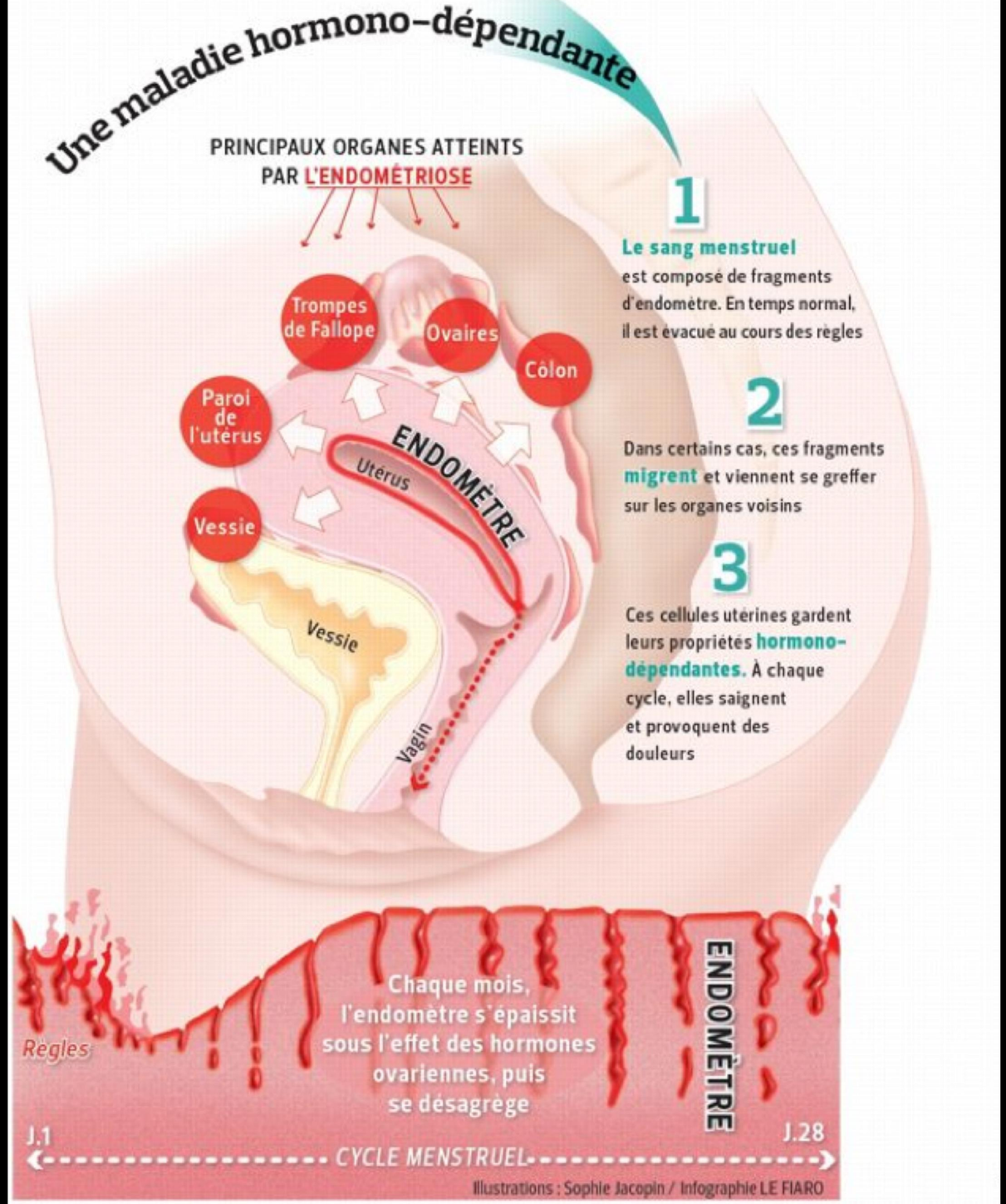
Traitement médical de l'endométriose

Dr Emilie Faller emilie.faller@chru-strasbourg.fr
Pr Chérif Akladios, Dr Aline Host, Dr Olivier Garbin, Pr Catherine Rongières, Dr Olivier Pirrello

Réunion EndoAlsace 25 mars 2021


Une maladie hormono-dépendante
PRINCIPAUX ORGANES ATTEINTS PAR L'ENDOMÉTRIOSE
Trompes de Fallope
Ovaires
Côlon
Paroi de l'utérus
Utérus
ENDOMÈTRE
Vessie
Vessie
Vagin
1
Le sang menstruel est composé de fragments d'endomètre. En temps normal, il est évacué au cours des règles
2
Dans certains cas, ces fragments migrent et viennent se greffer sur les organes voisins
3
Ces cellules utérines gardent leurs propriétés hormono-dépendantes. À chaque cycle, elles saignent et provoquent des douleurs
Règles
Chaque mois, l'endomètre s'épaissit sous l'effet des hormones ovariennes, puis se désagrège
ENDOMÈTRE
J.1
J.28
CYCLE MENSTRUEL
Illustrations : Sophie Jacopin / Infographie LE FIARO

En quelques chiffres

- 10% des femmes en age de procréer: 1,5 à 2,5 millions de femmes en France, 14 millions en Europe et 180 millions dans le monde
- délai diagnostique 7-10 ans
- impact important sur la qualité de vie
- cout socioéconomique important: 3113 euros par an par femme, 9 milliards d’euros de perte de productivité par an

EndoFrance
Association française
de lutte contre l’endométriose
Soutenir • Informer • Agir
www.endofrance.org

ENDOmind
FRANCE

But du traitement médical

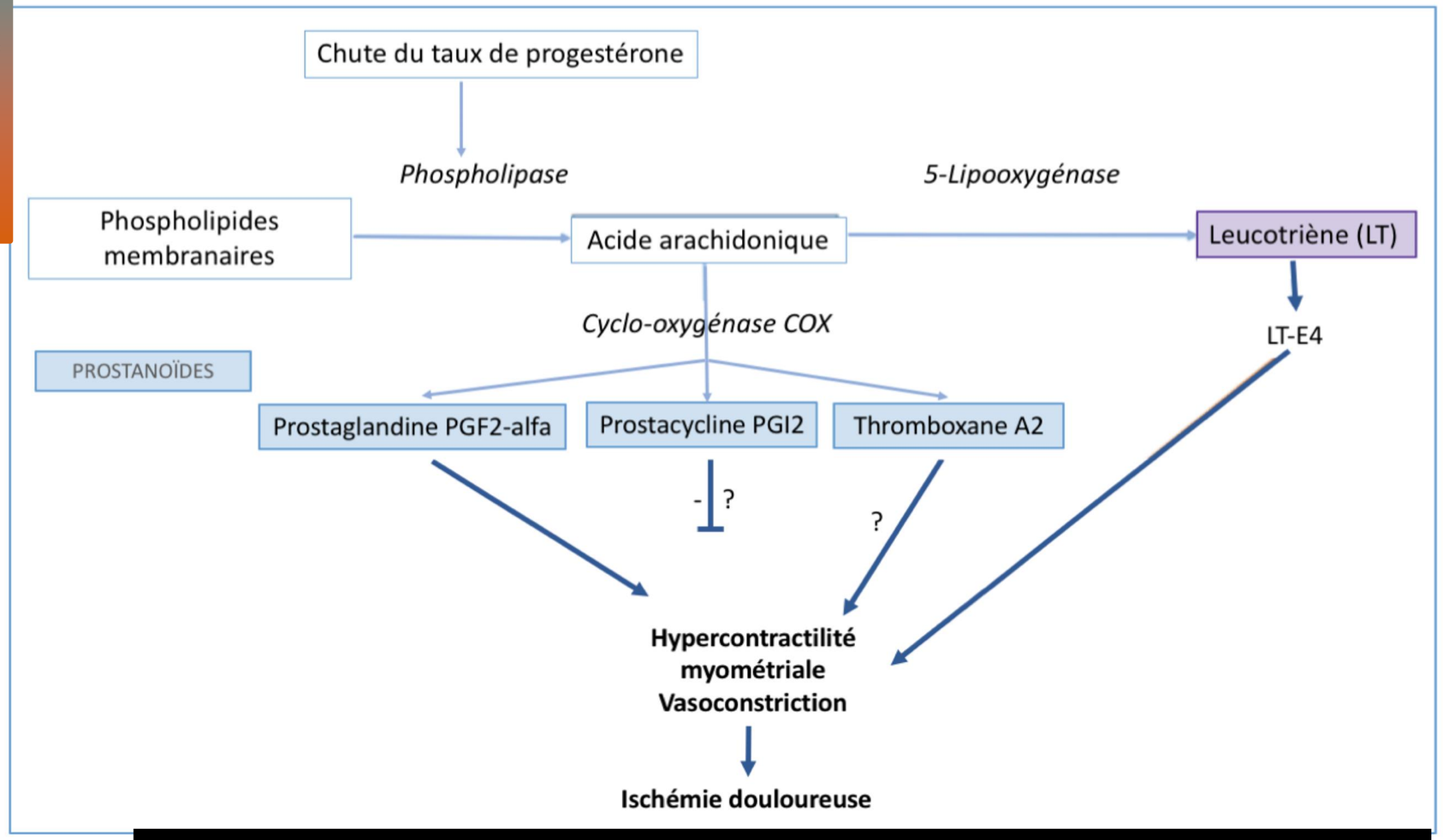
Permettre une diminution des douleurs et une amélioration de la qualité de vie

Eviter le développement de la maladie

Retarder/ éviter des chirurgies

Prise en charge globale

Antalgiques/AINS



Les AINS stoppent la fabrication des prostaglandines

Endométriose
Arsenal thérapeutique comparé

Aménorrhée thérapeutique

	Diénogest	*COP*	*Agonistes GnRH*	*Macro-progestatifs*	*CO micro-progestative au desogestrel*	*SIU LNG 52mg*	*Implant étonogestrel*
Littérature scientifique sur l'intérêt du médicament dans l'endométriose	●	●	●	●	●	●	●
Développement clinique spécifique dans l'endométriose	●	●	●	●	●	●	●
AMM traitement de l'endométriose	●	●	●	● c)	●	●	●
Inclus dans les recommandations HAS/CNGOF	2	1	2 a)	●	2	1	2
Absence d'estrogènes (utilisation possible si risque TEV)	●	●	● b)	●	●	●	●
AMM contraception	●	●	●	●	●	●	●

OUI | NON | OUI ET NON

a) Si add-back thérapie
b) Uniquement si pas d'add-back thérapie
c) Chlormadinone, médrogestone, dydrogestérone OUI / noménestrol, promégestone NON

RPC CNGOF Endométriose 2017
Prise en charge de la douleur - Patiente non opérée

Les contre indications, les effets indésirables potentiels et les traitements antérieurs doivent guider le choix de la molécule (accords professionnels).

- Compte tenu des données d'efficacité et des effets indésirables potentiels :

✓1ère intention :

✓Contraception orale par oestroprogestatifs cycliques (grade A),

✓ COP de 2ème génération en première intention (risque thrombotique)

✓SIU au LNG (Grade A)

✓2ème intention :

✓GnRHa (grade A) ,

✓**Dienogest (Grade B),**

✓Microprogestatifs (Grade C)

~~✓Macroprogestatifs : données insuffisantes pour définir leur place.~~

~~✓Non Recommandés : Danazol et le DMPA (effets indésirables)~~

CNGOF
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

En 1ère intention:

Pilule oestroprogestative en séquentiel ou continue

2 objectifs

Réduction du volume des règles voir

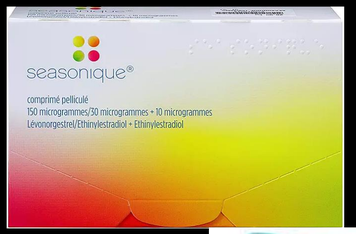
aménorrhée

Tolérance

permettant une observance à long terme

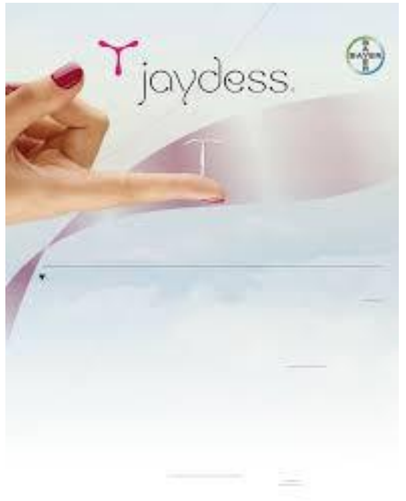
Commencer avec une pilule de 2è génération:
- dans le respect des contre indications

Génération progestatif	Dénomination commune (DC)	Phases	Dosage	Spécialités	Posologie
1ère	Noréthistérone	Triphasique	Noréthistérone 500 puis 750 µg puis 1000 µg, EE 35 µg	Triella	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
2ème	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Minidril – Ludéal - Zikiale	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Leeloo – Lovavulo - Optilova	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Adépal - Pacilia	21 cp (7+14) + 7 j d'arrêt
		Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Trinordiol – Amarance – Daily - Evanecia	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestrel	Monophasique	Norgestrel 500 µg, EE 50 µg	Stédiril	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
3ème	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Mercilon - Désobel 150/20 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/20 Biogaran - / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Varnoline - Désobel 150/30 - Désogestrel Ethinylestradiol 150/30 Biogaran / Zentiva	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Varnoline continu	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Edenelle - Mélodia – Minesse – Optinesse - Sylviane - Gestodène Ethinylestradiol 60/15 Biogaran / Teva / Arrow / Zentiva	24 cp actifs + 4 placebo
			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Harmonet, Méliane - Carlin 75/20 - Efezial 75/20 - Félixita 75/20 - Gestodène Ethinylestradiol 75/20 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Gestodène		Gestodène 75 µg, EE 30 µg	Minulet – Monéva - Carlin 75/30 - Efezial 75/30 - Félixita 75/30 - Gestodène Ethinylestradiol 75/30 Actavis / Arrow / Biogaran / EG / Ranbaxy / Ratiopharm / Sandoz / Teva / Zentiva / Zydus	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Phaéva - Tri-Minulet - Perléane	21 cp (6+5+10) + 7 j d'arrêt
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Cilest - Effiprev	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
		Triphasique	Norgestimate 180 µg puis 215 µg puis 250 µg, EE 35 µg	Tricilest - Triafemi	21 cp (7+7+7) + 7 j d'arrêt
Autres (parfois appelées 4ème génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Jasmine – Convuline - Drospibel 3 mg / 30 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 30 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
			Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Jasminelle – Bélanette - Drospibel 3 mg / 20 µg - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran	21 cp (+ 7 j d'arrêt)
				Jasminelle continu - Drospirenone Ethinylestradiol 3 mg / 20 µg Biogaran continu	21 cp actifs + 7 placebo
				Yaz – Rimendia	24 cp actifs + 4 placebo
	Diénogest	Multiphasique	Diénogest 5 paliers en mg : 0, 2, 3, 0 puis 0 Valérate d'estradiol 5 paliers en mg : 3, 2, 2, 1 puis 0.	Qlaira	26 cp actifs (2+5+17+2) et 2 placebo
	Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2,5 mg, estradiol 1,5 mg	Zoely	24 cp actifs + 4 placebo



En 1ère intention:

DIU Levonorgestrel



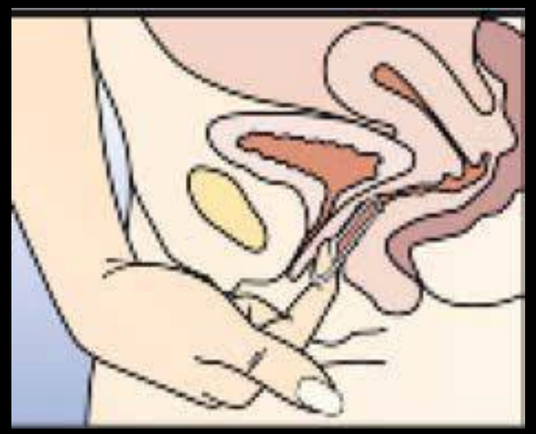
Mais pas de stérilet au cuivre!!

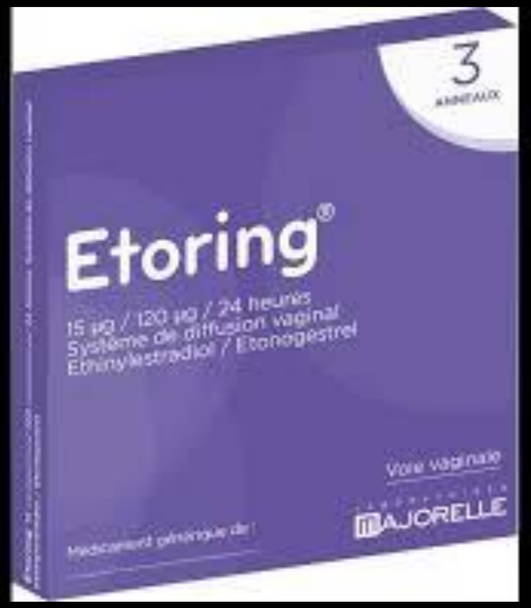
Septembre 2021: stérilet LNG D 52mg Donasert 6ans d'utilisation
Indications: ménorragies et contraception

GEDEON RICHTER

L’anneau vaginal

- 15 microgrammes EE/ 120 microgrammes etonogestrel
- peut être utile en enchainant les anneaux



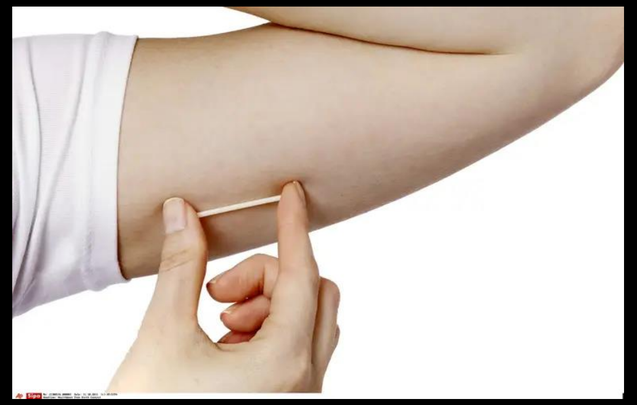


En 2ème intention:

Microprogestatifs

- Desogestrel: Cérazette, optimizette, antigone, clareal…
- aménorrhée +/-
- effet antigonadotrope modeste
- abaissement modéré du taux d’oestrogène
- bonne tolérance

- Implant sous cutané à l’etonogestrel



Macroprogestatifs

- **Prise continue**
  - Anovulation
  - Aménorrhée
  - Rôle symptomatique (douleur)

	Nom de la molécule	Nom commercial	Posologie
Progestatifs ayant l'AMM "endométriose"	Acétate de chlormadinone	Lutéran	10 mg/j, 21 j/28 ou en continu
	Acétate de médroxyprogestérone	Depo-Provera	1 injection IM de 150 mg toutes les 12 semaines
	Médrogestone	Colprone 5 mg	2 à 3 cp 21j/28 ou en continu
	Diénogest	Visanne	2 mg/j, 1 cp/j en continu
Progestatifs utilisés hors AMM	Acétate de cyprotérone	Androcur	1 cp de 50 mg 21 j/28 ou en continu
	Acétate de nomégestrol	Lutenyl	1 cp de 5 mg/j 21 j/28 ou en continu
	Promégestone	Surgestone	1 cp de 0,5 mg/j 21 j/28 ou en continu

Questions/Réponses sur le risque de méningiome sous LuténYl/Lutéran et leurs génériques
MISE À JOUR LE 11/03/2021

En juin 2020 une vaste étude épidémiologique a permis de quantifier pour la première fois le risque de méningiome associé à l'utilisati
une femme qui prend l'un de ces traitements pendant plus de six mois a environ 3,3 fois plus de risque de développer un méningiome p
le risque augmente avec la durée du traitement, la dose utilisée et l'âge de la patiente :

- sous **LuténYl le risque est multiplié par 12,5 à partir de cinq ans de traitement**
- sous **Lutéran, il est multiplié par 7 pour 3,5 ans de traitement**

Recommandations d'utilisation

Chez la femme en âge d'avoir des enfants, **l'utilisation du Lutényl, Lutéran et leurs génériques est à réserver aux situations suivantes, lorsque les alternatives thérapeutiques ont échoué ou sont contre-indiquées :**

- Endométriose*
- Hémorragies fonctionnelles
- Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire
- Mastopathie sévère

*Lutéran & génériques uniquement, Lutényl n'a pas d'indication dans l'endométriose

Ces traitements sont à proscrire dans les situations suivantes :

- Ménopause, cycle artificiel en association avec un œstrogène
- Irrégularités du cycle
- Syndrome prémenstruel (dysménorrhées essentielles)
- Mastodynies non sévères
- Contraception (sans facteur de risque cardiovasculaire associé)

En cas de prescription :

- Vous devez informer votre patiente sur le risque de méningiome
- Le traitement doit être le plus court possible
- Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué chaque année

Recommandations de surveillance par imagerie cérébrale (quel que soit l'âge)

Patientes initiant ou poursuivant un traitement

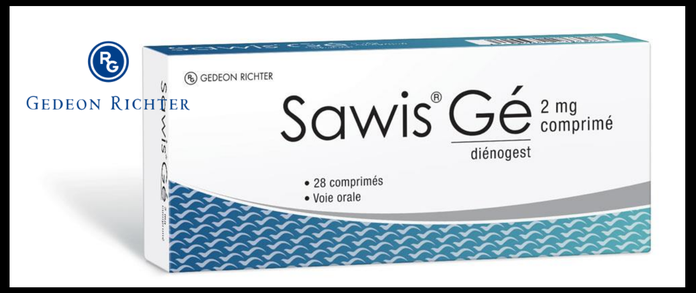
*Antécédent de radiothérapie encéphalique dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2

Patientes ayant arrêté le traitement

- En cas de signes cliniques évocateurs d'un méningiome, une IRM cérébrale devra être réalisée, même à distance du traitement
- En l'absence de signe clinique, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM

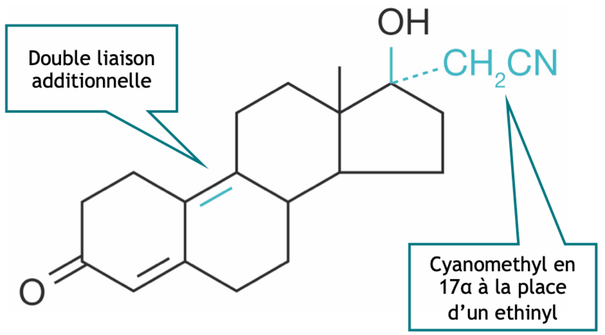
Intérêt du DIENOGEST

- Progestatif ayant l'AMM dans l'endométriose: Visanne, Sawis, Endovela, Dimetrum
- Beaucoup de recul et nombreuses études
- Oestroprogestatifs avec dienogest:Qlaira, Misolfa

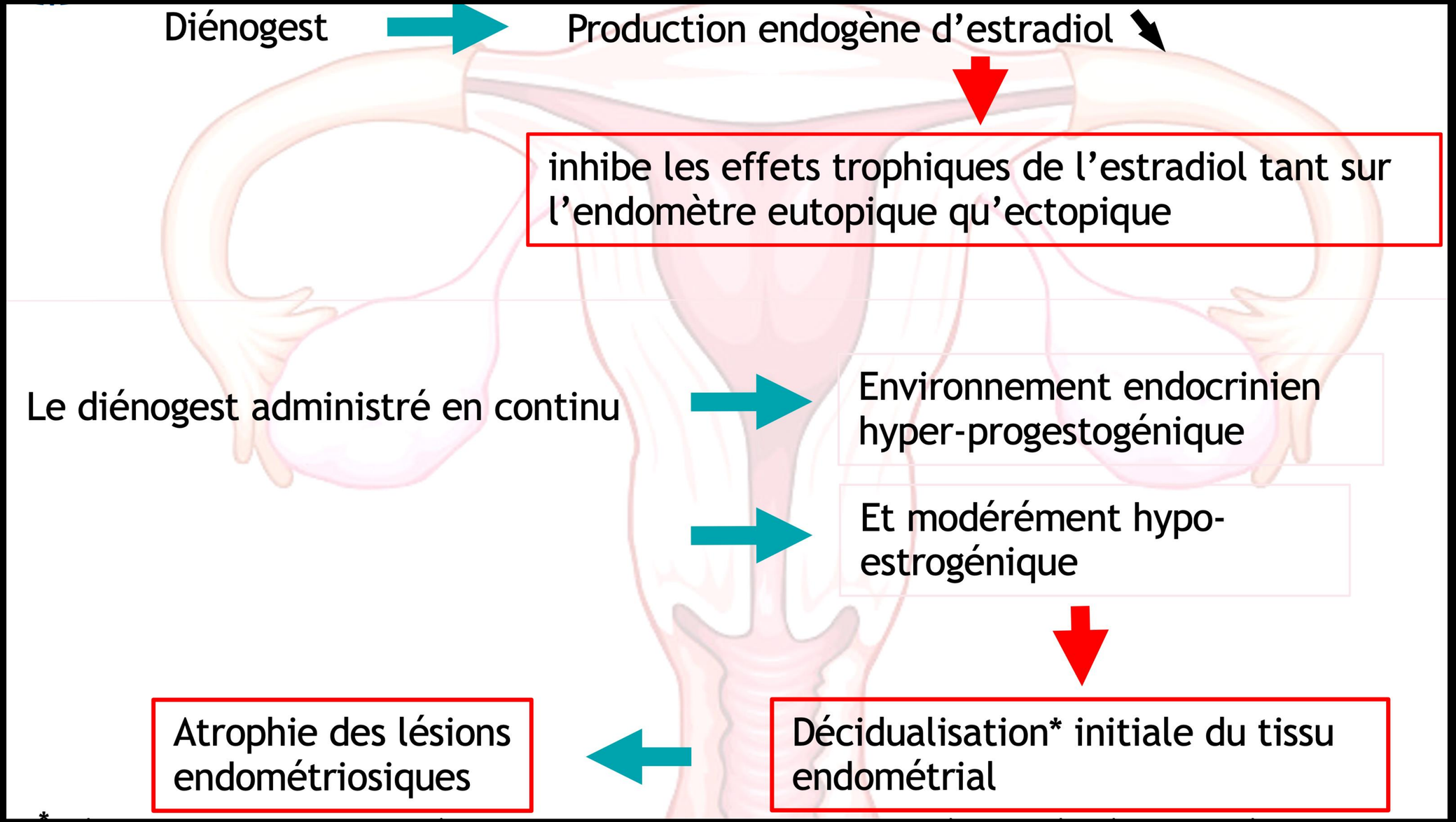


	Diénogest
Littérature scientifique sur l'intérêt du médicament dans l'endométriose	●
Développement clinique spécifique dans l'endométriose	●
AMM traitement de l'endométriose	●
Inclus dans les recommandations HAS/CNGOF	2
Absence d'estrogènes (utilisation possible si risque TEV)	●
AMM contraception	●

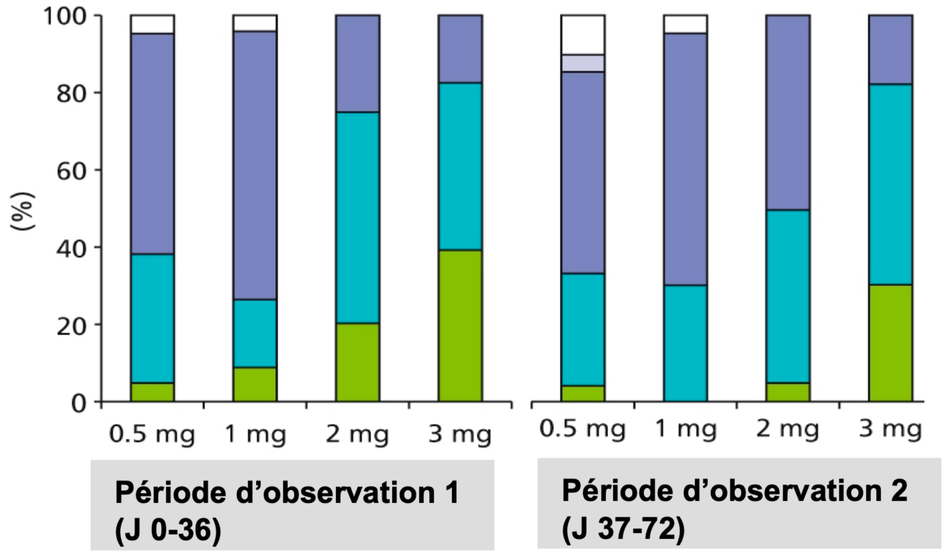
- Structure chimique du diénogest, un progestatif « **hybride** »



- Le diénogest est un dérivé de la 19 nor-testostérone
- Cependant c'est le seul progestatif qui **combine** à la fois les propriétés des 19-nor-progestatifs et celles des dérivés de la progestérone
- Pas d'activité estrogénique, androgénique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde
- Activité antiandrogénique
- Effet local prononcé sur les lésions endométriosiques


Diénogest
Production endogène d'estradiol
inhibe les effets trophiques de l'estradiol tant sur l'endomètre eutopique qu'ectopique
Le diénogest administré en continu
Environnement endocrinien hyper-progestogénique
Et modérément hypo-estrogénique
Décidualisation* initiale du tissu endométrial
Atrophie des lésions endométriosiques

Focus sur l'activité antigonadotrope



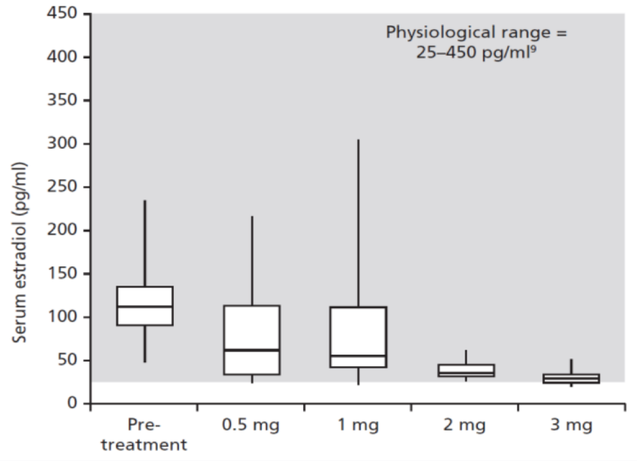
Période d'observation 1 (J 0-36)

Période d'observation 2 (J 37-72)

- Ovulation (score de Hoogland 6)
- Follicule lutéinisé non rompu (score de Hoogland 5)
- Structure folliculaire active (score de Hoogland 4)
- Activité potentielle (score de Hoogland 2)
- Pas d'activité (score de Hoogland 1)

- Aucune ovulation avec 2 et 3 mg de diénogest
- Retour rapide de l'ovulation après arrêt du traitement (pic de LH chez 69% femmes suivies après l'étude)

Figure 3. Box and whisker plot of average serum estradiol levels during pre-treatment (groups combined) and during combined observational treatment periods (individual dose groups)



Klipping C et al, Ovulation-Inhibiting Effects of Dienogest in a Randomized, Dose-Controlled Pharmacodynamic Trial of Healthy Women. The Journal of Clinical Pharmacology, 52(11), 1704-1713.

n 3ème et même en dernière intention.

Analogues LH-RH

- **Hypooestrogénie sévère** par désensibilisation des cellules gonadotropes hypophysaires
- Injection de formes retard pour 3 à 6 mois
  - Deuxième partie de cycle (effet flare up)
- Effets secondaires (durée de 3 à 6 mois)
  - Signes climatériques
  - Perte osseuse persistante de 3 à 4 %
- Intérêt du freinage substitution *(add back therapy)*
  - Doses faibles (25-50 µg/j d'oestradiol +/- progestatifs)
  - Résultats identiques vs agonistes seuls

La « ménopause artificielle »

Et bientôt…

Antagonistes de la LH-RH

Blocage des récepteurs de la GnRH sans stimulation
Blocage dose dépendant de la FSH et LH
Forme orale avec add back therapy
A l'étude
Probable baisse de la DMO
3 formes:
- Elagolix 150mg/ ou 200mg /J en 2 prises
- Relugolix 40mg/j (étude SPIRIT)
- Linzagolix (étude EDELWEISS)

FDA APPROVED

2018

GEDEON RICHTER

Relugolix:
AMM attendue pour 2021, mise sur le marché 2022, indication fibromes
Al Hendy and all, New England J Med 384;è February 18, 2021

Voies de recherche

- traitements antiangiogéniques (dopamine et agonistes comme la cabergoline,quinagolide…)
- agents apoptotiques
- inhibiteurs des inhibiteurs des métalloprotéinases
- agents modulateurs des hormones stéroïdes

Rejoignez le réseau!

ENDO ALSACE