

Avis d'experts No 43

Commission Assurance Qualité

Président: Prof. Dr. Daniel Surbek

Ulipristal acétate pour la thérapie de myomes (fibromes) utérins

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

mis en consultation auprès de l'AGE (groupe de travail pour l'endoscopie en gynécologie)

Ulipristal acétate (UPA) est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM), homologué depuis peu pour le traitement en cas d'utérus myomateux symptomatique chez la femme en âge de procréer avant une prise en charge chirurgicale. La durée de traitement est de trois mois. L'efficacité et la sécurité thérapeutique ont été examinées dans deux études de phase III (PEARL-I et -II).

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 [1]. 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 pré-traitement aux GnRH-analogues) et dans une moindre importance le traitement par embolisation (effectuée par le radiologue). Vu que la progestérone, voire les récepteurs de la progestérone, occupent un rôle clé dans la régulation de la croissance des fibromes [2], l'emploi de modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) pour la thérapie des fibromes utérins a été étudié. L'ulipristal acétate (UPA) est le premier SPRM homologué pour le traitement des fibromes utérins pour lesquels une chirurgie est prévue.

Indications pour l'ulipristal acétate

L'UPA, à l'heure actuelle, est homologué en Suisse dans les indications suivantes: le traitement d'une symptomatologie douloureuse moyenne à forte¹ liée aux fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer, dans l'attente d'une intervention chirurgicale appropriée. Le traitement en continu est de trois mois. Il doit commencer durant la première semaine d'un cycle menstruel, à raison d'un comprimé de 5 mg une fois par jour, par voie orale. Vu qu'à l'heure actuelle on ignore avec précision si le pré-traitement par UPA facilite la chirurgie, l'indication ne s'applique pas d'emblée à chaque femme, chez qui une intervention chirurgicale pour des fibromes est prévue. On recommande plutôt l'utilisation de l'UPA (par analogie aux traitements pré-op. avec les analogues de la GnRH) dans les situations suivantes : 1) présence d'anémie en pré-op., 2) fibrome de > 8cm avant myomectomie laparoscopique, 3) fibrome de type II > 4cm avant résection hystéroscopique, et 4) fibrome de localisation défavorable [3].

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.

Une nouvelle homologation pour l'UPA en Suisse a été accordée récemment: la contraception d'urgence. Un comprimé de 30 mg en prise unique par voie orale, dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé. Cette indication ne fait pas l'objet du présent document.

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 agoniste que partiellement antagoniste. L'UPA se lie aussi faiblement aux récepteurs pour les androgènes, mais pas aux récepteurs pour les oestrogènes ni à ceux pour les minéralo-corticoïdes. On n'a pas observé chez l'humain, d'effets anti-glucocorticoïdes [4]. Dans des cultures de cellules de leiomyomes, mais pas dans des cellules myométriales saines, l'UPA exerce des effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques [5], anti-angiogéniques [6] tout comme des effets déstabilisant la matrice extracellulaire [7]. De plus, l'UPA inhibe l'ovulation sans influencer de manière notable la concentration sérique des oestrogènes [8, 9].

Pharmacocinétique [10]

Environ une heure après ingestion orale d'une dose unique de 5mg d'UPA, une concentration plasmatique maximale (C max) de 23,5 ng/ml est atteinte. L'aire en dessous de la courbe y correspondant (ASC_∞) se situe à 61,3 ng x h/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.

Efficacité

L'homologation de l'UPA pour le traitement pré-opératoire 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 [11]. Deux doses d'UPA (5mg et 10mg par jour) ont été testées contre placebo (PEARL I) ou contre 3,75mg par mois de l'agoniste de la GnRH, l'acétate de leuproréline (PEARL-II). La population incluse dans les deux études était constituée de femmes en pré-ménopause, souffrant d'hyperménorrhées causées par des

myomes, avant thérapie chirurgicale. Une étude ouverte consécutive (PEARL-III Extension Study) a examiné la sécurité et tolérance de 10mg d'UPA par jour, administrés en cycles de 3 mois, répétés au maximum 4 fois [12].

Niveau d'évidence

- | | |
|--|------------|
| 1. Le taux d'aménorrhée après 3 mois de traitement avec UPA (allant jusqu'à 80%) est significativement plus grand que sous placebo. L'aménorrhée apparaît rapidement, à savoir absence de saignement 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 avec 10mg d'UPA par jour) provoque une aménorrhée chez 90% des patientes (PEARL-III Extension Study). | Ila |
| 4. Sous traitement avec UPA pendant 3 mois, le volume total des fibromes/myomes, mesuré par IRM, diminue jusqu'à 20%. La diminution est significativement meilleure par rapport au placebo (PEARL-I). | Ib |
| 5. Le volume total des 3 noyaux myomateux les plus grands, mesurés par ultrason, diminue de manière comparable après 3 mois de traitement, sous UPA comme sous acétate de leuproréline (env. 35-50%) (PEARL-II). | Ib |
| 6. Un traitement de 3 mois avec l'agoniste de la GnRH, acétate de leuproréline, conduit à une diminution du volume utérin plus importante (env. 45%) qu'un traitement avec UPA (env. 20%) (PEARL-II). | Ib |
| 7. L'administration à long terme d'UPA (4 cycles de 3 mois avec 10mg d'UPA par jour) amène une réduction d'au moins 25% du volume de départ des trois myomes les plus grands, mesurés par ultrason, auprès d'env. 80% des patientes (PEARL-III Extension Study). | Ila |
| 8. Un traitement pendant 3 mois soit avec UPA, soit avec acétate de leuproréline, aboutit de manière significative à une diminution de l'intensité des douleurs et à une amélioration de la qualité de vie (PEARL-I et -II). | Ib |
| 9. 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 notables. Dans PEARL-I, pour les effets secondaires, aucune différence statistique entre les bras de traitement n'a été observée. Dans PEARL-II, l'UPA a provoqué moins d'effets secondaires que l'agoniste de la GnRH, surtout en terme de bouffées de chaleur. Les effets secondaires suivants peuvent survenir pendant un traitement à l'UPA (cf www.compendium.ch):

- Très fréquent ($\geq 1/10$): Bouffées de chaleur, aménorrhée, épaissement de l'endomètre (réversible) ².
- Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$): Céphalées, vertiges, changements d'humeur, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, acné, hyperhidrose, myalgies, oedèmes, 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 diverses, incontinence urinaire, métrorragies 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 a augmenté dans tous les bras de traitement, mais avec un pourcentage de patientes dépassant 16mm plus important sous UPA (8-11%) par rapport au placebo (2%). Après le traitement, à la fin de 6 mois d'observation sans médicament (et sans opération), le pourcentage de patientes présentant une épaisseur du myomètre dépassant les 16mm était comparable dans tous les bras de traitement (env. 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. A 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'env. 50%. Dans cette étude, l'examen histologique de l'endomètre montrait après 12 semaines de traitement et après 6 mois d'observation sans traitement chaque fois une hyperplasie de l'endomètre simple. Dans l'étude d'extension PEARL-III [12], après 4 cycles de 3 mois de traitement avec 10 mg d'UPA par jour, des PAEC ont été diagnostiqués chez 15 patientes sur 107. 3 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.

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 envers UPA (ou un des composants du comprimé); grossesse, allaitement; et (valable encore à l'heure actuelle): durée de traitement de plus de 3 mois.

Recommandations pour la thérapie avec UPA en cas de fibromes utérins

En présence de myo-fibromes utérins ou d'un utérus myomateux, 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 abdomino-pelviennes, le désir du maintien de la fertilité ou d'une contraception définitive, l'âge de la patiente, le désir de grossesse, etc. L'avantage du traitement avec UPA en vue d'une thérapie chirurgicale curative en cas de fibromes utérins (ce qui est l'indication homologuée pour l'Ulipristal acétate) réside dans la rapidité du contrôle des saignements chez des patientes avec abaissement de l'Hb, et 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. Des premiers résultats sur l'efficacité et la sécurité d'un traitement dépassant les 3 mois voire sur une approche thérapeutique purement médicamenteuse existent [12], mais ceux-ci sont insuffisants à l'heure actuelle. En conséquence, actuellement, un traitement de longue durée avec UPA est „off label“.

L'UPA exerce un effet contraceptif, mais des données exhaustives concernant la sécurité contraceptive manquent. Pour cette raison, la femme en âge de procréer, devrait observer 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 n'a pu être observé. L'UPA, avec le dosage de 5 mg par jour, ne provoque pas d'avortus.

Traitement des myomes et grossesse

Il est à relever que d'après deux méta-analyse de la Cochrane, l'évidence prouvant un bénéfice sur la fertilité ultérieure du traitement combiné UPA suivi de chirurgie (surtout en cas de fibromes sous-séreux et intramuraux) est insuffisante [13]. Les résultats les plus favorables (d'après quelques études) ont été obtenus après résection par hystérocopie de myomes sous-muqueux [14]. Pour cette raison, cette forme de thérapie est souvent choisie. Il est évident qu'à partir d'une certaine taille les fibromes sous-muqueux représentent un risque réel pour une grossesse ultérieure : avortus tardif, accouchement prématuré, RCIU (retard de croissance intrautérin) et saignements du postpartum. Pour ces raisons, la diminution du volume voire l'ablation de gros myomes avant une grossesse peut s'avérer utile. Néanmoins, des études randomisées font défaut. Dans le collectif (n=57) des patientes traitées 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 et 12 enfants en bonne santé sont nés. Aucune croissance significative des fibromes pendant ou après la grossesse n'a été constatée [15].

D'autres indications

Vu les actions spécifiques de l'UPA, bien d'autres indications sont imaginables, comme p.ex. la réduction sans opération de myomes avant un projet de grossesse (cf ci-dessus), le traitement exclusivement médicamenteux des fibromes voire des saignements et troubles du cycle provoqués par ces derniers, le traitement des hyperménorrhées dans les années de pré-ménopause (même en l'absence de fibromes) jusqu'au traitement pour endométriose. CAVE : Toutes les indications citées ne sont pas, à l'heure actuelle, homologuées en Suisse. Si un traitement est tout de même décidé, celui-ci est à considérer comme traitement « hors indication » (« off-label » - ce qui oblige le médecin à se comporter en conséquence, cf l'avis d'experts de la SSGO No 23).

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 maison Gedeon Richter pour le développement dans les domaines de la contraception, ménopause et Ulipristal. En plus, activité en tant que 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 Barcelona 2013, avec soutien de la maison Gedeon Richter.

Isabelle Streuli: Membre de Advisory Boards de Gedeon Richter

Daniel Surbek: Membre de Advisory Boards de Gedeon Richter, MSD, Vifor, Ferring

Date: 20.02.2015

Littérature

- [1] Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:100-7.
- [2] Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26:423-38.
- [3] Dubuisson J, Dubé M-J, Stucki D, Hagmann P, Hess T, Hoogewoud H, et al. Traitement conservateur des fibromes: recommandations pour la pratique. *Revue Médicale Suisse.* 2005;40(9):2591-7.
- [4] McKeage K, Croxtall JD. Ulipristal acetate: a review of its use in emergency contraception. *Drugs.* 2011;71:935-45.
- [5] Xu Q, Takekida S, Ohara N, Chen W, Sitruk-Ware R, Johansson ED, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:953-61.
- [6] Xu Q, Ohara N, Chen W, Liu J, Sasaki H, Morikawa A, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2006;21:2408-16.
- [7] Xu Q, Ohara N, Liu J, Amano M, Sitruk-Ware R, Yoshida S, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:181-91.
- [8] Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P, Group VAS. Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3582-9.
- [9] Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409-20.
- [10] Croxtall JD. Ulipristal acetate: in uterine fibroids. *Drugs.* 2012;72:1075-85.
- [11] Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366:421-32.
- [12] Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, et al. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014.
- [13] Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD003857.
- [14] Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009461.
- [15] Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2014;102:1404-9.

Classification des niveaux d'évidence	Gradation des recommandations
Ia Evidence à partir de la méta-analyse de (plusieurs) études randomisées contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et consistance, il existe au moins une étude randomisée contrôlée qui adresse la recommandation en question (niveau d'évidence Ia, Ib)
Ib Evidence à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études contrôlées cliniques, bien dessinées, mais qui ne sont pas randomisées (niveau d'évidence IIa, IIb, III)
IIa Evidence à partir d'au moins une étude contrôlée, bien conçue et suivie, mais sans randomisation	C On dispose d'évidence en provenance de rapports ou d'avis de groupes d'experts et/ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas de bonnes études cliniques traitant le sujet (niveau d'évidence IV)
IIb Evidence à partir d'au moins une étude bien conçue, d'un autre type, quasi expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/> « Le point de bonne pratique » (« Good Practice Point ») Traitement de choix recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou « la guideline »
III Evidence à partir d'études descriptives, bien conçues, non expérimentales, comme des études comparatives, études cas-témoins ou séries de cas	
IV Evidence à partir de rapports d'experts ou selon l'avis et/ou l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)