

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'acétate d'ulipristal (Esmya®) : un modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone, nouveau traitement de la fibromatose utérine

M. NISOLLE (1), F. CLOSON (2), A. FIRQUET (3), M. TOP (4), A. PINTIAUX (3)

RÉSUMÉ : La fibromatose utérine est une pathologie gynécologique bénigne fréquente, responsable de ménorragies et parfois d'anémie. Jusqu'à présent, le traitement médical visait à obtenir une aménorrhée grâce à l'administration de progestatifs de synthèse ou d'agonistes de la Gn-RH. L'hypo-œstrogénisme obtenu sous ces derniers permet de réduire la taille des fibromes mais, dès l'arrêt de la médication, ils reprennent leur taille initiale. Le rôle de la progestérone dans la croissance des fibromes est actuellement démontré et l'utilisation de modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone représente une nouvelle voie thérapeutique de cette pathologie.

MOTS-CLÉS : Acétate d'ulipristal - Fibrome - Ménorragie - Modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone

ULIPRISTAL ACETATE (ESMYA®) : A SELECTIVE MODULATOR OF PROGESTERONE RECEPTORS, NEW TREATMENT OF UTERINE FIBROMATOSIS
SUMMARY : Uterine fibromatosis is a frequent benign gynaecological disease causing heavy menstrual bleeding and in some cases anaemia. Until now, medical treatment aimed to obtain amenorrhea by administration of progestins or Gn-RH agonists. By inducing hypo-oestrogenism, a reduction of myoma size is observed with Gn-RH agonists but after cessation of the treatment, initial myoma size is noted. The impact of progesterone in myoma growth is nowadays demonstrated and use of selective modulators of progesterone receptors represents a new medical approach of this disease.

KEYWORDS : *Ulipristal acetate - Myoma - Heavy menstrual bleeding - SPRM*

INTRODUCTION

Chez la femme, la progestérone exerce un rôle crucial au niveau du système de reproduction, notamment au cours du cycle menstruel et de la grossesse. Le récepteur à la progestérone est, en effet, exprimé dans de nombreux tissus dont ceux du système génital, l'os, le cerveau, le cœur et les seins (1).

Pendant de nombreuses années, les progestatifs de synthèse ont été administrés aux patientes présentant des ménorragies en relation avec une fibromatose utérine. En effet, la fibromatose utérine est une pathologie bénigne dont l'incidence peut atteindre 70% à l'âge de 50 ans (2). Le symptôme le plus fréquemment observé est l'augmentation de l'abondance des menstruations, responsable dans certains cas d'une anémie ferriprive.

Par l'induction d'une atrophie endométriale, les progestatifs de synthèse ont permis l'obtention d'une aménorrhée chez de nombreuses patientes, même en l'absence d'effet direct au niveau du fibrome utérin puisque leur taille n'est pas modifiée.

Des travaux ont, en effet, permis de démontrer que non seulement les progestatifs n'induisent pas une diminution de la taille des fibromes utérins, mais qu'au contraire, ils peuvent être

responsables d'une augmentation de l'activité mitotique et d'une réduction de l'apoptose au sein des cellules fibromateuses (3-5). Au niveau moléculaire, la progestérone exerce une double fonction au niveau de la croissance des fibromes. D'une part, elle stimule la croissance par une stimulation de l'EGF et du Bcl-2 et, d'autre part, elle freine l'expression du TNF- α (6).

Le rôle capital joué par la progestérone dans la prolifération des myomes permet de comprendre l'intérêt croissant des modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone comme traitement médical de cette affection. Les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone constituent une nouvelle famille de molécules modulant la transcription de la progestérone de manière positive (propriété agoniste) ou négative (propriété antagoniste) (7). Les propriétés mixtes (antagonistes/agonistes) de l'acétate d'ulipristal dépendent également du tissu cible.

Le but de cet article est de présenter les principales caractéristiques d'un modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone indiqué dans la prise en charge de la fibromatose utérine : l'acétate d'ulipristal commercialisé par Gédéon Richter sous le nom d'Esmya®. Nous décrirons les avantages de son administration préopératoire dans la prise en charge de la fibromatose utérine responsable de ménorragies.

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

(4) Gynécologue et Maître de stage, Service de Gynécologie-Obstétrique, GHDC - Notre-Dame, Charleroi.

MÉCANISME D'ACTION MOLÉCULAIRE DES MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS À LA PROGESTÉRONNE

Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone constituent une nouvelle famille de molécules présentant des propriétés mixtes agonistes et antagonistes de la progestérone. Comme la progestérone, les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone se lient aux deux isoformes du récepteur de la progestérone (A/B) et en modulent la transcription de manière positive (agoniste) ou négative (antagoniste). Il en résulte une modification de la conformation du récepteur permettant un recrutement plus important de corépresseurs que sous l'action de la progestérone. La modification de la conformation induite au niveau du récepteur à la progestérone et, donc, l'équilibre entre l'interaction de corépresseurs et de coactivateurs dépendent de l'identité du modulateur sélectif du récepteur à la progestérone qui se lie à ce récepteur. On distingue ainsi des modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone soit purement antagonistes, soit partiellement agonistes et antagonistes. Les différents modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone ont donc une signature moléculaire unique qui, de plus, est variable en fonction du tissu cible (8).

Différents modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (mifépristone, asoprisnil, acétate d'ulipristal) permettent de réduire la prolifération des cellules musculaires lisses et d'induire l'apoptose au sein des myomes utérins (9).

L'acétate d'ulipristal est un modulateur stéroïdien sélectif des récepteurs de la progestérone caractérisé par un effet antagoniste partiel de la progestérone au sein de tissus spécifiques. Il exerce un effet antagoniste essentiellement au niveau de l'hypophyse, de l'endomètre et du fibrome (10). Au niveau de l'hypophyse, il en résulte une réduction partielle de la sécrétion de LH et de FSH, une inhibition de l'ovulation, bien que les taux d'œstradiol soient caractéristiques de la phase folliculaire moyenne. Au niveau de l'endomètre, l'effet direct de l'acétate d'ulipristal se traduit par une aménorrhée et des changements histologiques spécifiques appelés «PAEC» (PRM - Associated Endometrial Changes) ou changements endométriaux associés aux modulateurs du récepteur de la progestérone. Il s'agit de la coexistence, au sein d'une même biopsie, d'aspects histologiques caractéristiques de la phase sécrétoire et proliférative, de signes d'apoptose et d'acti-

tivité mitotique au sein d'une même glande et de la dilatation des glandes qui sont bordées par un épithélium inactif (11). Ces modifications observées sont réversibles dès l'arrêt du traitement et le retour des règles. Si l'épaississement de l'endomètre persiste dans les trois mois après l'arrêt du traitement et le retour des menstruations, une investigation est cependant recommandée.

Cependant, contrairement aux progestatifs de synthèse, aucune fragilisation vasculaire n'est observée sous acétate d'ulipristal, ce qui permet ainsi d'expliquer l'absence de «spotting» sous ce traitement (12). En effet, les progestatifs de synthèse administrés de manière continue, quelle que soit la voie d'administration (orale, intra-utérine, implant sous-cutané), sont très souvent responsables de métrorragies ou «spotting» justifiant l'interruption du traitement assez fréquemment. La pathogénie de ces saignements anormaux vient d'être clairement mise en relation avec une modification de la vascularisation endométriale, consistant en une fragilisation des vaisseaux qui sont dilatés car dépourvus de leur couche péricytaire (13).

L'acétate d'ulipristal exerce, au niveau des fibromes utérins, une modulation des facteurs de la croissance cellulaire et de l'apoptose. Il existe une augmentation de la régulation des facteurs pro-apoptotiques et une diminution de la régulation des facteurs anti-apoptotiques (Bcl-2) ou des facteurs de croissance cellulaire (PCNA) (14). Ces effets moléculaires permettent d'expliquer la diminution de la taille des fibromes sous acétate d'ulipristal observée au cours des études cliniques décrites ci-dessous.

INDICATIONS DE L'ACÉTATE D'ULIPRISTAL

FIBROMATOSE UTÉRINE

La fibromatose utérine, pathologie fréquemment observée chez les femmes en âge de reproduction, a récemment fait l'objet d'une nouvelle classification proposée par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (15). Les fibromes sous-muqueux sont considérés de type 0, 1 ou 2 en fonction de leur impact sur la cavité utérine. Le fibrome de type 0 correspond à un fibrome intracavitaire pédiculé, le type 1 à un fibrome dont la partie intramurale est inférieure à 50% et le type 2 à un fibrome à plus de 50% intramural. Les fibromes classés de 3 à 8 concernent les fibromes totalement intramuraux, sous-

séreux avec ou sans composante intramurale ou encore pédiculés.

La fibromatose utérine est responsable, chez 25% des patientes, de douleurs pelviennes, d'infertilité ou de ménorragies correspondant à plus de 80 ml de pertes menstruelles (16). Afin d'évaluer ces menstruations excessives de manière objective, un score a été établi en fonction du nombre de serviettes et de tampons utilisés par jour, de leur imprégnation et de l'importance des caillots observés (17). Ce score est compris entre 0 et 500 avec une relation directe entre sa valeur et la quantité de sang perdue. Un score de 100 correspond à 80 ml de sang et un score supérieur à 120 correspond à des ménorragies.

Lors de la prise en charge de la fibromatose utérine, on doit prendre en considération, non seulement la taille des fibromes, leur nombre, leur localisation, la symptomatologie décrite, mais aussi l'âge et le désir de préservation de la fertilité des patientes. Le choix entre le traitement médical, chirurgical ou médico-chirurgical se fera en fonction de ces différents critères.

Les principaux traitements médicaux préopératoires de la fibromatose utérine sont les agonistes de la Gonadotropin-Releasing-Hormone (Gn-RHa) et, depuis septembre 2013, l'acétate d'ulipristal.

Comme la fibromatose utérine est une pathologie oestrogène-dépendante, les agonistes de la Gn-RH, responsables d'une castration chimique transitoire, sont utilisés à visée préopératoire par voie hystéroscopique des fibromes sous-muqueux. Ils permettent, en effet, d'obtenir une réduction significative de la taille des fibromes, estimée à 30%, et une aménorrhée après un délai de 3 semaines, correspondant à la phase dite de «flare up» (18). L'anémie est, dès lors, corrigée, mais les effets secondaires tels que les bouffées de chaleur et l'ostéoporose, dus à l'hypo-oestradiolémie, limitent leur utilisation à une durée de trois mois. Dans le cadre de la fibromatose utérine, leur remboursement n'est obtenu que pour le traitement préopératoire des fibromes sous-muqueux de type 0 à 2 selon la classification de la FIGO (15).

INDICATIONS DE L'ACÉTATE D'ULIPRISTAL

En 2013, une autorisation de mise sur le marché a été délivrée en Belgique pour l'acétate d'ulipristal (Esmya®) dans le cadre du traitement des symptômes modérés à sévères de la fibromatose utérine en préopératoire et pour une durée limitée à trois mois. La prise unique

quotidienne de 5 mg est à débiter classiquement la première semaine du cycle menstruel.

Les conditions de remboursement sont les suivantes :

- Traitement préopératoire chez des patientes pré-ménopausées âgées entre 18 et 50 ans présentant un fibrome dont la taille est comprise entre 3 et 10 cm, responsable de ménorragies (Score > 150).

- L'intervention chirurgicale consistant soit en une hystérectomie chez une patiente présentant une anémie ferriprive démontrée, soit en une myomectomie d'un fibrome utérin de type 3 ou supérieur selon la classification FIGO.

Il n'y a donc pas de remboursement dans le cadre de la prise en charge des fibromes sous-muqueux.

PHARMACOCINÉTIQUE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'absorption de l'acétate d'ulipristal est rapide de même que sa transformation, au niveau hépatique, en un métabolite pharmacologiquement actif. Il est principalement lié aux protéines (> 98%). La principale voie d'élimination est assurée par les matières fécales et moins de 10% sont excrétés dans les urines.

Le temps de demi-vie est estimé entre 38 et 48 heures et la concentration maximale (C_{max}) de l'acétate d'ulipristal est rapidement atteinte, avec un temps médian pour atteindre cette dernière (T_{max}) situé entre 45 minutes et 1 heure, indépendamment de la dose absorbée.

Le métabolisme est assuré par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 en un métabolite pharmacologiquement actif (PGL4002). L'utilisation concomitante de l'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmente la C_{max} et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'acétate d'ulipristal de manière significative (19). Il n'est donc pas recommandé d'utiliser, de manière concomitante, un inhibiteur modéré (par exemple, érythromycine, jus de pamplemousse, vérapamil) ou puissant (par exemple, kétoconazole, ritonavir, néfazodone, itraconazole, télichromycine, clarithromycine) du CYP3A4. La même prudence est recommandée pour l'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis).

MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS À LA PROGESTÉRONE ET FIBROMATOSE UTÉRINE – ÉTUDES D’EFFICACITÉ

Les principales études cliniques publiées à ce jour, ayant permis d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'acétate d'ulipristal sur la fibromatose utérine, sont au nombre de trois (20-22).

Le but de la première étude (Pearl I) randomisée, en double aveugle, était de comparer le contrôle du saignement défini par un score de saignement inférieur à 75 et de la réduction de la taille des fibromes sous acétate d'ulipristal (5 mg ou 10 mg/jour), administré pendant 13 semaines par rapport à un placebo (20). Parmi les 242 patientes randomisées, le contrôle des saignements a été obtenu chez 91%, 92% et 19% des patientes ayant reçu 5 mg ou 10 mg d'acétate d'ulipristal, et le placebo respectivement. L'aménorrhée a été observée chez 73%, 82% et 6% des patientes de ces mêmes groupes. Le délai nécessaire pour obtenir le contrôle des saignements était de 10 jours dans le groupe des patientes sous acétate d'ulipristal. La réduction de la taille du myome était de 21% et de 12% chez les patientes ayant reçu 5 mg et 10 mg d'acétate d'ulipristal, respectivement. Sous placebo, une augmentation de 3% de la taille du myome a été observée. Les modifications histologiques endométriales spécifiques notées chez 62%, 57% et 6% des patientes ayant reçu 5 mg d'acétate d'ulipristal, 10 mg d'acétate d'ulipristal, et le placebo respectivement, ont été spontanément résolues 6 mois après la fin du traitement. Deux complications sévères ont été rencontrées durant la période de traitement, une hémorragie dans le groupe traité par 10 mg d'acétate d'ulipristal et une protrusion de fibrome à travers le col dans le groupe placebo. De manière non significative, céphalées et sensibilité mammaire ont représenté les effets indésirables les plus rencontrés. Le pourcentage de bouffées de chaleur a été faible (< 3%). Cet effet secondaire a été rencontré dans les trois groupes. Enfin, une augmentation modeste du taux de cholestérol (LDL et HDL) a été mesurée dans les groupes traités par acétate d'ulipristal. Finalement, le taux d'œstradiol a été maintenu dans le groupe traité par Esmya® à des valeurs de phase folliculaire (60-150 pg/ml).

La deuxième étude (Pearl II) de phase III, également randomisée, en double aveugle, visait à mettre en évidence la non-infériorité de l'acétate d'ulipristal (5 ou 10 mg) par rapport à un agoniste de la Gn-RH (acétate de leuprolide 3,75 mg) administré par voie intramusculaire

(21). L'objectif principal de l'étude était d'analyser la proportion de patientes pour lesquelles le contrôle des saignements excessifs était obtenu, en acceptant une marge de 20% de non-infériorité. Parmi les 307 patientes randomisées, le contrôle des saignements a été obtenu chez 90%, 98% et 89% des patientes ayant reçu respectivement 5 mg d'acétate d'ulipristal, 10 mg d'acétate d'ulipristal, et 3,75 mg d'acétate de leuprolide. Le délai moyen d'obtention de l'aménorrhée était respectivement de 7, 5, et 21 jours dans ces trois mêmes groupes. L'effet endométrial direct de l'acétate d'ulipristal et l'effet «flare-up» des analogues sont clairement démontrés par ces résultats. Au terme des 13 semaines de traitement, la réduction de la taille des fibromes était de 36%, 42%, et 53%, respectivement, dans les mêmes groupes. En relation avec leur mode d'action respectif, les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérogène étaient associés à des taux d'œstradiol de 64 pg/ml et 60,5 pg/ml en cas d'administration de 5 mg d'acétate d'ulipristal et de 10 mg d'acétate d'ulipristal, alors qu'un taux de 25 pg/ml était observé chez les patientes ayant reçu 3,75 mg d'acétate de leuprolide ($p < 0,001$). Les bouffées de chaleur étaient observées chez, respectivement, 11% et 10% des patientes traitées par acétate d'ulipristal, et chez 40% des patientes traitées par acétate de leuprolide ($p < 0,001$). Les modifications endométriales non physiologiques ont été décrites chez 58% et 59% des patientes ayant reçu 5 mg d'acétate d'ulipristal et 10 mg d'acétate d'ulipristal, respectivement, alors qu'elles n'étaient présentes que chez 12% des patientes ayant reçu l'acétate de leuprolide. De plus, l'épaisseur endométriale était significativement plus importante chez les patientes traitées par acétate d'ulipristal (9,4 mm et 10,7 mm chez les patientes ayant reçu 5 mg et 10 mg d'acétate d'ulipristal, respectivement) par rapport aux patientes traitées par acétate de leuprolide (5,1 mm) ($p < 0,001$). La surveillance à long terme de ces patientes a permis de démontrer des caractéristiques échographiques et histologiques normales de cet endomètre. Cependant, cet épaississement endométrial doit, bien sûr, être connu par les gynécologues et les modifications non physiologiques de l'endomètre par les anatomopathologistes. Les patientes non traitées chirurgicalement ont bénéficié d'un suivi échographique à plus long terme de leurs fibromes utérins. De manière très surprenante, dans le groupe de patientes ayant reçu de l'acétate d'ulipristal, la réduction de volume des fibromes s'est maintenue après la prise de médication de 13 semaines, alors

que dans le groupe de patientes ayant reçu de l'acétate de leuprolide, une augmentation progressive de la taille des fibromes a été observée après l'arrêt de la médication. En effet, à la 38^{ème} semaine de suivi, la réduction de volume des fibromes sous acétate d'ulipristal était toujours de 44,8% et de 54,8% chez les patientes traitées par 5 mg ou 10 mg d'acétate d'ulipristal, respectivement, alors qu'elle n'était plus que de 16,5% sous acétate de leuprolide. Cet effet persistant sur la réduction de la taille des fibromes sous acétate d'ulipristal est en relation directe avec les modifications cellulaires induites par la molécule.

En conclusion de ces deux premières études, l'administration d'acétate d'ulipristal à des patientes présentant des myomes symptomatiques permet d'observer une réduction durable de la taille de ceux-ci et un arrêt des saignements. Contrairement au traitement comparatif de référence, un agoniste de la Gn-RH, l'acétate d'ulipristal n'induit pas une hypo-oestradolémie responsable d'une mauvaise tolérance clinique, tout en présentant une efficacité au moins aussi importante (21).

La troisième étude (Pearl III), récemment publiée, a permis de démontrer qu'un traitement à plus long terme permettait d'obtenir des résultats similaires en termes de contrôle du saignement et de réduction de la taille des fibromes (22). En effet, les patientes ont reçu jusqu'à quatre fois 3 mois de traitement d'acétate d'ulipristal à la dose de 10 mg/jour. L'aménorrhée était obtenue dans 79%, 89%, 88% et 90% des cas lors de l'administration d'un, deux, trois ou quatre schémas de traitement, respectivement. La réduction du volume des fibromes était de 45%, 63%, 67% et 72% dans ces mêmes groupes de patientes. L'effet à long terme de l'acétate d'ulipristal au niveau endométrial est rassurant puisqu'aucune hyperplasie n'a été notée dans cette étude, même à long terme.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES

Chez la plupart des patientes étudiées, une anovulation a été observée à partir de 5 mg d'acétate d'ulipristal administrés quotidiennement. Le taux de progestérone est resté inférieur à 3 ng/ml alors que les taux sériques de FSH et d'oestradiol sont maintenus dans des valeurs normales de phase folliculaire et comparables aux taux relevés chez les patientes sous placebo (10). L'impact contraceptif de l'acétate d'ulipristal ne s'explique pas uniquement par l'effet

sur la LH, mais également sur l'altération de la maturation endométriale. Néanmoins, cette molécule n'a pas été développée en contraception préventive. Il est donc recommandé d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale lors du traitement des fibromes par Esmya[®]. En effet, les contraceptifs hormonaux et les progestatifs peuvent réduire l'efficacité de l'acétate d'ulipristal par une action compétitive sur le récepteur de la progestérone.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

L'effet indésirable le plus fréquent est l'apparition de bouffées de chaleur (9,8%). Les manifestations indésirables rapportées sous Esmya[®] avec une fréquence comprise entre 1/100 et 1/10 comprennent céphalées (6,8%), vertiges, douleurs abdominales, nausées, acné, hyperhydrose, douleurs musculosquelettiques, hémorragies utérines, kystes ovariens, sensibilité / mastalgies, asthénie, augmentation de cholestérol.

Avant l'instauration d'un traitement par Esmya[®], il est essentiel de procéder à une anamnèse et à un examen clinique afin d'éliminer les états contre-indiquant la prise du traitement. Les principales contre-indications sont la grossesse, l'allaitement, une hémorragie génitale d'étiologie inconnue ainsi qu'une pathologie cancéreuse (col, utérus, sein et ovaire). En l'absence de données à long terme, la durée du traitement est limitée à trois mois. Parmi les précautions d'emploi, l'acétate d'ulipristal n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ainsi que chez des patientes atteintes d'asthme sévère insuffisamment contrôlé, en raison de l'affinité de l'acétate d'ulipristal pour le récepteur des glucocorticoïdes.

CONCLUSION

Les modulateurs des récepteurs de la progestérone initialement développés dans le cadre de l'avortement médicamenteux, puis dans la contraception d'urgence, apportent une nouvelle évolution dans le traitement des fibromes utérins, en évitant la déprivation œstrogénique et ainsi les effets secondaires qui sont observés avec d'autres traitements comme les agonistes de la Gn-RH. L'acétate d'ulipristal a montré un contrôle rapide et efficace des saignements liés aux fibromes utérins ainsi qu'une réduction prolongée de leur taille. Il est actuellement indiqué, pour une durée de trois mois, dans le

traitement préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins.

Dans le futur, les indications de l'Esmya® pourraient éventuellement être étendues à la prise en charge des utérus fibromateux à plus long terme afin d'éviter la chirurgie utérine aux patientes en quête de fertilité. Cette molécule, par ses propriétés sur la matrice extracellulaire et sur la vascularisation endométriale, pourrait trouver une place dans le contrôle des saignements utérins induits par d'autres pathologies bénignes, comme l'adénomyose.

L'endométriase est également une pathologie où les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone pourraient trouver un développement grâce, notamment, à la réduction de la symptomatologie douloureuse et la diminution de production des prostaglandines sécrétées sans occasionner d'hypo-œstrogénie.

L'acétate d'ulipristal, membre des modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone, famille de molécules largement utilisée dans le monde dans la prise en charge de différents aspects de la santé de la femme, apparaît doté de propriétés qui en font une molécule de choix, dès à présent, mais, de plus, promise à un bel avenir.

BIBLIOGRAPHIE

- Rocha A, Soares R.— Unraveling progesterone-induced molecular mechanisms in physiological conditions. *Curr Clin Pharmacol*, 2009, **4**, 148-153.
- Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, et al.— Management of uterine fibroids : an update of the evidence. Agency for Healthcare Research and Quality (US), July, 2007. *AHRQ Evidence Reports*, 2007, **7**, E011.
- Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, et al.— Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod*, 1999, **14**, 2844-2850.
- Tiltman AJ.— The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol*, 1985, **4**, 89-96.
- Friedman A, Barbieri R, Doubilet P, et al.— A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil. Steril*, 1988, **49**, 404-409.
- Matsuo H, Maruo T, Samoto T.— Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 293-299.
- Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, et al.— Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists : mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update*, 2005, **11**, 293-307.
- Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC.— Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine : pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril*, 2011, **96**, 1175-1189.
- Ohara N, Morikawa A, Chen W, et al.— Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells. *Reprod Sci*, 2007, **14**, 20-27.
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P, et al.— 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**, 3582-3589.
- Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al.— The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*, 2008, **21**, 591-598.
- Ravet S, Munaut C, Blacher S, et al.— Persistence of an intact endometrial matrix and vessels structure in women exposed to VA-2914, a selective progesterone receptor modulator. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 4525-4531.
- Stéphanie R, Labied S, Blacher S, et al.— Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for short or prolonged period of time. *Hum Reprod*, 2007, **22**, 3084-3091.
- Xu Q, Ohara N, Chen W, 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**, 2408-2416.
- Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, et al.— The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*, 2011, **95**, 2204-2208.
- Stewart EA.— Uterine fibroids. *Lancet*, 2001, **357**, 293-298.
- Highman JM, O'Brien PM, Shaw RM.— Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990, **97**, 734-739.
- Maheux R, Guilloteau C, Lemay A, et al.— Luteinizing hormone-releasing hormone agonist and uterine leiomyomas : a pilot study. *Am J Obstet Gynecol*, 1985, **152**, 1034-1038.
- Pohl O, Osterloh I, Gotteland JP.— Ulipristal acetate – safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10-50 mg per day. *J Clin Pharm Ther*, 2013, **38**, 314-320.
- Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. – Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 409-420.
- Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al.— Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 421-432.
- Donnez J, Vazquez F, Tomaszewski J, et al.— Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, 2014, published online.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Nisolle, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Belgique.
Email : michelle.nisolle@chrcitadelle.be