phase III, randomisées, contrôlées, internationales, de 12 semaines de durée, PEARL-I (9) et PEARL-II, ainsi que d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée, internationale, d'une durée de 4x12 semaines (PEARL-IV). Deux dosages d'UPA (5mg et 10mg par jour) ont été testés soit contre placebo (PEARL-I) soit contre un agoniste de la GnRH, l'acétate de leuproréline (3.75mg/mois) (PEARL-II). La population incluse dans les deux études était constituée de femmes en préménopause, souffrant d'hyperménorrhées causées par des myomes, avant thérapie chirurgicale. Une étude ouverte consécutive (PEARL-III Extension Study) a examiné l'efficacité et la sécurité de l'UPA (10mg/j) administré durant un maximum de 4 cycles de 3 mois chacun. L'étude PEARL-IV a repris le principe de l'étude d'extension PEARL-III et a examiné l'efficacité et la sécurité de deux dosages d'UPA (5 et 10mg par jour), administrés pendant 4 cycles de 12 semaines chacun, suivis chaque fois d'une pause sans traitement d'une durée de 2 menstruations.

1. Le taux d'aménorrhée après 3 mois de traitement avec UPA (allant jusqu'à 80%) est significativement plus élevé que sous placebo. L'aménorrhée apparaît rapidement, dans les 10 jours chez 50% des femmes traitées. (PEARL-I) **Ib**
2. Le taux d'aménorrhée après 3 mois de traitement est comparable entre UPA (80-90%) et l'acétate de leuproréline (75%). Toutefois l'aménorrhée s'installe significativement plus vite sous UPA. (PEARL-II) **Ib**
3. L'administration à long terme d'UPA (4 cycles de 3 mois à raison de 10 mg UPA/j) provoque une aménorrhée chez environ 90% des patientes. (PEARL-III Extension Study) **Ila**
4. L'administration à long terme d'UPA (4 cycles de 3 mois à raison de 5 mg d'UPA/j) induit chez 95.4% des utilisatrices un contrôle des saignements (défini comme un saignement de 8 jours au maximum pendant les 2 derniers mois d'un cycle de traitement) (PEARL-IV) **Ib**
5. Sous traitement par UPA pendant 3 mois, le volume total des myomes, mesuré par IRM, diminue jusqu'à 20%, un résultat significativement meilleur par rapport au placebo. (PEARL-I) **Ib**
6. Après 3 mois de traitement, le volume total des trois plus grands myomes, mesurés par ultrason, diminue de manière comparable, d'environ 35-50%, sous UPA comme sous acétate de leuproréline, un agoniste de la GnRH. (PEARL-II) **Ib**
7. Un traitement de 3 mois par l'acétate de leuproréline, un agoniste de la GnRH, conduit à une diminution du volume utérin plus importante (environ 45%) qu'un traitement par UPA (environ 20%). (PEARL-II) **Ib**
8. L'administration à long terme d'UPA (4 cycles de 3 mois à raison de 10mg d'UPA/jour) entraîne une réduction d'au moins 25% du volume de départ des trois myomes les plus grands, mesurés par ultrason, auprès d'environ 80% des femmes. (PEARL-III Extension Study) **Ila**
9. L'administration à long terme d'UPA (4 cycles de 3 mois à raison de 5mg d'UPA/jour) entraîne une diminution de 67% du volume des trois myomes les plus grands. (PEARL-IV) **Ib**
10. Un traitement de 3 mois par UPA ou par l'acétate de leuproréline aboutit à une diminution significative de l'intensité des douleurs et à une amélioration de la qualité de vie. (PEARL-I+II) **Ib**
11. Les patientes traitées pendant 3 mois par UPA et qui par la suite n'ont pas été opérées, montrent 6 mois plus tard une recrudescence de la croissance des fibromes moins importante que celles ayant reçu l'acétate de leuproréline. (PEARL-II) **Ib**

Effets indésirables

Ni PEARL-I, ni PEARL-II n'ont révélé d'effets secondaires cliniquement significatifs. Dans PEARL-I, aucune différence statistique entre les bras de traitement n'a été observée en ce qui concerne la fréquence des effets indésirables. Dans PEARL-II, l'UPA a provoqué significativement moins d'effets secondaires que l'agoniste de la GnRH, surtout en termes de bouffées de chaleur. Dans PEARL-IV, dans le groupe traité par 5mg d'UPA, 21 événements indésirables ont été observés, parmi lesquels 9 ont été mis en rapport avec UPA (n=5 ménorragie, n=1 trouble bipolaire, 1 expulsion de myome, 1x douleurs abdominales ou dorsales). Les effets indésirables suivants peuvent survenir pendant un traitement à l'UPA (www.compendium.ch):

- Très fréquents (≥1/10): bouffées de chaleur, aménorrhée, épaissement de l'endomètre (réversible)².
- Fréquents (≥1/100, <1/10): céphalées, vertiges, changements d'humeur, douleurs

abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, acné, hyperhidrose, myalgies, œdème, fatigue, troubles du sommeil, hypercholestérolémie, mastodynie, dysménorrhée, saignements d'origine utérine, kystes ovariens.

- Occasionnels ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$): anxiété, épistaxis, troubles digestifs, sécheresse buccale, flatulence, constipation, lésions cutanées, incontinence urinaire, métrorragie et spotting, pertes blanches, asthénie, hypertriglycéridémie, prise de poids, douleurs dorsales, douleurs pelviennes.

² Remarque

L'épaisseur de l'endomètre a été appréciée par IRM (dans PEARL-I) et par ultrason (dans PEARL-II). Dans PEARL-I (9), l'épaisseur de l'endomètre a augmenté dans tous les bras de traitement, mais avec un pourcentage de patientes dépassant 16 mm à la fin du traitement plus important sous UPA (8-11%) par rapport au placebo (2%). Après une phase de suivi de 6 mois sans médicament (et sans opération), le pourcentage de patientes présentant une épaisseur de l'endomètre dépassant les 16mm était comparable dans tous les bras de traitement (environ 2,5-5%). L'examen histologique de l'endomètre à la fin de la phase d'intervention montrait auprès de 57-62% des patientes ayant reçu de l'UPA une altération non-physiologique appelée « PAEC » (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes). Ces changements avaient disparu après 6 mois d'observation sans médicament. À aucun moment, sous UPA, une hyperplasie de l'endomètre ou un cancer n'a été découvert. Dans PEARL-II (11), des modifications de l'épaisseur de l'endomètre comparables ont été observées sous UPA, alors que sous l'agoniste de la GnRH, l'épaisseur de l'endomètre diminuait d'environ 50%. L'examen histologique a révélé une hyperplasie simple de l'endomètre chez une utilisatrice d'UPA après 12 semaines de traitement, et chez une autre après 6 mois d'observation après traitement. Dans l'étude d'extension PEARL-III (13), après 4 cycles de 3 mois de traitement avec 10mg d'UPA par jour, des PAEC ont été diagnostiqués chez 15 patientes sur 107. Trois mois plus tard, chez 12 de ces 15 patientes, les PAEC avaient disparu. Chez les 3 dernières patientes, des changements non-physiologiques de l'endomètre persistaient à l'examen histologique. Dans l'étude PEARL-IV l'examen histologique de l'endomètre après 4 cycles de traitement s'est révélé normal chez 99.3% des femmes dans le groupe traité par 5mg d'UPA par jour. Dans le même temps des polypes bénins (n=4), un polype hyperplasique, une hyperplasie atypique complexe ainsi qu'un carcinome de l'endomètre ont été diagnostiqués.

Contre-indications

Saignements gynécologiques d'origine inconnue ou autre que les fibromes; cancers de l'endomètre, du col utérin, des ovaires ou du sein; hypersensibilité à l'UPA ou à l'un de ses composants; grossesse, allaitement.

Recommandations pour le traitement de myomes utérins par UPA

En présence de myomes utérins, une multitude de facteurs doivent être considérés et peuvent être déterminants dans le choix du procédé thérapeutique (traitement chirurgical, radiologique ou médicamenteux): l'intensité des saignements (ménométrorragies entraînant une baisse de l'Hb ou anémie symptomatique), d'éventuelles répercussions négatives sur la miction ou la défécation, des douleurs abdominopelviennes, la fertilité et l'âge (reproductif) de la patiente, ainsi qu'un éventuel désir d'enfant ou de contraception définitive. L'avantage du traitement par UPA avant une intervention chirurgicale curative des myomes réside dans la rapidité du contrôle des saignements chez les femmes souffrant de ménorragies affectant l'hémoglobine, ainsi que dans la réduction du volume des fibromes, et ceci avec une bonne tolérance globale. La place qu'occupera définitivement l'UPA dans le traitement des fibromes reste à définir. Les risques à long terme (p.ex. cancer de l'endomètre ou du sein) d'un traitement prolongé (p.ex. traitement d'entretien) ne sont pas encore connus.

L'UPA exerce un effet contraceptif, mais des données exhaustives concernant la sécurité contraceptive font défaut. Pour cette raison, la femme en âge de procréer devrait recourir à une méthode de contraception supplémentaire, de préférence de type barrière. L'utilisation de la contraception hormonale est déconseillée, car des interactions avec les récepteurs de la progestérone pourraient se produire. Une patiente qui tombe enceinte sous traitement doit arrêter l'UPA aussitôt. Dans l'expérimentation animale, aucun effet tératogène de l'UPA n'a pu être observé. L'UPA, à une posologie de 5mg par jour, n'a pas d'effet abortif.

Traitement des myomes et grossesse

Lors de la pose de l'indication pour un traitement combiné d'UPA suivi d'une intervention chirurgicale pour des myomes associés à un trouble de la fertilité, il est à relever que d'après une méta-analyse de Cochrane, l'évidence permettant d'apprécier le rôle d'un traitement chirurgical des myomes (notamment intra muraux et sous-séreux) sur la fertilité est insuffisante. Les résultats les plus favorables (d'après quelques études) ont été obtenus après résection par hystéroscopie de myomes sous-muqueux, raison pour laquelle cette forme de thérapie est souvent choisie. Toutefois, à partir d'une certaine taille, les fibromes représentent aussi des risques réels pour la grossesse: fausse-

couche tardive, accouchement prématuré, RCIU (retard de croissance intra-utérin) et hémorragie du postpartum. Pour ces raisons, la diminution du volume voire l'ablation de gros myomes avant une grossesse peut s'avérer utile, cependant des études randomisées à ce sujet font défaut. Dans le collectif (n=52) des patientes traitées par UPA dans les études PEARL-II et -III, 18 grossesses ont été observées (71% des femmes avec désir de grossesse). 6 grossesses ont abouti à une fausse-couche précoce et 12 enfants en bonne santé sont nés. Aucune croissance significative des fibromes pendant ou après la grossesse n'a été constatée. Le recours à l'UPA pour le traitement de myomes de taille importante avant une grossesse désirée constitue donc une option. Les prérequis pour la prise en charge des frais d'une thérapie d'intervalle (jusqu'à 4 cycle de 3 mois) sont des symptômes d'intensité modérée à forte, mais aussi des complications liées à des myomes lors d'une grossesse précédente.

D'autres indications

En raison des propriétés spécifiques de l'UPA, bien d'autres indications sont envisageables, telles que par exemple le traitement médicamenteux de ménorragies d'origine autre que les fibromes, d'hyperménorrhée chez des femmes préménopausées en l'absence de myomes, et même de l'endométriose. Pour le traitement de l'endométriose, l'UPA ne devrait toutefois être utilisé que dans le cadre d'études. Attention: toutes les indications citées ici ne sont pas homologuées en Suisse à l'heure actuelle. Si un traitement est instauré au-delà de l'indication approuvée, celui-ci est à considérer comme traitement « hors indication » (« off-label », cf l'avis d'experts de la SSGO No 23 concernant les recommandations relatives à cet usage).

Conflits d'intérêts des auteurs:

- Petra Stute: conférencière et membre de Advisory Boards de MSD, Vifor, Sankyo Daiichi, Kade, Abbott.
- Johannes Bitzer: membre et directeur de Advisory Boards de la société Gedeon Richter pour les développements dans les domaines de la contraception, de la ménopause et de l'ulipristal. Activité à titre de consultant, conférencier et membre de Advisory Boards de MSD, Bayer Health Care, Gedeon Richter, Lilly, Pfizer, Atavis, HRA, Abbott.
- Christoph Honegger: participation au Symposium UPA de Barcelone en 2013 avec le soutien de Gedeon Richter.
- Isabelle Streuli: membre de Advisory Boards de Gedeon Richter
- Daniel Surbek: membre de Advisory Boards de Gedeon Richter

Bibliographie disponible auprès des auteurs

Date: 07.06.2017

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	A Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	B Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	C Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	
	Good practice point
	<input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Guideline RCOG Nr. 44, 2006

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie.

Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.

Annexe à l'Avis d'experts No. 54

Information récente au sujet du traitement par Esmya®

Le médicament utilisé dans le traitement des myomes, Esmya®, doit faire l'objet d'une évaluation des risques après l'apparition de quatre cas de lésions hépatiques graves et d'insuffisance hépatique, rendant nécessaire une transplantation hépatique dans trois cas. Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) émet les recommandations suivantes à l'intention des femmes:

- Il ne faut plus instaurer de traitement par ESMYA® chez de nouvelles patientes et il ne faut plus débiter de nouvel intervalle thérapeutique chez des patientes ayant déjà terminé un intervalle thérapeutique.
- Chez les patientes se trouvant déjà en traitement par ESMYA®, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés au moins une fois par mois et répétés deux à quatre semaines après la fin du traitement.
- Les patientes présentant des signes ou des symptômes évoquant une atteinte hépatique (tels que nausées, vomissements, douleurs sous l'arc costal droit, anorexie, asthénie, jaunisse, etc.) doivent être examinées sans délai, avec un contrôle de la fonction hépatique. Si les valeurs des transaminases dépassent de deux fois la valeur normale supérieure, le traitement doit être interrompu et la patiente doit faire l'objet d'une observation et d'une surveillance étroites.
- Veuillez informer vos patientes de consulter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes d'une éventuelle atteinte hépatique (cf. plus haut).

Ces recommandations sont des mesures temporaires, visant à garantir la sécurité des patientes jusqu'à la conclusion de la procédure d'évaluation des risques de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Prof. Daniel Surbek
Président
Commission Assurance Qualité
gynécologie suisse SSGO

Prof. Petra Stute
Auteure principale Avis d'experts Ulipristal
Commission Assurance Qualité
gynécologie suisse SSGO

Berne, le 23 février 2018

Lien vers EMA assessment report on provisional measures:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Esmya_20/Under_evaluation/WC500244138.pdf

Lien vers Statement de la Société Gedeon Richter:

<https://www.gedeonrichter.de/gedeon-richter-informiert/>