

# CAS CLINIQUE

## Y A-T-IL ENCORE UNE PLACE POUR LES MODULATEURS DU RÉCEPTEUR DE LA PROGESTÉRONE EN CONTINU ?

LEDON C (1), MAWET M (2), DESREUX J (2), KRIDELKA F (2), CHABBERT BUFFET N (3), PINTIAUX A (2)

**RÉSUMÉ :** Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs) sont des composés stéroïdiens synthétiques qui interagissent via le récepteur de la progestérone, induisant diverses réponses, agonistes, antagonistes ou mixtes. Les SPRMs ont d'abord été représentés par la mifépristone, utilisée pour ses propriétés antagonistes dans la gestion de l'interruption de la grossesse, puis par l'acétate d'ulipristal, qui est indiqué en contraception d'urgence, mais aussi pour la gestion de myomes utérins symptomatiques. Les SPRMs permettent de réduire le volume des myomes utérins, sans induire les effets secondaires d'hypo-œstrogénie des agonistes de la GnRH, préservant ainsi le capital osseux et la qualité de vie des patientes. Néanmoins, quelques cas graves d'insuffisance hépatique ont conduit à la suspension temporaire de l'acétate d'ulipristal en traitement chronique. En dépit de certaines réserves, les SPRMs offrent des perspectives dans les affections gynécologiques, ouvrant de nouvelles voies thérapeutiques pour améliorer la santé et la qualité de vie des femmes. Des recherches explorent leur potentiel dans l'endométriose, l'adénomyose et la chimioprévention du cancer du sein. Nous décrivons ici le cas d'une patiente avec léiomyomatose péritonéale pour laquelle l'acétate d'ulipristal a significativement réduit les symptômes et l'évolution de la maladie, tout en améliorant la qualité de vie de la patiente, avec même l'obtention d'une grossesse menée à terme.

**MOTS-CLÉS :** *Modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone - Acétate d'ulipristal - Myome utérin - Léiomyomatose péritonéale - Endométriose*

### IS THERE STILL A PLACE FOR PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS IN CHRONIC USE ?

**SUMMARY :** Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) are synthetic steroid compounds that interact with the progesterone receptor, inducing various agonist, antagonist or mixed responses. First identified with mifepristone, they are now represented by ulipristal acetate (UPA), used for emergency contraception and uterine fibroids. Despite a few rare cases of severe hepatic insufficiency, SPRMs offer advantages in the treatment of uterine fibroids, reducing their volume without the hypoestrogenic side-effects of GnRH agonists, thus preserving patients' bone capital and quality of life. Despite temporary suspension of UPA administered on a daily basis, research is exploring the potential of SPRMs in the management of endometriosis, adenomyosis and breast cancer. Despite certain concerns, SPRMs offer promising prospects in gynecological pathologies, opening up new therapeutic avenues to improve women's health and quality of life. This article describes the case of a patient with peritoneal leiomyomatosis for whom UPA significantly alleviated symptoms, reduced disease progression and improved quality of life, even allowing a pregnancy.

**KEYWORDS :** *Selective progesterone receptor modulators - Ulipristal acetate - Uterine fibroid - Peritoneal leiomyomatosis - Endometriosis*

### INTRODUCTION

Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs) constituent une classe de composés stéroïdiens synthétiques qui interagissent avec le récepteur de la progestérone (PR), induisant des réponses agonistes, antagonistes ou mixtes (1, 2). L'agoniste physiologique de PR, la progestérone, induit la différenciation de l'endomètre exposé au préalable aux œstrogènes. Les progestatifs exercent un effet anti-œstrogénique en inhibant la croissance de l'endomètre et en favorisant la maturation et la différenciation des cellules glandulaires et stromales.

Les SPRMs ont été explorés à partir des années 1980, initialement avec la mifépristone, devenue chef de file de cette famille de molécules, et découverte fortuitement lors de recherches sur des ligands synthétiques du récepteur des glucocorticoïdes (1, 3). La mifépristone est reconnue pour son action antiglucocorticoïde et antiprogestérone, et est indiquée dans les interruptions de grossesse (1, 3). Son utilisation a facilité le développement de l'avortement médicamenteux en ambulatoire (1, 3).

En 2009, l'acétate d'ulipristal (AU) a marqué un tournant dans l'histoire des SPRMs. Il est initialement développé en contraception d'urgence à la dose de 30 mg en une prise unique (1-4). En effet, administré dans les 120 heures qui suivent un rapport sexuel non protégé, il retarde la survenue de l'ovulation. Son utilisation représente donc un net avantage par rapport à son prédécesseur, le lévonorgestrel 1,5 mg, qui doit être pris dans les 72 heures qui suivent le rapport sexuel pour être efficace (1, 3, 4).

En outre, en raison de ses effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques et antiangiogéniques sur le tissu musculaire lisse des myomes utérins, l'AU a été indiqué, sous le nom commercial Esmya®, à une dose de 5 mg par jour dans

(1) Étudiant, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la reproduction, Hôpital Tenon, APHP Sorbonne Université, France.

le traitement préopératoire des myomes utérins responsables de symptômes modérés à sévères (1, 3, 5, 6). Les études PEARL ont permis d'observer, chez les patientes présentant des myomes symptomatiques, une aménorrhée rapide, une réduction significative de la taille des myomes à plus long terme que les agonistes de la GnRH et une amélioration de la qualité de vie sans signes de carence estrogénique contrairement aux agonistes de la GnRH (bouffées de chaleur, perte de densité osseuse, sécheresse vaginale) (1-3, 6, 7). La mise sur le marché de l'Esmya® a été autorisée en 2012 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (1, 3, 5, 6). Néanmoins, actuellement, cette indication est suspendue pour réévaluation du rapport bénéfice-risque : en effet, en 2017, alors que l'Esmya® avait été utilisé chez plus de 765.000 patientes, cinq cas graves d'insuffisance hépatique, dont quatre ont nécessité une transplantation hépatique, ont été rapportés (6, 8).

Il est à noter que les essais cliniques sur l'utilisation de l'AU chez les patientes souffrant de troubles hépatiques préexistants n'ont pas abouti à des conclusions définitives. Durant les essais cliniques, les résultats ont montré que les valeurs médianes des enzymes hépatiques ainsi que de la bilirubine sont restées dans des limites normales chez les patientes traitées (8). Bien que certains rapports aient mentionné des niveaux élevés de marqueurs hépatiques, aucun événement grave n'a été identifié soulevant des inquiétudes concernant la toxicité hépatique associée à l'utilisation de l'AU (8). Il est cependant à noter que les patientes alcooliques ou présentant des paramètres hépatiques anormaux ont été exclues des programmes de phase II et III, selon des critères généraux basés sur des valeurs d'enzymes hépatiques supérieures ou égales à deux fois la limite supérieure de la normale (8). L'AU est donc actuellement uniquement indiqué en contraception d'urgence sous le nom de EllaOne® (1-3, 6, 7). Notons que dans cette indication, aucun cas de lésion hépatique grave n'a été signalé et il n'y a actuellement aucune inquiétude concernant ce médicament à usage ponctuel.

## CAS CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 42 ans présentant une endométriose pelvienne diffuse et une léiomyomatose péritonéale. Cette patiente a présenté ses premières règles à l'âge de 12 ans, suivies rapidement de dysménorrhée et de ménorragies. À partir de l'âge de 24 ans, elle subit environ une dizaine

de laparoscopies pour traiter superficiellement les lésions d'endométriose. À cette occasion, une léiomyomatose péritonéale est mise en évidence, confirmée par analyse immunohistologique sur biopsies des nodules. Par ailleurs, aucune transformation maligne n'est rapportée. À l'âge de 27 ans, la patiente est traitée par agoniste de la GnRH («Gonadotropin-Releasing Hormone»), en injection intramusculaire, associé à une molécule anti-aromatase (exémestane). Ce traitement permet initialement une amélioration significative des symptômes, avec disparition des douleurs abdominales. Cependant, la patiente développe des effets secondaires importants, notamment des bouffées de chaleur sévères, une anxiété significative, une sécheresse vaginale et une quasi-disparition de sa libido, ainsi que de l'ostéoporose. Sa qualité de vie se détériore au point de ne plus pouvoir vivre de façon autonome. Un traitement hormonal substitutif par oestradiol, acétate de nomegestrol, et testostérone percutanée est alors ajouté pour tenter de soulager ces effets secondaires, mais sans succès. De plus, une IRM pelvienne de contrôle montre l'apparition de nouvelles lésions signant l'échec du traitement.

Après 7 années de traitement, l'agoniste de la GnRH est finalement arrêté et un traitement par AU 5 mg quotidiennement est initié en raison de ses potentielles propriétés pro-apoptotiques sur les cellules musculaires pathologiques. Par ailleurs, contrairement aux agonistes de la GnRH, l'AU n'induit pas de carence en oestrogènes. Rapidement, le traitement s'avère efficace et surtout très bien toléré, permettant à la patiente de récupérer une vie normale sans douleur pelvienne. Cependant, le traitement doit être interrompu en 2020 en raison de l'arrêt temporaire de la commercialisation du médicament. Ensuite, après un an d'arrêt du traitement, une procréation médicalement assistée a été entreprise, aboutissant à une grossesse réussie à la première tentative. Après une grossesse menée à terme avec succès, la patiente a exprimé le souhait d'une hystérectomie et annexectomie bilatérale.

## DISCUSSION

### LÉIOMYOMATOSE PÉRITONÉALE DISSÉMINÉE

La léiomyomatose péritonéale disséminée est une affection gynécologique caractérisée par la dissémination dans le péritoine de nodules de cellules musculaires lisses bénignes. Cette

affection est rare : on dénombre, moins de 200 cas rapportés dans la littérature médicale. Elle touche principalement les femmes en âge de procréer. Lorsqu'elle est symptomatique, la patiente présente généralement des douleurs abdominales et/ou une distension abdominale (9, 10). La présence des récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans les nodules de léiomyomatose péritonéale disséminée suggère une dépendance hormonale dans la genèse et l'évolution de la maladie. Le traitement médical repose principalement sur la prescription d'agonistes de la GnRH, mais les symptômes associés à un climat hypo-œstrogénique limite leur utilisation (10). C'est pourquoi l'AU peut représenter une alternative médicamenteuse intéressante. Cependant, en raison de la rareté de cette affection, très peu de recherches ont été menées. Dans la littérature, quelques cas de patientes ayant été traitées par AU 5 mg en continu en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché ont été signalés. Il apparaît que ce traitement a permis aux patientes de retrouver une qualité de vie satisfaisante et une amélioration de la symptomatologie, voire une disparition, de leurs douleurs (10). Dans le cas de la patiente mentionnée ci-dessus, la prise en charge a été difficile au vu du peu d'options thérapeutiques disponibles au début de sa maladie, qui a pu être maîtrisée temporairement grâce à l'utilisation de l'AU. Il est crucial de reconnaître l'ampleur des souffrances physiques et psychologiques de cette patiente tout au long de son parcours en raison de ses multiples interventions chirurgicales et des effets secondaires de l'hypoestrogénie induits par les analogues de la GnRH. Grâce à l'instauration de l'AU, elle a pu reprendre une vie normale et a même pu mener une grossesse à bien, ce qui semblait auparavant inenvisageable.

### QUE RESTE-T-IL DE L'ACÉTATE D'ULIPRISTAL ET QUELLES SONT LES PERSPECTIVES ?

En raison de leur spécificité d'action sur le myomètre, l'endomètre et la glande mammaire, la famille des SPRMs suscite un intérêt croissant dans le traitement de diverses affections gynécologiques. On peut légitimement se demander quel est l'intérêt d'une nouvelle classe de stéroïdes. Tout d'abord, ils pourraient permettre le développement de contraceptifs sans œstrogène, et offrir une alternative à l'utilisation des progestatifs. De plus, ils pourraient être bénéfiques dans le traitement de certaines pathologies gynécologiques telles que l'endométriose, l'adénomyose et le cancer du sein.

### CONTRACEPTION

L'AU en inhibant l'ovulation, s'est avéré efficace comme contraceptif d'urgence et est actuellement approuvé et commercialisé à cette fin (EllaOne®). L'AU inhibe le pic de LH et la rupture folliculaire, ce qui pourrait être prometteur pour le développement de contraceptifs à long terme, particulièrement pour les femmes ne pouvant pas utiliser de produits contenant des œstrogènes ou des progestatifs (4, 11, 12). Des études ont exploré l'utilisation de l'AU sous forme d'anneau vaginal pour une contraception quotidienne. Cependant, une dose élevée de 2.500 µg/jour d'UPA n'a obtenu qu'un taux de suppression de l'ovulation de 86 % (5, 11).

Il est à noter que l'exposition aux SPRMs entraîne des modifications histologiques du tissu endométrial (5, 11). Ces altérations, appelées modifications endométriales associées aux modulateurs des récepteurs de la progestérone (PAEC), se caractérisent par un léger épaississement de l'endomètre et des altérations architecturales telles que la formation de kystes, des modifications des cellules glandulaires et des altérations vasculaires (5, 11). Il convient de noter que les PAEC sont considérées comme bénignes et réversibles après l'arrêt du traitement, même en cas d'utilisation répétée d'AU (11, 12). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour parvenir au développement d'un contraceptif quotidien sans progestatif avec une sécurité endométriale.

### ENDOMÉTRIOSE

Les stratégies médicamenteuses courantes pour l'endométriose, en complément des analgésiques, comprennent l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés, de progestatifs, ainsi que d'agonistes et d'antagonistes de la GnRH (13, 14). Cependant, un nombre significatif de patientes ne répondent pas de manière optimale à ces traitements et/ou présentent des effets indésirables. Dans de tels cas, une approche médicamenteuse alternative est nécessaire. Les SPRMs, induisant une aménorrhée chez de nombreuses patientes sans les effets secondaires associés à la privation estrogénique, montrent un potentiel prometteur. Des essais expérimentaux sont actuellement en cours pour évaluer leur efficacité dans le traitement des douleurs pelviennes associées à l'endométriose et pour réduire les ménorragies dans l'adénomyose (14, 15).

### CANCER DU SEIN

À ce jour, la chimioprévention du cancer du sein chez les femmes préménopausées repose

principalement sur l'utilisation du tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM). Cependant, le tamoxifène entraîne des effets secondaires divers tels qu'une diminution de la densité osseuse en préménopause et des bouffées de chaleur.

Les cellules épithéliales de l'unité lobulaire du canal terminal du sein sont les précurseurs de la majorité des cancers du sein. Pendant la phase lutéale du cycle menstruel, en présence de progestéronne, la prolifération des unités terminales ducto-lobulaires est environ deux fois plus élevée que pendant la phase folliculaire (16). Dans ce contexte, les SPRMs pourraient théoriquement réduire le risque de cancer du sein. Une étude a révélé une diminution significative du pourcentage de cellules Ki67+ dans les unités terminales ducto-lobulaires du sein ainsi qu'une réduction marquée du rehaussement parenchymateux de fond (BPE) (un marqueur de risque de cancer mammaire) lors de l'examen par IRM avec l'AU, bien plus prononcée que celle observée dans le groupe recevant une contraception orale combinée (16). La réduction du BPE observée avec l'AU était aussi notable que celle du pourcentage de cellules Ki67+, et son effet était comparable à celui du traitement adjuvant par tamoxifène (16). La diminution du pourcentage de cellules Ki67+ et du BPE suggère que l'AU pourrait réduire le risque de cancer du sein (16). Cependant, des problèmes de toxicité hépatique et la suspension temporaire de la commercialisation de l'AU ont limité la conduite d'études plus approfondies.

Une autre étude, menée de manière prospective et randomisée en double aveugle, apporte des éléments en ce sens (17). Elle évalue l'impact de la mifépristone sur la prolifération des cellules mammaires *in vivo* chez des femmes préménopausées en bonne santé. En collectant du tissu mammaire par biopsie à l'aiguille fine avant et après trois mois de traitement par mifépristone, cette recherche révèle une réduction significative de la prolifération des cellules épithéliales, évaluée par une diminution du marqueur Ki67, suite à l'exposition à la mifépristone (17). Il convient de souligner qu'en plus de cette diminution de la prolifération des cellules mammaires, une réduction des variations interindividuelles a été observée, contrairement au groupe placebo (17).

Malgré les problèmes de toxicité hépatique associés aux SPRM, les résultats préliminaires de cette classe médicamenteuse justifient une exploration approfondie, susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives dans l'approche de la chimioprévention du cancer du sein.

## CONCLUSION

Actuellement, l'ulipristal acétate est uniquement autorisé en prise unique pour la contraception d'urgence, l'indication dans le traitement des myomes utérins étant actuellement suspendue pour réévaluation de la balance bénéfice-risque suite à la possibilité d'atteinte hépatique. En raison de ce risque potentiel rare mais grave, l'acceptation de l'AU dans la pratique médicale est entravée par d'importantes appréhensions. Toutefois, cette molécule a permis des avancées médicales significatives, tout en améliorant la qualité de vie des femmes : on retiendra son efficacité accrue en contraception d'urgence ainsi que dans le traitement des myomes symptomatiques, permettant notamment la conservation utérine chez les patientes en quête de préservation de leur fertilité. À côté de son efficacité, l'AU présente l'avantage majeur de ne pas créer de carence oestrogénique comme l'induit les agonistes de la GnRH, ce qui le rend bien plus tolérable. De multiples axes de recherche ont été initiés et méritent d'être poursuivis, explorant plus avant cette famille de molécules notamment dans la contraception, le traitement de l'endométriose et de l'adénomyose, mais aussi en prévention de la récurrence après un cancer du sein.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective progesterone receptor modulators-mechanisms and therapeutic utility. *Endocr Rev* 2020;**41**:bnaa012.
2. Singh SS, Belland L, Leyland N, et al. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol* 2018;**218**:563-72.
3. Bouchard Ph, Kolanska K, Daraï E, et al. Progesterone receptor modulators: current applications and perspectives. In Huhtaniemi I, Luciano Martini L, editors. *Encyclopedia of endocrine diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Academic Press; 2019. p 622-7.
4. Béliard A, Chabbert-Buffet N, Pintiaux A. Attitude pratique face à la contraception d'urgence. *Rev Med Liege* 2020;**75**:770-4.
5. Pintiaux A, Chabbert-Buffet N, Foidart JM. Gynaecological uses of a new class of steroids: the selective progesterone receptor modulators. *Gynecol Endocrinol* 2009;**25**:67-73.
6. Rabe T, Saenger N, Ebert AD, et al. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on ulipristal acetate. *Biomed Res Int* 2018; **2018**:1374821.
7. Rozenberg S, Praet J, Pazzaglia E, et al. The use of selective progestin receptor modulators (SPRMs) and more specifically ulipristal acetate in the practice of gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;**57**:393-9.
8. Donnez J, Arriagada P, Marciniak M, Larrey D. Liver safety parameters of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: a comprehensive review of the clinical development program. *Expert Opin Drug Saf* 2018;**17**:1225-32.

9. Ferrario L, Zerbi P, Angiolini MR, et al. Leiomyomatosis peritonealis disseminata: a case report of recurrent presentation and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2018 ;**49**:25-9.
10. Benlolo S, Papillon-Smith J, Murji A. Ulipristal acetate for disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Obstet Gynecol* 2019;**133**:434-6.
11. Huang Y, Jensen JT, Brache V, et al. A randomized study on pharmacodynamic effects of vaginal rings delivering the progesterone receptor modulator ulipristal acetate: research for a novel estrogen-free, method of contraception. *Contraception* 2014;**90**:565-74.
12. Jensen JT. Vaginal ring delivery of selective progesterone receptor modulators for contraception. *Contraception* 2013;**87**:314.
13. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;**26**:423-38.
14. Mikuš M, Šprem Goldštajn M, Laganà AS, et al. Clinical efficacy, pharmacokinetics, and safety of the available medical options in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a scoping review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;**16**:1315.
15. Singh SS, Evans D, McDonald S, et al. Ulipristal acetate prior to surgery for endometriosis. *Reprod Sci* 2020;**27**:1707-14.
16. Westhoff CL, Guo H, Wang Z, et al. The progesterone-receptor modulator, ulipristal acetate, drastically lowers breast cell proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2022;**192**:321-9.
17. Engman M, Skoog L, Söderqvist G, Gemzell-Danielsson K. The effect of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology. *Hum Reprod* 2008;**23**:2072-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au  
Dr Ledon C, Étudiant FACMED, ULiège, Belgique.  
Email : [camille.ledon@student.uliege.be](mailto:camille.ledon@student.uliege.be)