



Ulipristal acétate 5 mg, comprimé : Guide à l'intention des anatomopathologistes

*Changements endométriaux associés aux
modulateurs du récepteur de la progestérone
(Progesterone Receptor Modulator Associated
Endometrial changes - PAEC)*

CONTACT ET RENSEIGNEMENTS:

Gedeon Richter France

Direction des Affaires Pharmaceutiques

103 Boulevard Haussmann

75 008 Paris

E-mail : medinfo.fr@gedeonrichter.eu

*Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments
à base d'ulipristal acétate 5 mg, sous l'autorité de l'ANSM*

Sommaire

<i>1.Introduction</i>	3
<i>2.Description des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) observés lors des essais cliniques de Phase III de l'ulipristal acétate</i>	5
<i>3.Images représentatives des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC)</i>	8
<i>4.Différence entre les aspects histologiques des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC), et ceux des effets des œstrogènes non compensés et de l'hyperplasie endométriale</i>	11
<i>5.Conclusion</i>	14

1. Introduction

L'ulipristal acétate 5mg, comprimé, est indiqué pour une seule cure de traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer.

L'ulipristal acétate, 5 mg, comprimé est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui ne sont pas éligible à la chirurgie.

L'ulipristal acétate appartient à la classe des modulateurs des récepteurs de la progestérone (PRMs), également connus sous le nom de modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM¹ ou Selective Progesterone Receptors Modulators).

Ces ligands du récepteur de la progestérone possèdent une action pharmacodynamique spécifique sur l'endomètre. Ils exercent des effets spécifiques sur les tissus réactifs à la progestérone en entraînant des effets en aval qui sont soit complètement, soit partiellement, agonistes ou antagonistes.²

Un traitement par SPRMs peut entraîner des changements de l'endomètre spécifiques de cette classe médicamenteuse, désignés sous le nom de « changements endométriaux associés aux SPRMs » (SPRM-associated endometrial changes - PAEC).

Le traitement consiste à prendre un comprimé de 5 mg, une fois par jour par voie orale, pour des cycles de traitement d'une durée maximale de 3 mois chacun.

Les traitements doivent commencer uniquement quand les menstruations apparaissent :

Le premier cycle de traitement doit débiter au cours de la première semaine de menstruation.

Les cycles de traitement suivants doivent débiter au plus tôt au cours de la première semaine de la deuxième menstruation après la fin du cycle de traitement précédent.

Les changements endométriaux sont réversibles à l'arrêt du traitement. Chez certaines patientes, l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, peut aussi entraîner un épaississement de l'endomètre, détectable par échographie pelvienne. Ce changement est réversible à l'arrêt du traitement et au retour des menstruations.

En tant qu'anatomopathologiste vous êtes susceptible de recevoir des prélèvements d'hystérectomie issus de patientes ayant reçu un pré-traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, ainsi que des biopsies de l'endomètre prélevés par des cliniciens pour explorer les causes possibles d'un épaississement de l'endomètre. Il est important que vous connaissiez les différences histologiques entre les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) et les autres changements endométriaux comme la réponse endométriale proliférative induite par l'exposition aux œstrogènes non compensés et les formes d'hyperplasie endométriale.

Le présent *Guide* a été conçu pour :

- vous informer des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) et les décrire précisément
- comparer les aspects histologiques spécifiques des PAEC par rapport à ceux induits par les œstrogènes non compensés et l'hyperplasie endométriale, afin de faciliter une évaluation histologique appropriée de l'endomètre dans le cadre de votre pratique clinique habituelle.

L'un des principaux tissus cibles des SPRMs est l'endomètre où les SPRMs exercent des effets spécifiques qui n'ont pas été observés avec d'autres agents pharmacologiques. Ces effets peuvent inclure un épaississement de l'endomètre, des glandes dilatées comme on peut en observer dans une hyperplasie kystique, mais sans la prolifération glandulaire, caractéristique de l'hyperplasie endométriale.^{3,4}

Le présent Guide décrit :

- Les données spécifiques relatives à la morphologie des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) tels que décrits dans le cadre de deux importants essais cliniques de Phase III, contrôlés, randomisés, en double aveugle, (PGL07-021 / PEARL I et PGL07-022 / PEARL II), où les patientes atteintes de fibromes utérins symptomatiques ont reçu un traitement de 5 mg ou 10 mg d'ulipristal acétate une fois par jour pendant trois mois.
- Un résumé des différences entre les aspects histologiques des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC), et ceux induits par les œstrogènes non compensés et l'hyperplasie endométriale.
- Des images représentatives des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) et de ceux induits par les œstrogènes non compensés et l'hyperplasie endométriale (un CD-Rom avec une sauvegarde de ces images en haute résolution est aussi fourni comme outil d'assistance).

¹ Chabbert-Buffet N, Mesuri G, Bouchard P, Spitz IM. (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reproduction Update* 11; 293-307.

² Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. (2005) Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocrine Reviews* 26; 423-438.

³ Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008; 21:591-8.

⁴ Olga B Ioffe, Richard J Zaino and George L Mutter, et al. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Modern Pathology* (2009) 22, 450–459.

⁵ Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial Morphology After Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptor Modulator, Ulipristal Acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012, 31(6):556-69.

⁶ Horne FM and Bliethe DL, (2007) Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences *Human Rep Update* 13; 1-14.

2. Description des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) observés lors des essais cliniques de Phase III de l'ulipristal acétate

2.1 INTRODUCTION

Les études PGL07-021 (désignée PEARL I) et PGL07-022 (désignée PEARL II) sont deux essais cliniques de Phase III qui ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'ulipristal acétate dans le traitement des fibromes utérins. Les deux essais étaient contrôlés, en groupes parallèles, randomisés, en double aveugle, versus placebo (PEARL I) ou versus un agoniste de la GnRH, l'acétate de leuproréline (PEARL II). Les deux essais cliniques ont inclus des femmes pré-ménopausées présentant des saignements menstruels très abondants associés à des fibromes utérins volumineux.

Des biopsies de l'endomètre ont été prélevées avant le traitement, à la fin du traitement (à 3 mois) et ensuite à six mois de suivi sans traitement pharmacologique (chez les patientes qui n'ont pas subi une hystérectomie ou une ablation de l'endomètre). Les biopsies ont été évaluées en aveugle par trois experts gynéco-pathologistes indépendants selon une échelle d'évaluation basée sur des critères conventionnels de l'histologie de l'endomètre, ainsi que des critères de description des changements non physiologiques liés aux changements de l'endomètre associés aux SPRM (PAEC). Cette échelle figure au Tableau I.

Des changements réversibles non physiologiques de l'histologie de l'endomètre, nommés PAEC, ont été observés parmi les patientes ayant reçu un traitement d'ulipristal acétate. Dans les études de Phase III, ce type de profil histologique a été observé chez environ 60 % des patientes ayant reçu un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, pendant trois mois. Ces changements étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Les endomètres traités avec l'ulipristal acétate ont présenté plusieurs sortes de changements au niveau des glandes du stroma et des vaisseaux.

Tableau 1 - Échelle d'évaluation utilisée pour évaluer les biopsies de l'endomètre dans les essais cliniques de Phase III (PEARL I et PEARL II)

Catégorie	Classes principales	Sous-classes	Description supplémentaire	
Interprétable	Interprétable	non	Aucun tissu, tissu uniquement de l'endocol ; Problème technique	
		oui		
Diagnostic primaire	Physiologique	Endomètre physiologique	Atrophie, inactif, prolifératif, sécrétoire, menstruel autre (préciser)	
		Hyperplasie	simple, non atypique	
	complexe, non atypique			
	simple, atypique			
	complexe, atypique			
	Tumeur maligne	Adénocarcinome de l'endomètre	Type, score	
Autre tumeur maligne		Type		
Observations	Polypes	Absents		
		Présents	Bénins	Atrophiques Fonctionnels
			Hyperplasiques	
			Carcinomateux	
Autres observations			Changements non physiologiques de l'épithélium, • Sécrétion, mitoses, changements apoptotiques	
			Présence de nombreux kystes	
			Changements vasculaires inhabituels • Capillaires d'aspect grillagé, vaisseaux à parois épaisses, vaisseaux; vaisseaux ectasiques	

Pour chacune des catégories, seule une sous classe de diagnostic doit s'appliquer pour chaque patiente. En cas de désaccord entre les anatomopathologistes, les règles du consensus s'appliqueront (conformément aux normes de la FDA -, décrites dans les lignes directrices « Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms—Recommendations for Clinical Evaluation ») sauf pour la catégorie « interprétable ». Un prélèvement est considéré interprétable si au moins un anatomopathologiste le juge comme tel. Les autres observations sont enregistrées sans condition de consensus.

2.2 DÉTAIL DES ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE L'ENDOMÈTRE OBSERVÉS AVEC UN TRAITEMENT PAR ULIPRISTAL ACÉTATE

2.2.1 Les glandes de l'endomètre présentent une architecture irrégulière, avec une dilatation kystique étendue

L'architecture glandulaire de l'endomètre est variable selon les individus, avec beaucoup de sujets montrant des glandes kystiques éparses mélangées à de petites glandes tubulaires, des glandes plus dilatées et tortueuses, ou avec des plis irréguliers, et avec quelques sujets montrant des glandes kystiques diffuses (et rarement, une glande kystique avec un collier cellulaire du stroma circonférentiel, invariablement tapissée d'épithélium métaplasique ciliaire ou sécrétoire).

L'entassement des glandes est limité à des foyers microscopiques, typiquement dans des zones d'architecture glandulaire variable. Les prélèvements sont faits essentiellement par biopsie par cathéter, par conséquent des artefacts d'invagination glandulaire sont souvent visibles. La biopsie montre alors des fragments de tissu stromal tapissé par un épithélium de chaque côté, indicatifs de fragments situés entre deux larges glandes kystiques, ou entre une glande et la

surface de l'endomètre (piliers du tissu stromal).

2.2.2 L'épithélium glandulaire est d'aspect inactif, avec des cellules épithéliales cubiques plates, non stratifiées montrant rarement des mitoses

En général, l'épithélium glandulaire est d'aspect inactif, les glandes étant tapissées d'une seule couche de cellules de forme cubique ou cylindrique basse sans stratification nucléaire. Une métaplasie ciliaire est parfois observée, notamment au niveau de l'épithélium tapissant les glandes kystiques dilatées.

2.2.3 Présence d'un aspect sécrétoire non physiologique, avec des glandes spiralées ou tortueuses (ressemblant à celles d'une phase sécrétoire), mais avec une activité sécrétoire peu développée.

Une activité mitotique peut être identifiée, mais en général de faible intensité. Une apoptose peut être observée mais demeure rarement étendue. Une différenciation sécrétoire non physiologique, avec une vacuolisation cytoplasmique des cellules épithéliales glandulaires a fréquemment été mise en évidence. Il est possible d'observer quelques zones de manière focale, où la plupart des glandes ont une apparence non vacuolaire. Des changements sécrétoires de type apocrine en surface ont souvent été observés. La lumière des glandes y compris celle des kystes contiennent souvent une sécrétion aqueuse.

2.2.4 Glandes irrégulièrement dispersées à travers un stroma cellulaire dense sans changement pré-décidual.

Le stroma de l'endomètre était compact sans indication de changement pré-décidual, et les glandes étaient souvent très dispersées au milieu de larges colonnes de cellules stromales. Une vascularisation anormale a souvent été observée, en général sous forme d'agrégats d'artérioles avec parois épaissies contenant des cellules musculaires lisses ; des capillaires d'aspect grillagé, et des vaisseaux ectasiques à parois minces étaient également occasionnellement présents.

3. Images représentatives des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC)

Figures 1-4 : Ces images composites présentent le spectre des changements endométriaux associés aux SPRMs (PAEC). Parmi les patientes présentant ces modifications, les glandes présentent divers degrés de dilatation kystique (A-D) et se trouvent tapissées par des cellules épithéliales cylindrique basses à aplaties, inactif à sécrétoire montrant une absence de stratification nucléaire ou de mitoses (E-G). Un empilement localisé des glandes (A-B) était présent ; accompagné parfois de glandes kystiques entourées de cellules stromales compactes et tapissées d'un épithélium sécrétoire (D et F). Le stroma présentait une cellularité variable sans changement pré-décidual, mais au niveau de certaines zones présentaient de petits vaisseaux qui parfois pouvaient avoir des parois épaisses et étaient disposés en grappe (A, H-K)

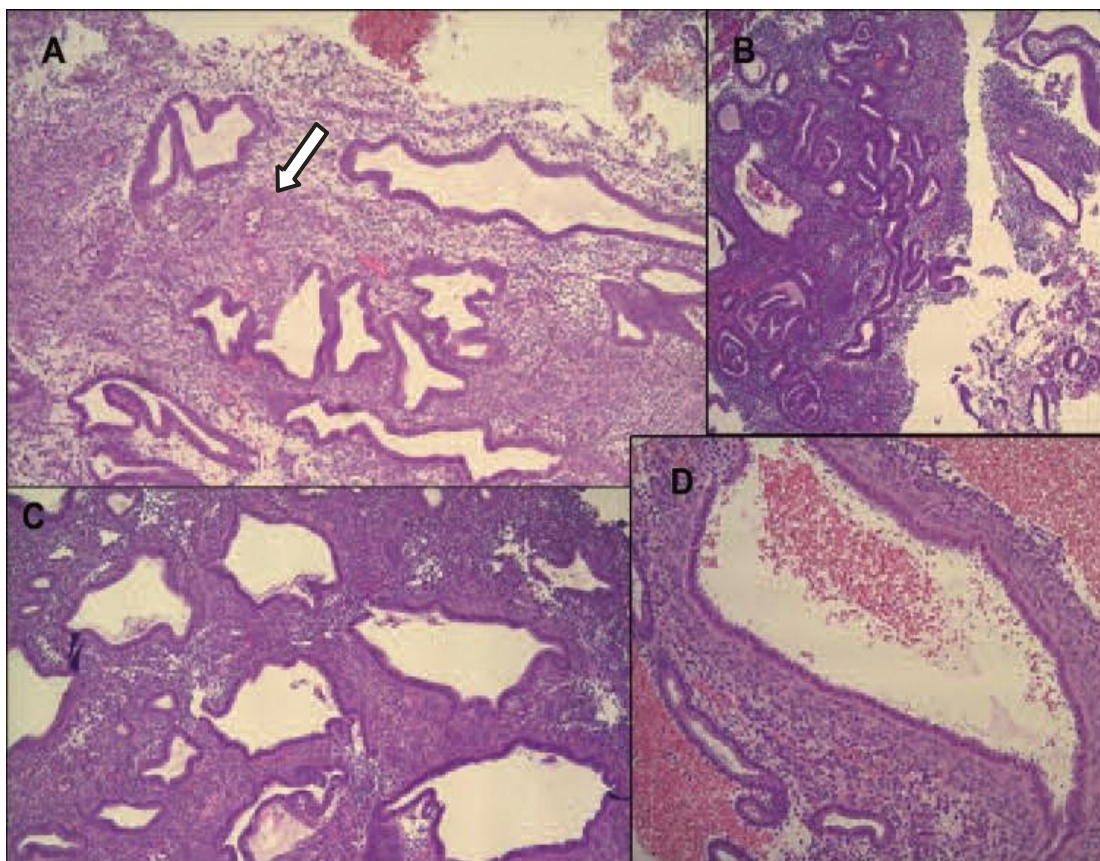


Figure 1 A-D (ci-dessus) : Dilatation kystique (A-C), entassement glandulaire focal (A-B), glande dilatée dans un stroma compacte et tapissée d'épithélium sécrétoire (D), petits vaisseaux complexes à parois épaisses, disposés en grappe (A - flèche) - Images mises à disposition par le Dr M. Glant.

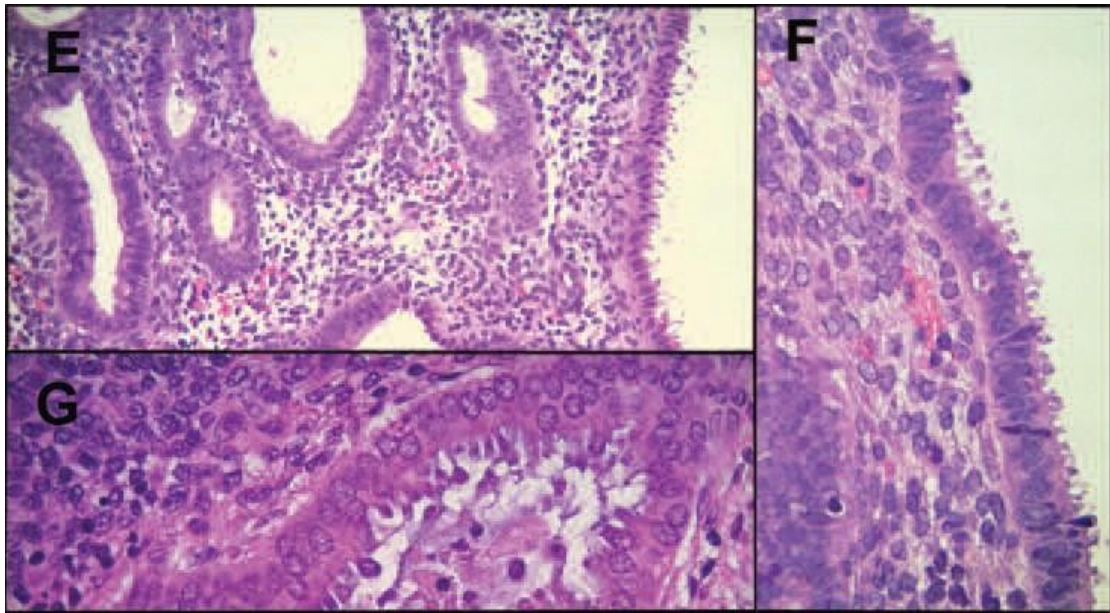


Figure 2 - E-G (ci-dessus) : La plupart des zones présentent un épithélium cylindrique bas, inactif à faiblement sécrétoire. Images mises à disposition par le Dr M. Glant.

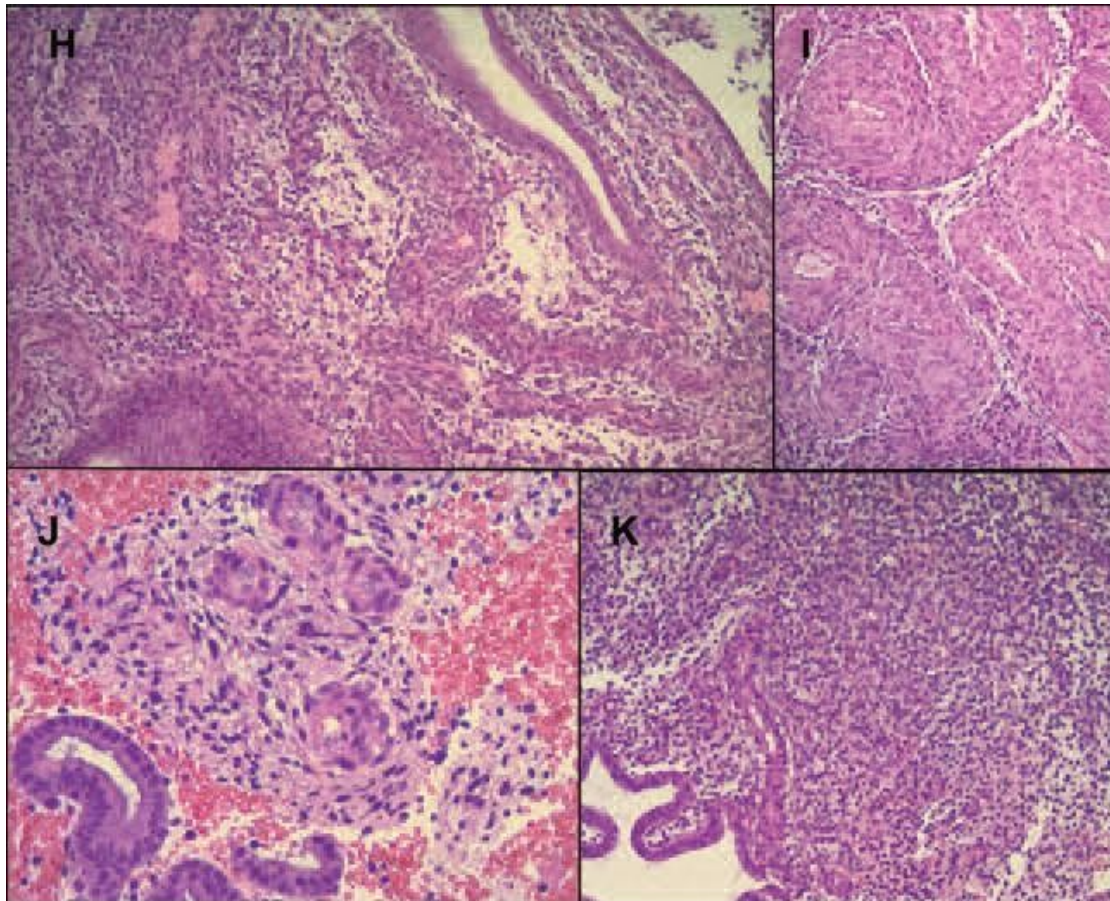


Figure 3 - H-K (ci-dessus) Ces images présentent des changements vasculaires au niveau du stroma observés dans les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC). On observe souvent des petites grappes de capillaires vers de petites artérioles (H, J, K) et vers de petites artérioles aux parois plus épaisses (I). Images mises à disposition par le Dr M. Glant.

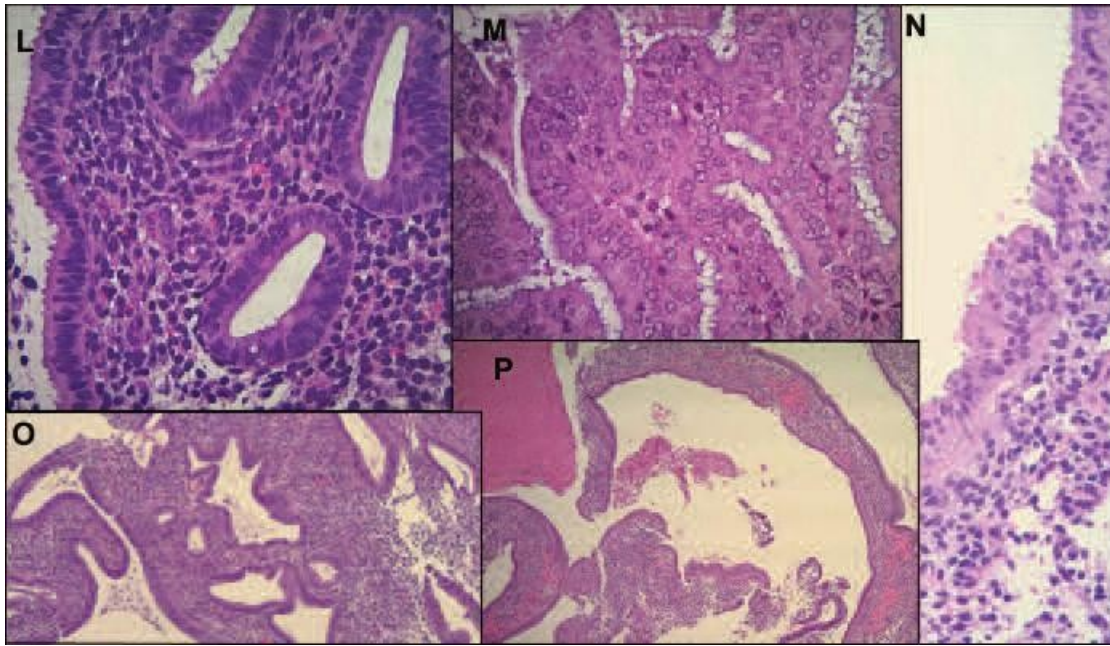


Figure 4 - L-P (ci-dessus) : Ces images montrent des changements endométriaux associés aux SPRMs. L'épithélium est inactif à faiblement prolifératif (peu de mitoses et d'apoptose, L) et parfois présente une métaplasie ciliaire (N) ou des changements sécrétoires inhabituels (M). Dans certaines zones, les glandes sont repliées ou stellaires, et dans certains cas la biopsie montre des cellules stromales tapissés de chaque côté par un épithélium qui indique de larges glandes kystiques (O, P). Images mises à disposition par le Dr M. Glant.

Veillez-vous reporter au CD-Rom, pour visualiser les images haute résolution des spécimens de biopsies de l'endomètre.

4. Différence entre les aspects histologiques des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC), et ceux des effets des œstrogènes non compensés et de l'hyperplasie endométriale.

Un anatomopathologiste peu familier avec les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) risque de poser initialement un diagnostic d'effet des œstrogènes non compensés ou une hyperplasie endométriale. En effet, la présence d'une dilatation glandulaire accompagnée d'une architecture irrégulière existe dans ces deux cas. Le processus de dilatation glandulaire est toutefois différent entre les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) et l'hyperplasie endométriale.

- En cas d'hyperplasie, les glandes dilatées sont tapissées d'épithélium stratifié et anormalement épais, avec des aspects mitotiques fréquents semblables aux phases prolifératives intermédiaires ou tardives.
- En cas de changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC), les glandes sont aussi dilatées, mais tapissées d'épithélium inactif moins épais par rapport à une phase proliférative typique, et paraissant souvent aplati et atrophique.

L'élément clé qui permet d'identifier les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) est un aspect inactif de l'épithélium, faiblement prolifératif avec peu de cellules cubiques, ce qui apparaît clairement différent des cellules épithéliales cylindriques, actives sur le plan mitotique que l'on retrouve en cas d'effet des œstrogènes non compensés, et d'hyperplasie endométriale.

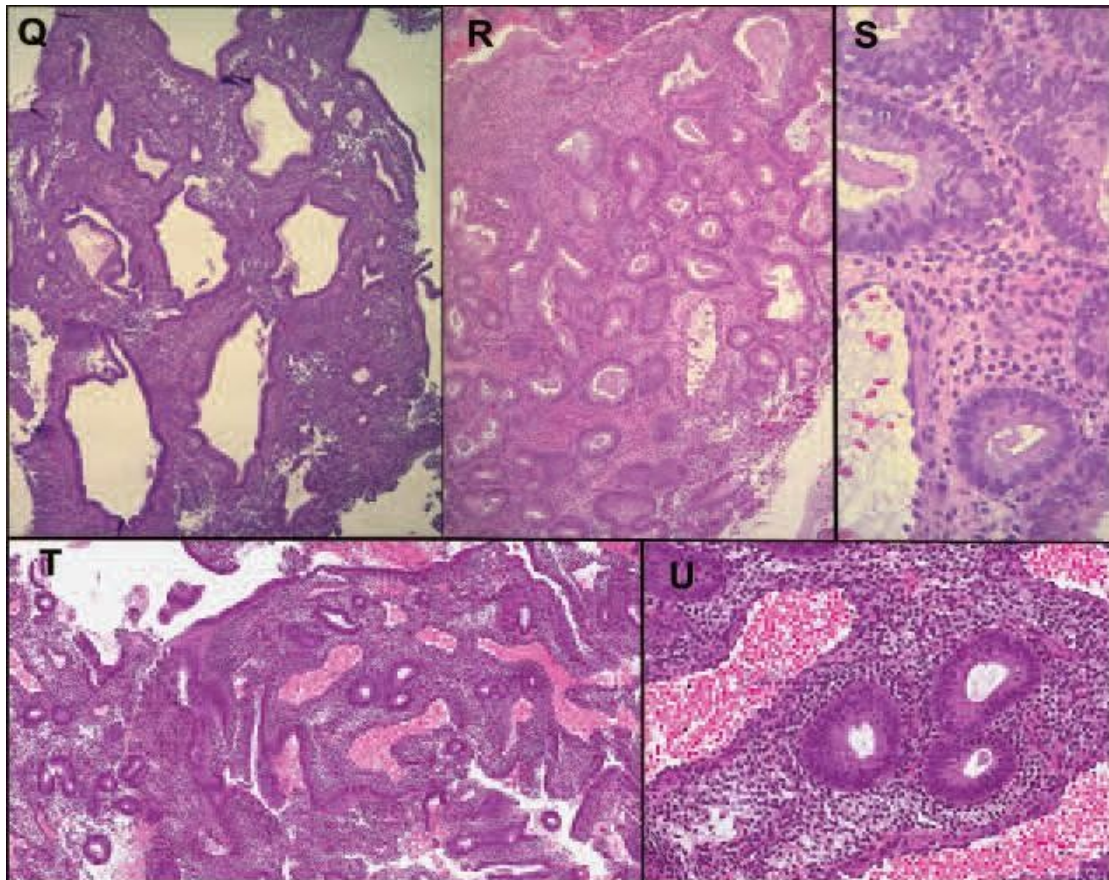


Figure 5 - Q-U (ci-dessus). Ces images illustrent les modifications vues dans les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC); ceux des effets des œstrogènes non compensés et ceux de l'hyperplasie endométriale, des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC) (Q) présentent essentiellement des glandes kystiques dispersées avec un épithélium inactif, alors que l'hyperplasie complexe présente des glandes très entassées avec un épithélium prolifératif (R, S). L'aspect d'un endomètre (T, U) prolifératif désordonné,

montre moins d'entassement avec des veinules dilatées et un épithélium prolifératif. En cas d'endomètre prolifératif désordonné avec davantage de glandes kystiques et un épithélium moins prolifératif, les aspects au faible grossissement sont semblables. Dans ces cas, les changements sécrétoires et les modifications vasculaires permettront d'établir un diagnostic correct. Images mises à disposition par le Dr M. Glant.

Veillez, vous reporter au CD-Rom, pour visualiser les images haute résolution des spécimens de biopsies de l'endomètre avec des changements associés aux SPRM (PAEC), des effets des œstrogènes non compensés et d'hyperplasie endométriale (simple et complexe).

Le tableau ci-dessous décrit les différences histologiques entre les changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC), ceux des effets des œstrogènes non compensés et ceux de l'hyperplasie endométriale.

Tableau 2 Aspects histologiques des changements endométriaux associés aux SPRM (PAEC), ceux des effets des œstrogènes non compensés et de l'hyperplasie endométriale.

Aspect histologique	PAEC	Effets des œstrogènes non compensés	Hyperplasie endométriale (complexe)
Architecture glandulaire			
• Dilatation kystique	Habituellement présente	Présente	Parfois absente, focale ou diffuse
• Architecture désordonnée (telle que endomètre prolifératif désordonné)	Focale	Focale	Diffuse
• Architecture complexe	Absente	Focale	Diffuse
* Bourgeonnement dans le stroma	Absent	Parfois présent	Présent
• Papilles dans la lumière	Absente	Parfois présente	Présente
• Entassement glandulaire	Absent	Présent de manière focale	Présent
• Rapport glandes et stroma	Sans changement	Sans changement ou augmenté de manière focale*	Augmenté
Épithélium glandulaire			
• Type de cellules	Cubique plat	Cylindrique haut	Cylindrique haut
• Noyau stratifié	Absent	Présent	Présent
• Mitoses	Peu fréquentes	Habituellement fréquentes	Fréquentes
• Vacuolisation cytoplasmique	Habituelle	Inhabituelle	Inhabituelle
• Sécrétion intra-lumière	Habituellement absente	Habituellement absente	Parfois présente
• Dimension nucléaire	Petite, ovoïde	Petite ou moyenne	Large et arrondie
• Forme nucléaire	Ovoïde	Ovoïde ou arrondie	Arrondie
• Nucléoles	Habituellement absents	Habituellement présents	Présents
• Atypie nucléaire	Absente	Absente	Parfois absente, parfois présente
• Métaplasie squameuse (« morula »)	Absente	Sporadique	Fréquente
Stroma			
• Densité stromale	Compacte, modérément cellulaire	Abondante, parfois intensément cellulaire ; ou œdémateuse	Habituellement densément cellulaire, parfois éparses
• Cellules mousseuses	Absentes	Peu fréquentes	Présentes
• Rupture du stromal	Absent	Présent	Présent

• Thrombus de fibrine intravasculaire	Absent	Présent	Présent
---------------------------------------	--------	---------	---------

*L'endomètre prolifératif désordonné, associé aux effets des œstrogènes non compensés, correspond à une aggravation de la phase proliférative normale, dans laquelle on observe des foyers d'architecture glandulaire anormale, avec un repli glandulaire irrégulier accompagné d'entassement des glandes adjacentes, avec des cellules épithéliales actives d'aspect cylindrique haut.

5. Conclusion

L'action directe sur l'endomètre entraîne des changements spécifiques à la classe thérapeutique de l'ulipristal acétate sur le plan histologique appelés " changements endométriaux associés aux SPRM appelées PAEC.

De manière générale, l'aspect histologique est celui d'un épithélium inactif et faiblement prolifératif associé à une asymétrie entre la croissance du stroma et de l'épithélium résultant en des glandes kystiques dilatées et proéminentes avec des effets combinés œstrogéniques (mitotiques) et progestatifs (sécrétoires) sur l'épithélium.

Ce type de profil histologique a été observé chez environ 60 % des patientes ayant reçu un traitement par l'ulipristal acétate 5 mg, comprimé, pendant trois mois. Ces effets sont réversibles après l'arrêt du traitement. Ces changements ne doivent pas être confondus avec ceux induits par les œstrogènes non compensés ou ceux d'une hyperplasie endométriale.

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Spécialités contenant de l'Ulipristal acétate 5 mg :

- ESMYA[®], 5 mg, comprimé
- la liste des spécialités génériques commercialisées contenant de l'ulipristal acétate 5 mg est disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

L'ensemble des informations produit ulipristal acétate 5 mg, comprimé, sont disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>