

## Opinion des spécialistes de la SOGC en réponse à la recommandation par l'Agence européenne des médicaments de révoquer l'approbation de l'acétate d'ulipristal

**Auteurs : D<sup>rs</sup> Nick Leyland, David Rittenberg, Philippe Laberge, Ally Murji, Catherine Allaire, Dario Garcia et Jennifer Blake.**

Nous vous remercions de cette occasion de contribuer, par la présente opinion de spécialistes, à votre examen sur l'innocuité de l'acétate d'ulipristal dans la prise en charge des fibromes utérins. Afin de répondre aux questions posées, nous avons formé un groupe d'experts qui non seulement possèdent une connaissance approfondie de la littérature scientifique, mais qui prennent aussi en charge un nombre considérable de femmes atteintes de fibromes utérins et sont au fait des répercussions sur la santé des femmes, des options thérapeutiques disponibles et des considérations que soulèvent les femmes dans une discussion menant à un choix éclairé.

Toute considération du rôle de l'acétate d'ulipristal (UPA), un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM), dans l'arsenal thérapeutique clinique canadien doit être reçue en tenant compte des répercussions des fibromes utérins sur la santé des femmes. Les fibromes utérins représentent la tumeur pelvienne bénigne la plus répandue chez les femmes; jusqu'à 68 % en sont atteintes, bien qu'elles ne soient pas toutes symptomatiques. Les symptômes vont de la douleur aux saignements menstruels abondants, en passant par une pression de la masse sur la vessie, les intestins et les grosses veines.

Les femmes atteintes de fibromes symptomatiques subissent une diminution de la qualité de vie, une réduction de leur capacité à accomplir leurs activités habituelles, une perte de temps de travail, une dysfonction sexuelle et une baisse de la fertilité. Les fibromes utérins ne nuisent pas à toutes les femmes dans la même mesure. Ils affectent de façon disproportionnée la santé des femmes noires, qui en souffrent de façon plus sévère et à un plus jeune âge, ce qui entraîne des répercussions accrues sur la santé des femmes en âge de procréer. Une récente étude américaine<sup>1</sup> indique que près du tiers des femmes ayant subi une hystérectomie aux fins de traitement des fibromes symptomatiques auraient souhaité une prise en charge non chirurgicale; 46 % d'entre elles auraient voulu préserver la capacité de porter la vie. Ce souhait est encore plus présent chez les nombreuses autres femmes qui ne subissent pas d'hystérectomie.

Il est primordial de tenir compte de la préférence et des choix de la femme dans la décision de réaliser ou non une hystérectomie pour traiter une tumeur bénigne. Cette décision sera déterminée par ses valeurs ainsi que par les problèmes de santé qu'elle éprouve, l'acceptabilité des risques et bienfaits des options offertes et de ses objectifs en matière de santé. Toute option comporte des risques, et chaque femme a sa propre réponse.

Comme les fibromes utérins sont bénins, il est raisonnable que toute option thérapeutique respecte des standards élevés de sécurité, mais en réalité, pour les femmes atteintes de fibromes, toutes les options comportent des risques, y compris l'absence de traitement. Dans ce contexte, le groupe d'experts a répondu aux questions posées.

**Question 1 :**

**a) Quelles seraient les conséquences sur la pratique clinique si l'on révoquait l'indication de l'acétate d'ulipristal comme traitement préopératoire?**

Le fait de révoquer l'indication de l'UPA nous priverait d'un outil important de prise en charge des femmes ayant des saignements menstruels abondants associés aux fibromes utérins.

- L'UPA utilise un nouveau mécanisme de traitement efficace des saignements utérins anormaux qui traite la cause des saignements plutôt que d'en gérer les symptômes.
- Les saignements menstruels abondants représentent l'un des problèmes les plus fréquents et difficiles observés dans les cliniques de gynécologie, et l'anémie ferriprive qui en découle est de plus en plus associée à des problèmes de santé.
- L'anémie préopératoire (une mesure de qualité) est un problème très important pour ce qui est de la sécurité des patientes, et jusqu'à 25 % des femmes qui subissent une intervention chirurgicale gynécologique (en particulier les femmes atteintes de fibromes) présentent une anémie préopératoire. Les SPRM offrent aux gynécologues l'option d'améliorer le taux d'hémoglobine et de corriger l'anémie préopératoire; des études indiquent invariablement que ces médicaments sont efficaces.
- Le recours à l'UPA réduit la nécessité de soins urgents et de transfusions sanguines et optimise l'hémogramme, ce qui constitue des bienfaits en soi, et offre des bienfaits supplémentaires en contexte préopératoire.
- L'optimisation préopératoire de l'hémogramme atténue les risques de transfusion sanguine ou d'infection en contexte chirurgical et améliore le temps de récupération.
- Les effets indésirables sont moindres (et plus tolérables) que pour le médicament comparateur (agonistes de la GnRH).
- Les patientes préfèrent les comprimés aux injections.

**b) Quelles seraient les conséquences sur la pratique clinique si l'on révoquait l'indication de l'acétate d'ulipristal comme traitement intermittent chez les patientes non admissibles à une intervention chirurgicale ou à l'hystérectomie?**

- L'UPA est l'une de nos options de première intention pour la prise en charge des fibromes utérins symptomatiques en raison de ses effets directs sur les fibromes sans les effets indésirables observés avec d'autres options thérapeutiques (p. ex. les agonistes de la GnRH).
- Perte d'une très importante option thérapeutique pour les patientes qui ne sont pas en mesure d'opter pour d'autres options en raison d'autres facteurs de risque
  - Exemples : les patientes présentant un risque sous-jacent de TVP avec la pilule contraceptive peuvent prendre l'UPA; les patientes qui ne tolèrent pas les progestatifs en raison d'effets indésirables sur l'humeur
- Amélioration de l'hémogramme, diminution du besoin de transfusion sanguine
- Peu de véritables contre-indications médicales, peu de réactions au médicament
  - Particulièrement important pour les patientes non admissibles à une intervention chirurgicale car elles sont souvent atteintes de comorbidités

**c) Quelles seraient les conséquences sur la pratique clinique du retrait de l'acétate d'ulipristal du marché?**

Défis actuels en matière de chirurgie :

- Le temps d'attente pour une intervention chirurgicale gynécologique non urgente est très long; il représentait déjà une préoccupation avant la pandémie et est nettement plus long aujourd'hui. L'UPA atténue la perte sanguine et soulage les symptômes de la patiente pendant la période d'attente.
- Les risques liés à l'intervention chirurgicale sont réels, et les complications sont graves (risque de transfusion, de lésion à l'utérus ou à d'autres organes)
- La prise en charge chirurgicale, en particulier des fibromes volumineux, ou après une intervention chirurgicale antérieure ou en cas de fibromes et d'endométriose concomitants, nécessite fréquemment un transfert vers un centre de soins tertiaires, ce qui prolonge le temps d'attente.
- Les femmes dont la famille n'est pas terminée ne souhaitent pas perdre leur utérus ni ne veulent prendre des médicaments qui déclenchent une ménopause artificielle.
- Les autres options thérapeutiques comme les agonistes de la GnRH ont leurs propres effets indésirables. Tous les effets indésirables de l'UPA sont moindres que ceux des autres options disponibles.
- Hypo-œstrogénie, avec symptômes ménopausiques et risques d'hypo-œstrogénie prolongée
- Perte osseuse à > 6 mois d'utilisation
- Changements d'humeur
- Risques liés aux contraceptifs oraux, particulièrement en cas de fibromes volumineux pouvant causer une stase veineuse.

En tant que gynécologues, notre objectif est d'améliorer la qualité de vie de nos patientes, dont un grand nombre est gravement touché par les fibromes. Les SPRM sont efficaces pour améliorer la qualité de vie mesurée de façon objective. Le fait de restreindre ou de retirer cette option pour les patientes limiterait considérablement notre capacité à les traiter.

**Question 2 : Dans quelle mesure est-il faisable, dans le cadre de la pratique clinique, de déterminer la population de patientes non admissibles à l'hystérectomie ou à une autre intervention chirurgicale et pour lesquelles l'acétate d'ulipristal serait l'unique option thérapeutique pour traiter les symptômes modérés à sévères des fibromes utérins? Comment cette sélection serait-elle réalisée en pratique clinique?**

- Une telle sélection implique une évaluation simple mais rigoureuse qui tient compte du choix de la patiente, de ses problèmes de santé concomitants et de la disponibilité des options acceptables dans la région de la patiente.
- Le choix de la patiente est très important dans ce domaine de soins. Nombre de patientes refusent toute intervention chirurgicale majeure comme l'hystérectomie pour la prise en charge de leurs fibromes utérins symptomatiques. Les femmes connaissent les options et se prévalent de leur droit au choix et au consentement éclairés. La décision d'exclure l'intervention chirurgicale est fréquemment prise par la patiente, et non par le fournisseur de soins de santé.

**Question 3 :**

**a) Comment les experts perçoivent-ils les bienfaits d'une dose de 5 mg d'acétate d'ulipristal au-delà du soulagement des symptômes (c.-à-d. éviter toute intervention chirurgicale ou l'hystérectomie à long terme)?**

- Le fait d'éviter toute intervention chirurgicale constitue un bienfait très important, étant donné que les interventions aux fins de préservation de l'utérus sont associées à un risque de récurrence élevé (30 %), et la seconde intervention s'avère plus difficile que la première.

- Les autres complications à long terme liées aux interventions chirurgicales comme l’hystérectomie représentent un véritable fardeau pour notre société.
  - P. ex. : Incontinence, prolapsus utérin, adhérence intestinale, douleur chronique

**b) Dans votre expérience clinique, le traitement préopératoire par acétate d’ulipristal permet-il une intervention chirurgicale moins invasive, notamment la myomectomie hystéroscopique, et si oui, dans quelle mesure?**

- Amélioration du taux d’hémoglobine préopératoire, ce qui permet une meilleure récupération après l’intervention chirurgicale
  - Atténuation rapide des saignements
  - Commodité de l’agent oral (l’agoniste de la GnRH comparateur est administré par injection par le fournisseur de soins de santé)
  - Les patientes non anémiques présentent une diminution des complications jusqu’à 30 jours après l’intervention chirurgicale
- Dans certains cas, l’UPA aide à réduire le volume des fibromes, ce qui permet de recourir à une intervention moins invasive

**Question 4 : Comment les experts perçoivent-ils les risques associés à une dose de 5 mg d’acétate d’ulipristal par comparaison avec les risques associés à l’hystérectomie ou à une autre intervention chirurgicale, et comment serait-il préférable de communiquer ces risques à la patiente?**

- Les risques varient d’une patiente à l’autre et doivent être évalués au cas par cas.
- Les risques liés à l’intervention chirurgicale sont bien documentés et sont plus élevés que ceux associés à l’UPA. Chez certaines patientes, le risque est beaucoup plus élevé en cas d’intervention chirurgicale (p. ex. les lésions chez les patientes ayant subi de multiples interventions chirurgicales et portant des cicatrices considérables; risques chez les patientes dont la santé est atteinte)

La communication des risques en général, et des risques très rares en particulier, est complexe.

- Tous les risques ne sont pas perçus de la même façon. Nous tendons à considérer les risques comme étant élevés si on éprouve de l’anxiété, comparativement à quand on est calme. La perception des risques est influencée par l’expérience récente. Nous tendons à attribuer une plus grande importance aux nouveaux risques et médicaments par comparaison avec ceux qui sont connus, p. ex. l’acétaminophène ou les contraceptifs oraux. Nous sommes davantage conscients des risques s’ils ont fait l’objet d’une attention dans les médias ou sur les médias sociaux, et nous avons moins de tolérance envers les risques liés à une maladie que nous ne considérons pas comme grave. Les fibromes et les saignements menstruels abondants peuvent être perçus comme des désagréments plutôt que comme de véritables problèmes médicaux.
- Ces problèmes s’accumulent lorsqu’il est question de risques rares ou très rares. Selon l’OMS, une fréquence de < 1 : 10 000 est très rare. Il est très difficile de bien comprendre un risque de < 1 : 100 000. Afin de communiquer ces risques, il est important d’utiliser des comparateurs pertinents ou des illustrations pour rendre les risques tangibles. Le diagramme ci-dessous<sup>2</sup> est un exemple d’outil de communication des risques. Les listes de vérification pour les fournisseurs de soins de santé et les patientes peuvent également aider à orienter la discussion sur les risques.

Si 765 000 hystérectomies par laparoscopie étaient pratiquées, environ :



63

63 patientes en mourraient (0,01 %)



120

120 subiraient un IDM (0,02 %)



180

180 auraient une perforation de l'intestin (0,07 %)



5,200

5 200 auraient une thrombo-embolie veineuse (0,69 %)

**Remarque :** Il n'existe pas de données sur la myomectomie, mais cette intervention n'est pas sans risques.

- Les discussions sur les risques doivent être étayées par des lignes directrices factuelles, notamment les directives cliniques de la SOGC, et peuvent être alimentées par des renseignements factuels écrits ou en ligne sur la patiente. Pour en arriver à une décision éclairée, il convient de bien prendre le temps d'assimiler la grande quantité d'information.

Les femmes qui choisissent un traitement par UPA doivent accepter la responsabilité de passer régulièrement une épreuve de fonction hépatique et de signaler tout symptôme pouvant indiquer une atteinte hépatique. Toute mesure favorisant l'adhésion aux tests devrait améliorer la sécurité.

Les experts réunis pour la rédaction de la présente opinion ont conclu à l'unanimité que l'UPA représente un outil important et sécuritaire de prise en charge des fibromes symptomatiques et qu'il peut être administré en toute sécurité, dans la mesure où on informe les femmes de tous les risques pertinents et que l'on respecte leur choix et leur autonomie.