

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Profil de saignement des patientes endométriosiques sous
traitement médical**

Présentée et soutenue publiquement le 07 avril 2022 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Mathilde DELBREUVE**

JURY

Présidente :

Madame la Professeure SOPHIE JONARD-CATTEAU

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Camille GRYSOLE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Hortense BAFFET

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS	1
RESUME	2
1. INTRODUCTION.....	4
2. MATERIEL ET METHODE.....	7
2.1. Design de l'étude :.....	7
2.2. Population :	7
2.3. Traitements médicaux :	8
2.4. Paramètres étudiés :	9
2.5. Analyse statistique :	10
3. RESULTATS.....	12
3.1. Profil de saignement en fonction du groupe de traitement	13
3.2. Motif d'arrêt en fonction du groupe de traitement	14
3.3. Profil de saignement en fonction du stade de l'endométriose ou de la présence d'adénomyose, ajusté sur le groupe de traitement	15
4. DISCUSSION.....	20
5. CONCLUSION	26
6. BIBLIOGRAPHIE	27

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF = Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

COP = Combinaison Oestro-Progestative

DIU = Dispositif Intra Utérin

EPP = Endométriose Pelvienne Profonde

EVA = Echelle Visuelle Analogique

GnRH = Gonadotrophin Releasing Hormone

HAS = Haute Autorité de Santé

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

NICE = National Institute for health and Care Excellence

PMA = Procréation Médicalement Assistée

SOGC = Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

RÉSUMÉ

Introduction :

L'endométriose affecte 10 à 15% des femmes en âge de procréer. Le traitement médical vise à l'obtention d'une aménorrhée. Les traitements disponibles sont les COP, les progestatifs, le Dienogest, les DIU au Levonorgestrel, les agonistes de la GnRH. L'efficacité des traitements médicaux est évaluée par la réduction des douleurs liées à l'endométriose. Aucune étude n'a évalué le profil de saignement des patientes selon le traitement utilisé. L'objectif de notre étude était d'évaluer les profils de saignement sous traitement médical.

Méthode :

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique de mars à octobre 2021 au CHU de Lille. Les patientes incluses avaient une endométriose pelvienne diagnostiquée par IRM ou chirurgie, et nécessitant un traitement médical. Les saignements étaient classifiés en satisfaisants (aménorrhées ou menstruations régulières) ou non satisfaisants (spottings, métrorragies ou ménorragies).

Résultats :

Notre étude a analysé 831 lignes de traitement prescrites chez 370 patientes.

Dans notre étude, quel que soit le traitement médical prescrit pour endométriose, plus de la moitié des patientes présentaient un profil de saignement satisfaisant, et seuls 13.8% des arrêts de traitement l'étaient en raison de saignements insatisfaisants.

Seul le Dienogest apparaissait présenter un profil de saignement plus satisfaisant que les COP ($p=0.012$). Les microprogestatifs étaient les seuls traitements dont l'arrêt en raison de saignements insatisfaisants était plus fréquent par rapport au groupe des

COP ($p=0.017$). Le profil de saignement n'était pas influencé par la présence d'adénomyose ni par le stade de l'endométriose. Le nombre de lignes de traitements prescrit n'était pas différent en cas de présence d'adénomyose, ni selon les stades de l'endométriose.

Conclusion :

Notre étude est la première à s'intéresser au profil de saignement des patientes endométriosiques sous traitement médical.

Le Dienogest avait un meilleur profil de saignement que les COP et le profil de saignement des patientes ne les conduisait pas à l'arrêter plus fréquemment. Sa place dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose pourrait donc évoluer.

De plus, la proportion de patientes en aménorrhée, et satisfaites du traitement par Dienogest pourrait augmenter avec la durée de prescription du traitement, comme le suggèrent plusieurs études.

1. INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique, caractérisée par la présence de tissu endométrial ectopique. Celui-ci peut être retrouvé sur les ovaires (endométriomes), dans le pelvis (endométriose pelvienne profonde) ou même à distance, ainsi que dans des implants superficiels (endométriose superficielle). L'endométriose affecte 10 à 15% des femmes en âge de procréer, et jusqu'à 70% des femmes avec douleurs pelviennes chroniques (1). Chez les patientes consultant pour infertilité, la présence d'endométriose est retrouvée dans 35 à 50% des cas (2).

Le traitement médical de l'endométriose repose sur l'obtention d'une aménorrhée thérapeutique, qui permet de supprimer les dysménorrhées. Pour cela, plusieurs options s'offrent au clinicien.

Les pilules oestro-progestatives (COP) sont historiquement le premier traitement médical de l'endométriose (3). L'administration d'une COP chez les patientes endométriosiques, qu'elle soit continue ou discontinue, permet une diminution des douleurs par rapport au placebo (3). La prise en continu permet l'obtention d'une aménorrhée et a montré une diminution des dysménorrhées après prise en charge chirurgicale (3).

Les progestatifs (micro ou macro) ont prouvé leur efficacité, et entraînent une réduction de l'EVA lorsqu'ils sont prescrits après une chirurgie d'endométriose (4). Leurs effets sur l'épaisseur endométriale, et donc sur le profil de saignements, sont variables selon le type de progestatif, la dose administrée et la durée d'administration (5).

Le Dienogest, progestatif dérivé de la 19_nortestostérone, possède une forte affinité pour les récepteurs à la progestérone. Il engendre une suppression oestrogénique

faible et ses effets minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et androgéniques sont peu importants (6). Il a été autorisé en Europe à partir de 2010, après avoir prouvé son efficacité dans les dysménorrhées, les douleurs prémenstruelles, les dyspareunies. Il diminue la taille des endométriomes (7).

Le Dispositif Intra Utérin au Lévonorgestrel (Mirena®) est recommandé en première intention par les Recommandations pour la Pratique Clinique « endométriose » éditées par la HAS en 2018, hors prise en charge chirurgicale (8). Le DIU Mirena® a montré une diminution significative des douleurs après chirurgie d'endométriose (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non cycliques) par rapport à l'expectative (3).

Les agonistes de la GnRH, administrés par voie intra musculaire ou sous cutanée tous les mois ou tous les 3 mois, provoquent une forte suppression oestrogénique, et donc le plus souvent une aménorrhée. Leurs effets secondaires importants, principalement la déminéralisation osseuse ainsi que la carence oestrogénique (et ses conséquences telles que bouffées vaso-motrices, arthralgies, troubles de l'humeur) nécessitent souvent l'administration concomitante d'une add-back therapy (3).

De nombreuses études ont évalué l'efficacité des traitements médicaux de l'endométriose sur la diminution des douleurs (9–11). Cependant, aucune étude à ce jour, n'a évalué le profil de saignement des patientes en fonction du type de traitement utilisé. Dans une étude menée chez 121 femmes atteintes d'endométriose récidivante après chirurgie, Lee JH *et al.* a montré que 42% des patientes traitées par Dienogest 2mg / jour rapportaient des effets indésirables, dont le plus fréquent était le saignement irrégulier. Il ne s'agissait cependant pas du critère de jugement principal de l'étude (6).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le profil de saignement des patientes endométriosiques sous traitement médical, et de comparer les profils de saignement selon les traitements. Nous avons également cherché à déterminer si le profil de saignement était un motif d'arrêt du traitement, si le stade de l'endométriose ou la présence d'adénomyose avait un impact sur le profil de saignement, et s'il y avait une relation entre le stade de l'endométriose ou la présence d'adénomyose et le nombre de lignes de traitement reçues par les patientes.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1. Design de l'étude :

Cette étude de cohorte rétrospective, réalisée au CHU de Lille, (à l'hôpital Jeanne de Flandre) a inclus des patientes atteintes d'endométriose pelvienne nécessitant une prise en charge médicale. L'échantillon a été réalisé entre mars et octobre 2021 à partir des logiciels Sillage et Doctolib, utilisés pour la prise de rendez-vous. La liste des patientes dont le motif de consultation dans le service de gynécologie était nommé « endométriose » a ainsi pu être établie. Les données ont été recueillies de manière rétrospective, par lecture des dossiers médicaux des patientes stockés aux Archives de l'hôpital Jeanne de Flandre. Une fois les dossiers des patientes mis à disposition par le service de gestion des archives de l'hôpital Jeanne de Flandre, les données étaient collectées par lecture des éléments : comptes-rendus de consultations, d'IRM, comptes-rendus opératoires. Les données personnelles des patientes incluses dans l'étude étaient alors anonymisées et collectées dans un fichier sécurisé

2.2. Population :

Les patientes incluses dans l'étude avaient entre 14 et 47 ans. Toutes les patientes étaient atteintes d'endométriose pelvienne et bénéficiaient d'un traitement médical. Le diagnostic d'endométriose devait être confirmé par IRM pelvienne, et/ou lors d'une coelioscopie à visée diagnostique ou thérapeutique. L'absence de traitement médical (en raison du choix des patientes, de leur absence de symptôme ou de leur désir de grossesse), ainsi que le traitement expérimental (sans diagnostic établi par chirurgie ou IRM), constituaient un critère de non-inclusion. La présence

d'adénomyose seule, sans que celle-ci soit associée à l'endométriose était également un critère de non-inclusion. Le critère d'exclusion de l'étude était l'hystérectomie totale.

2.3. Traitements médicaux :

Les traitements ont été classés en 5 groupes. Le groupe 1 comprenait les COP de deuxième génération ou plus, prises de manière continue ou discontinue (21 jours sur 28), incluant également l'association Lévonorgestrel / Ethinylestradiol 150 µg / 30 µg + 10 µg (Seasonique ®) et l'association Dienogest / Valérate d'estradiol (Qlaira ®, avec administration uniquement des comprimés 3 à 24 de la plaquette). Le groupe 2 comprenait les macroprogestatifs : acétate de chlormadinone (Luteran ® 5 ou 10 mg, administré en continu ou 20 à 21 jours par mois), acétate de nomégestrol (Lutenyl ®, 3.75 ou 5 mg en continu), médrogestone (Colprone ®, 5 ou 10 mg par jour, en continu ou du 5ème au 25ème jour du cycle), promégestone (Surgestone ® 0.5 mg par jour, en continu). Le groupe 3 incluait l'ensemble des microprogestatifs (Desogestrel 75 mg par jour) et l'implant sous cutané à l'Etonogestrel (Nexplanon ®). Le groupe 4 comprenait le Dienogest et le groupe 5 incluait les DIU au Levonorgestrel : Mirena ®, Kyleena ®, Jaydess ®.

Les patientes sous analogues de la GnRH ont été exclues des analyses statistiques car toutes en aménorrhée.

2.4. Paramètres étudiés :

-L'âge au premier traitement était l'âge auquel un traitement médical de l'endométriose était instauré. En cas de traitement instauré avant le diagnostic, il n'était pas retenu pour l'étude, et l'on prenait alors en compte l'âge au diagnostic comme âge au premier traitement.

-Le stade de l'endométriose a été défini comme étant la présence d'endométriose pelvienne profonde, d'endométriomes ou des deux associés. Les patientes atteintes d'endométriose superficielle n'ont pas été retenues pour l'étude car elles étaient en faible nombre. La stadification de l'American Fertility Society (12) n'a pas été retenue car toutes les patientes n'avaient pas été opérées, et cette stadification n'était pas retrouvée dans la majorité des dossiers.

-L'adénomyose était diagnostiquée grâce à l'échographie, l'IRM pelvienne, ou l'hystérocopie (13).

-Le profil de saignement était défini comme la présence d'une aménorrhée, de spotting, de métrorragies, de ménorragies, de menstruations. En cas de changement de profil au cours du même traitement, le profil retenu était celui qui prédominait en durée (par exemple en cas d'aménorrhée pendant 6 mois puis de spotting pendant 1 an, le profil retenu était celui de spotting). Pour faciliter l'analyse statistique, les profils ont été classés en deux groupes : saignements satisfaisants (aménorrhée ou présence de menstruations une fois par mois) et saignements non satisfaisants (spotting, métrorragies ou ménorragies). L'aménorrhée était définie comme l'absence totale de saignement d'origine vaginale pendant une durée minimale de 90 jours. Les spotting étaient définis comme la présence de saignements vaginaux de faible abondance, moins abondants que les règles et survenant en dehors de celles-ci. Les métrorragies étaient des saignements vaginaux survenant en dehors des règles et plus abondants

que les spottings. Les ménorragies étaient des saignements d'origine vaginale anormaux de par leur durée et/ou leur abondance.

-La durée de traitement était le nombre de mois entre l'instauration du traitement étudié et son arrêt quel qu'en soit le motif. Dans le cas où le traitement était poursuivi à la date de l'étude du dossier, la durée retenue était celle entre l'instauration du traitement et la date d'étude du dossier.

-Le motif d'arrêt du traitement était la raison pour laquelle le traitement étudié a été arrêté. Les motifs d'arrêt étudiés dans cette étude étaient les saignements non satisfaisants, l'inefficacité du traitement, le désir de grossesse ou un motif autre (effets indésirables, apparition d'une contre-indication au traitement, arrêt de commercialisation, coût du traitement proposé). Les effets indésirables les plus fréquemment cités étaient les céphalées, les vomissements, les troubles de l'humeur, les troubles de la libido, la prise de poids.

-Les lignes de traitement étaient classées par ordre chronologique. La première ligne était alors le premier traitement instauré.

2.5. Analyse statistique :

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ème et 75ème percentiles) selon la normalité de la distribution, testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

L'impact du traitement et du motif d'arrêt du traitement sur le profil de saignement des patientes ont été mesurés à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (distribution

binomiale, fonction de lien logit) avec le groupe de traitement et le groupe de traitement × la ligne de traitement comme effet fixe et l'effet patiente comme effet aléatoire. Comme le terme d'interaction groupe de traitement × la ligne de traitement n'était pas significatif, le modèle a été relancé en enlevant celui-ci.

L'impact du stade de l'endométriose et de la présence d'adénomyose sur le profil de saignement des patientes ont été évalués à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale, fonction de lien logit), sans tenir compte de l'ordre dans lequel les traitements ont été administrés et en ajustant sur le groupe de traitement avec l'effet patiente comme effet aléatoire.

L'impact du stade de l'endométriose et la présence d'adénomyose sur le nombre de traitements, différents ou non, ont été déterminés à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (distribution de poisson, fonction de lien log), ajusté sur la durée cumulée des traitements par patiente, incluant les patientes comme effet aléatoire.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

3. RÉSULTATS

510 patientes ont été retenues comme ayant consulté à l'hôpital Jeanne de Flandre pour le motif « endométriose ». 108 dossiers n'ont pas été retenus pour l'étude pour les raisons suivantes : les patientes avaient consulté dans le cadre d'un parcours de PMA, l'endométriose n'était confirmée ni en IRM, ni par chirurgie, ou les patientes ne désiraient pas bénéficier de traitement. 32 patientes ont été exclues en raison d'un antécédent d'hystérectomie. Au total, 370 patientes ont été incluses dans l'étude. Chaque patiente a reçu entre 1 et 7 lignes de traitement. 117 lignes n'ont pas été analysées car le traitement était un analogue de la GnRH. Au total, 831 lignes de traitements ont été analysées. La médiane du nombre de traitements reçus était 2 (**Figure 1**).

Le **tableau 1** présente les caractéristiques de la population étudiée. L'âge au premier traitement était en moyenne de 28.1 ans. Concernant le stade de l'endométriose, 52.9% des traitements étaient prescrits pour une endométriose pelvienne profonde, 13.4% pour des endométriomes et 33.8% pour l'association des deux. L'adénomyose était associée à l'endométriose dans 27.8% des cas.

La **figure 2** représente la répartition des différents traitements et des groupes de traitements. Les deux traitements les plus prescrits étaient les COP (39%) et les macroprogestatifs (34%). 8% des patientes bénéficiaient d'un traitement par Dienogest.

Parmi les 831 lignes de traitements analysées, les saignements étaient satisfaisants dans 57.2% des cas (avec 53% des patientes en aménorrhée et 4.2% des patientes avec des menstruations régulières). 42.8% des patientes présentaient

des saignements insatisfaisants, dont 15.5% de spotting, 26.2% de métrorragies, et 1.1% de ménorragies (**Figure 3**).

Le motif d'arrêt de traitement était un saignement insatisfaisant dans 13.8% des cas, une inefficacité dans 17.1% des cas, un désir de grossesse dans 7.7% des cas et un motif autre dans 38.5% des cas (effet indésirable, coût du traitement, indisponibilité ou retrait du marché du traitement, apparition d'une contre-indication). Le traitement était poursuivi à la date du recueil dans 22.9% des cas.

La médiane de la durée de traitement était de 10 mois (Intervalle Interquartile : 4.5-24).

3.1. Profil de saignement en fonction du groupe de traitement

Le **tableau 2** reprend l'impact des différents groupes de traitement sur le profil de saignement. Pour l'analyse statistique, nous avons considéré le groupe 1 (COP) comme groupe de référence. En effet, il comporte les traitements recommandés en première intention par les sociétés savantes dont le CNGOF (14) , et c'est le groupe qui contient le plus grand effectif dans notre étude.

L'ordre dans lequel étaient administrés les traitements n'impactait pas le profil de saignement ($p=0.89$). Donc, sans tenir compte de l'ordre des traitements, le groupe 4 (Dienogest), avait un impact significatif sur le profil de saignement comparé au groupe 1 ($p=0.012$). En effet, les patientes traitées par Dienogest présentaient 78.38% de saignements satisfaisants contre 21.62% de saignements non satisfaisants.

Pour les groupes de traitements 2 et 3, on observait une tendance à un impact du traitement sur le profil de saignement comparé au groupe 1 mais cela n'était pas

significatif. Dans le groupe 2 (macroprogestatifs), 64.21% des patientes présentaient un saignement satisfaisant alors que 35.79% avaient des spotting, des métrorragies ou des ménorragies ($p=0.064$). Dans le groupe 3 (microprogestatifs), 59.38% des patientes avaient des saignements non satisfaisants ($p=0.067$).

3.2. Motif d'arrêt en fonction du groupe de traitement

Dans un premier temps, nous avons comparé l'arrêt dû aux saignements insatisfaisants, par rapport à l'arrêt dû à l'inefficacité ou à un autre motif (dont le désir de grossesse). L'ordre d'administration des traitements n'avait pas d'impact sur ce point ($p=0.71$). Le **tableau 3** résume les motifs d'arrêt en fonction du groupe de traitement.

On observe que seul le groupe 3 (celui des microprogestatifs) montrait une différence statistiquement significative. Dans ce groupe, 34.21% des patientes arrêtaient leur traitement en raison de saignements insatisfaisants. C'est plus que dans le groupe 1 (groupe de référence) dans lequel seules 19.91% des patientes cessaient leur traitement en raison de leur profil de saignement.

Les autres groupes ne montraient pas de différence significative par rapport au groupe de référence.

3.3. Profil de saignement en fonction du stade de l'endométriose ou de la présence d'adénomyose, ajusté sur le groupe de traitement

Le stade de l'endométriose n'avait au global pas d'impact sur le profil de saignement ($p=0.25$).

Parmi les patientes ayant une EPP, 43,02% présentaient des saignements non satisfaisants contre 56.98% des saignements satisfaisants. Dans le groupe endométriomés, on retrouvait 46.27% de saignements satisfaisants et 53.73% de non satisfaisants. Enfin, dans le groupe associant EPP et endométriomés, les résultats retrouvaient 62.64% de saignements satisfaisants et 37.36% de spottings, métrorragies ou ménorragies.

L'adénomyose n'avait pas d'impact sur le profil de saignement ($p= 0.76$).

Chez les patientes présentant une adénomyose, 55.28% avaient des saignements satisfaisants alors que 44.72% avaient des saignements non satisfaisants.

Chez les patientes indemnes d'adénomyose, le profil de saignement était satisfaisant dans 57.66% des cas, contre 42.34% de spottings, métrorragies ou ménorragies.

De plus, le stade de l'endométriose ou la présence d'adénomyose n'avaient pas d'impact significatif sur le nombre de traitements délivré aux patientes (respectivement $p=0.65$, et $p=0.31$).

Figure 1: Flow Chart

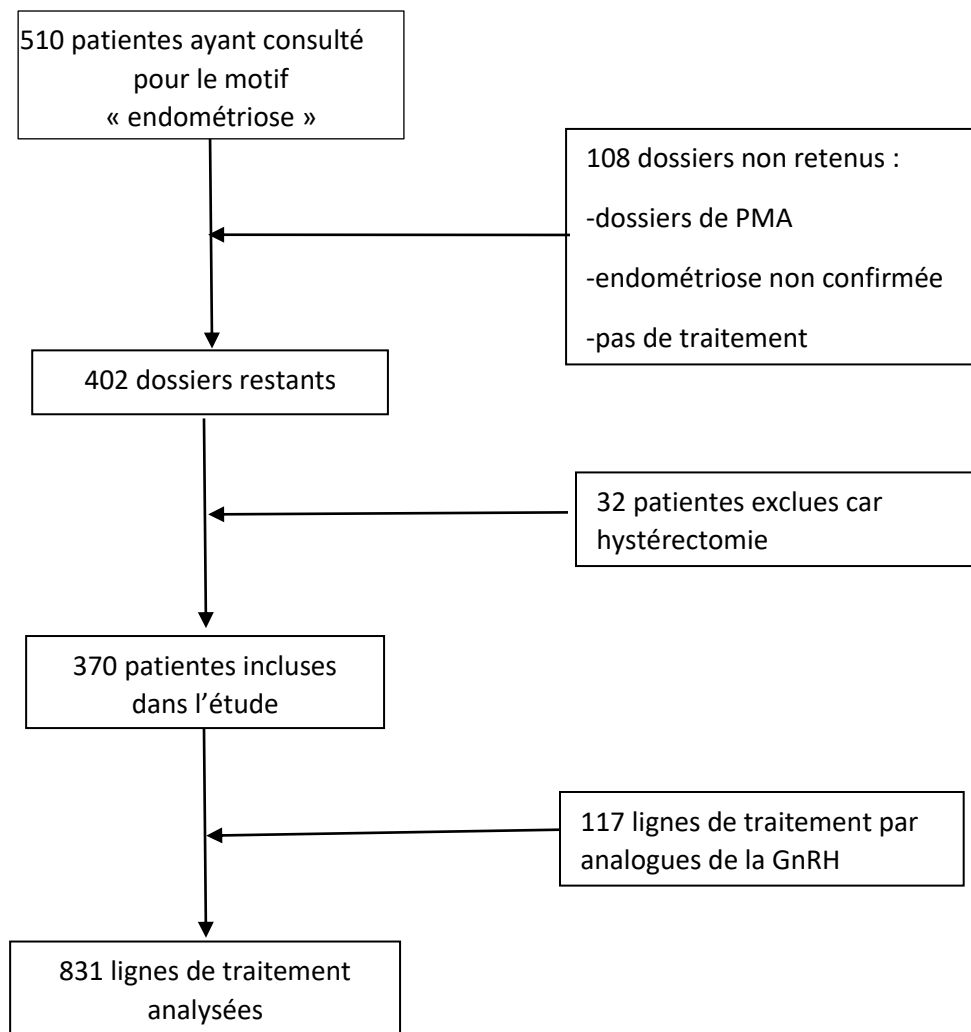


Tableau 1: Caractéristiques de la population étudiée (N=370 patientes)

Age *		28.1, +/- 6.6
Stade **	EPP	194 (52.9%)
	Endométrioses	49 (13.4%)
	Association EPP et Endométrioses	124 (33.8%)
Présence d'adénomyose **		103 (27.8%)
Antécédent de chirurgie **		197 (53.2%)
IRM **		342 (92.4%)

*Données exprimées en moyenne (+/- écart-type)

**Données exprimées en effectif (pourcentage)

Figure 2: répartition des traitements médicaux de l'endométriose et des groupes de traitements

Groupe	Composition du groupe	Effectifs N (%)
Groupe 1: COP	COP continue	217 (26,1%)
	COP discontinue	12 (1,4%)
	Seasonique ®	11 (1,3%)
	Qlaira ®	89 (10,7%)
Groupe 2: macroprogestatifs	Acétate de Chlormadinone (Luteran®)	177 (21,3%)
	Acétate de Nomégestrol (Lutenyl ®)	75 (9%)
	Promégestone (Surgestone ®)	21 (2,5%)
	Médrogestone (Colprone ®)	6 (0,7%)
	Autres	2 (0,2%)
Groupe 3: microprogestatifs	Desogestrel	97 (11,7%)
	Nexplanon ®	1 (0,1%)
Groupe 4	Dienogest	68 (8,2%)
Groupe 5: DIU au Levonorgestrel	Mirena ®	43 (5,2%)
	Kyleena ®	10 (1,2%)
	Jaydess ®	2 (0,2%)

Données exprimées en effectif (pourcentage)

Répartition des groupes de traitements

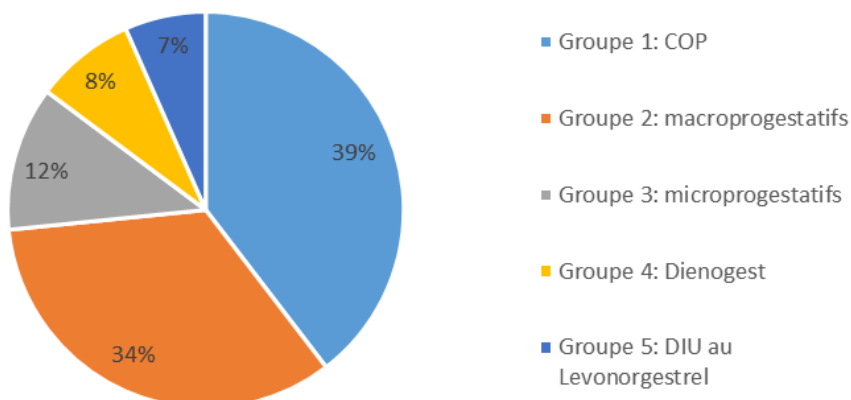


Figure 3: profils de saignements sous traitement médical de l'endométriose

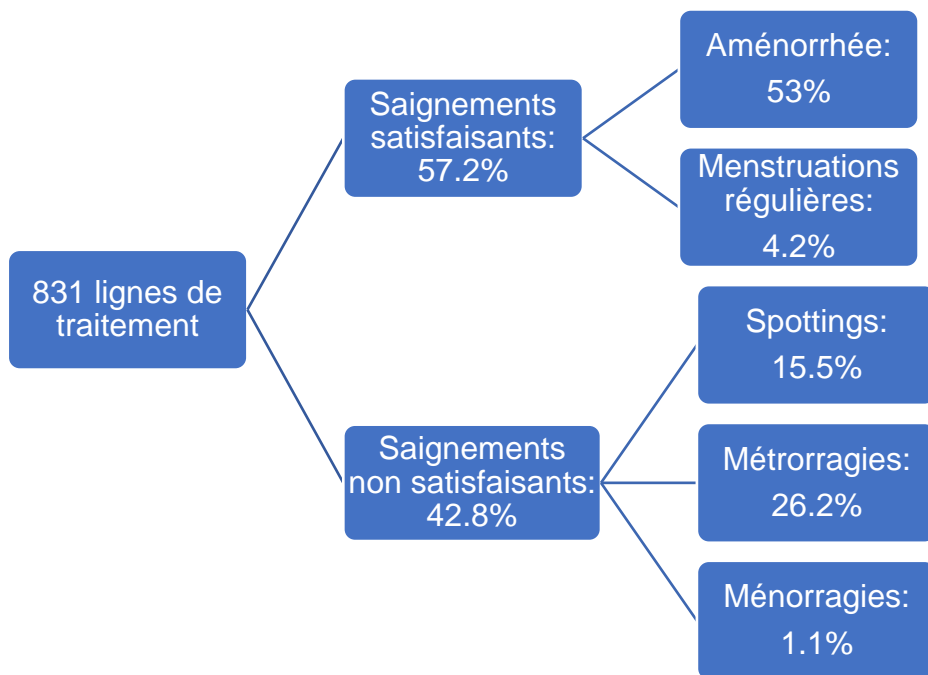


Tableau 2: profil de saignements en fonction du groupe de traitement

Groupe de Traitement	Effectif du groupe	Saignements satisfaisant N (%)	Saignements non satisfaisant N (%)	p
1 : COP	195	107 (54.87)	88 (45.13)	-
2 : macroprogestatifs	190	122 (64.21)	68 (35.79)	0.064
3 : microprogestatifs	64	26 (40.63)	38 (59.38)	0.067
4 : Dienogest	37	29 (78.38)	8 (21.62)	0.012
5 : DIU au Levonorgestrel	37	15 (40.54)	22 (59.46)	0.13

Tableau 3: motif d'arrêt selon les groupes de traitement

Groupe de traitement	Arrêt pour saignements insatisfaisants N(%)	Arrêt pour inefficacité ou autre motif N (%)	P
1 : COP	43 (19.91)	173 (80.09)	-
2 : macroprogestatifs	33 (16.26)	170 (83.74)	0.36
3 : microprogestatifs	26 (34.21)	50 (65.79)	0.017
4 : Dienogest	4 (10)	36 (90)	0.13
5 : DIU au Levonorgestrel	9 (21.43)	33 (78.57)	0.77

4. DISCUSSION

Dans notre étude, quel que soit le traitement médical prescrit pour endométriose, plus de la moitié des patientes présentaient un profil de saignement satisfaisant, et seuls 13.8% des arrêts de traitement l'étaient en raison de saignements insatisfaisants.

Seul le Dienogest apparaissait présenter un profil de saignement plus satisfaisant que les COP. Les microprogestatifs étaient les seuls traitements dont l'arrêt en raison de saignements insatisfaisants était plus fréquent par rapport au groupe des COP. Le profil de saignement n'était pas influencé par la présence d'adénomyose ni par le stade de l'endométriose. Le nombre de lignes de traitements prescrit n'était pas différent en cas de présence d'adénomyose, ni selon les stades de l'endométriose.

Dans notre étude, 21.62% des patientes traitées par Dienogest rapportaient des saignements insatisfaisants. Dans la littérature, les données sont fluctuantes.

Dans une étude de cohorte prospective menée en Corée, l'équipe de Cho *et al.* rapportait une aménorrhée thérapeutique chez 29.63% des patientes à 3 mois de traitement, avec une progression croissante jusqu'à 53.20% des patientes à plus de 12 mois de traitement (15). L'effet indésirable principalement rapporté était le saignement utérin anormal, retrouvé chez seulement 4.14% des patientes (soit 129/3113) traitées par Dienogest (Visanne®) 2 mg par jour.

A l'inverse, une autre étude retrouvait un pourcentage important de saignements irréguliers (31.5%) chez les patientes traitées par Dienogest 2mg par jour. Cela conduisait à l'arrêt du traitement chez une patiente sur 89 (16).

La majorité des études rapporte une diminution de la proportion de patientes présentant des saignements insatisfaisants lorsque la durée du traitement augmente (6,11,17). Il n'est pas possible de confirmer cela avec notre étude car nous n'avons pas suivi les patientes mais étudié leur profil de saignement au moment du recueil uniquement.

Notre étude montrait donc que le profil de saignement était plus satisfaisant sous Dienogest que sous COP, et que seules 15% des patientes cessaient de prendre Dienogest en raison de son inefficacité, ce qui est en faveur d'une bonne satisfaction des patientes.

Par ailleurs, le Dienogest est un traitement qui était peu prescrit en France avant son remboursement à 65 % par l'Assurance Maladie (en 2020), notamment en raison de son coût élevé pour les patientes. Peu de patientes dans notre étude avaient ainsi pu en bénéficier, et nous avons peu de recul sur l'évolution de leur profil de saignement sous traitement. Il est probable que plus la durée sous traitement augmente, plus la proportion de patientes en aménorrhée et satisfaites de ce traitement est importante.

L'efficacité du Dienogest sur les douleurs liées à l'endométriose a été montrée par plusieurs études (18–20). Ces études basent leurs conclusions sur une diminution de l'EVA et une amélioration de la qualité de vie des patientes.

Or, dans les recommandations du CNGOF émises en 2018 (14), le Dienogest est un traitement recommandé uniquement en deuxième intention (après échec ou en cas de contre-indication des COP ou du Mirena ®). Il serait intéressant de ré-évaluer la place du Dienogest dans le schéma thérapeutique de l'endométriose. En effet, ce traitement présente peu de contre-indications et nous venons de montrer sa bonne tolérance.

Cependant, les études ne comparent pas le Dienogest aux COP ni au Mirena ® qui sont recommandés en première intention.

Dans ses recommandations de 2017, le NICE (21) préconise l'utilisation en première intention de COP ou d'un progestatif. Mais, les études citées ne comparent pas le Dienogest aux autres traitements.

Les recommandations Canadiennes sont un peu différentes de celles de la HAS. Les COP et les progestatifs (dont le Dienogest), y sont recommandés comme un traitement de première intention. (22).

Concernant le motif d'arrêt de traitement, nous avons montré que les traitements par microprogestatifs étaient plus fréquemment arrêtés pour saignements insatisfaisants par rapport aux COP. Ces traitements sont recommandés en seconde intention par la HAS (14) et le SOGC (22) et en première intention par le NICE (21). La HAS reconnaît que le niveau de preuve de leur efficacité est moyen (2 ou 3) (8). Peu d'études se sont intéressées à l'efficacité des progestatifs par rapport aux COP. L'étude de Leone Roberti Maggiore *et al.* a comparé le Desogestrel avec l'anneau contraceptif Nuvaring® (Ethinylestradiol 15µg /24h + Etonogestrel 120µg / 24h) utilisé 3 semaines sur 4 (23). La population étudiée était une cohorte de femmes atteintes d'endométriose avec atteinte de la cloison recto-vaginale. Après 12 mois de traitement, les douleurs pelviennes chroniques, les dyspareunies et les dyschésies étaient significativement moins importantes dans le groupe Desogestrel par rapport au groupe anneau vaginal. Cependant, l'anneau vaginal est un traitement peu prescrit dans l'endométriose, et l'effectif de cette étude était faible, ce qui diminue sa puissance statistique.

Il semble préférable, compte-tenu de ce taux de continuation du traitement par microprogestatifs défavorable, de leur préférer les autres traitements étudiés dans cette étude.

Dans notre étude, la présence d'adénomyose associée à l'endométriose n'avait pas d'impact sur le profil de saignement et n'était pas associée à un nombre plus élevé de lignes de traitements. 27.8% des patientes étudiées présentaient une adénomyose associée à l'endométriose, cette prévalence semblait concordante avec la littérature. L'étude de Dinato *et al*/retrouvait la présence d'adénomyose chez 21.8% des patientes bénéficiant d'une chirurgie d'endométriose (24).

Plusieurs études ont montré que le Dienogest était également un traitement intéressant pour l'adénomyose. Dans l'étude prospective de Hassanin *et al.*, 97 patientes présentant une adénomyose (sans que celle-ci ne soit associée à de l'endométriose) ont été randomisées en deux groupes. Le premier groupe comprenait 48 patientes traitées par Dienogest 2 mg/jour pendant 6 mois. Le deuxième groupe était composé de 49 patientes traitées par COP 21 jours/28, avec des COP dosées à 30 µg d'Ethinylestradiol, pendant 6 mois. Le profil de saignement des patientes était amélioré dans les 2 groupes, mais meilleur dans le groupe Dienogest ($p < 0.001$). Cependant, lorsque les patientes présentaient des spotting, ils étaient présents plus de jours par mois dans le groupe Dienogest (25).

Notre étude n'a pas démontré que le Dienogest était un traitement plus efficace que les COP. En effet, la proportion de patientes ayant arrêté le traitement pour inefficacité n'était pas statistiquement différente entre le groupe Dienogest et le groupe COP. Cela peut s'expliquer par le fait que peu de patientes avaient bénéficié du Dienogest dans notre étude (il représentait 68 lignes de traitement, contre 329 pour les COP). On peut

supposer que, la proportion de patientes traitées par Dienogest augmentant, ces résultats seraient amenés à évoluer.

A ce jour, peu d'études se sont intéressées au profil de saignement des patientes endométriosiques sous traitement médical. La plupart des études s'intéresse en effet à l'amélioration des douleurs et de la qualité de vie offertes par les différents traitements. Ainsi, dans l'étude de cohorte prospective de Harada *et al.*, 100 patientes ont été randomisées en deux groupes : 51 patientes ont reçu une COP (ethynilestradiol 35µg/norethisterone 1mg, administration 21 jours/28) et 49 ont reçu un placebo. La réduction du score de douleur était significativement plus importante dans le groupe COP par rapport au groupe placebo ($p < 0.0001$) (9). Dans une autre étude de cohorte prospective, l'équipe de Fedele *et al.* a proposé à 11 patientes avec endométriose de la cloison recto-vaginale un Mirena ®. Après 3 mois de traitement, les dysménorrhées modérées ou sévères avaient cessé chez l'ensemble des patientes (10). Enfin, l'équipe de Petraglia *et al.* s'est intéressée au Dienogest. 152 patientes ont reçu Dienogest 2mg/jour. L'EVA des patientes était diminuée par le traitement (11).

Notre étude permet donc une première approche dans l'évaluation de la tolérance des différents traitements médicaux. La principale force de notre étude vient du nombre élevé de patientes incluses, ainsi que du nombre élevé de lignes de traitements étudiées, ajoutant une forte valeur à nos résultats et une grande puissance statistique.

Cependant, notre étude présente quelques limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, impliquant des biais d'information et de confusion. Il résulte également de ce type d'étude un nombre important de données manquantes,

responsable d'un biais de représentativité, réduisant la puissance statistique de l'étude. Pour améliorer ce point, il serait nécessaire d'effectuer une étude prospective.

Notre étude est monocentrique, ce qui peut conduire à un biais de sélection. Cela amène à être prudent sur l'extrapolation des résultats.

5. CONCLUSION

Notre étude est la première à s'intéresser au profil de saignement des patientes endométriosiques sous traitement médical.

Les résultats suggèrent que la place du Dienogest dans la stratégie thérapeutique pourrait évoluer. En effet, dans notre étude, ce traitement avait un meilleur profil de saignement que les COP et le profil de saignement des patientes ne les conduisait pas à l'arrêter plus fréquemment.

Il serait intéressant de poursuivre le recueil afin de s'assurer que la proportion de patientes en aménorrhée, et satisfaites du traitement par Dienogest augmente avec la durée de prescription du traitement, comme le suggèrent plusieurs études.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* mars 2017;6(1):34-41.
2. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility.* sept 2012;98(3):511-9.
3. Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: Where are We and Where are We Going? *Reproduction.* sept 2016;152(3):R63-78.
4. Tanmahasamut P, Saejong R, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Sanga-Areekul N. Postoperative desogestrel for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology.* juill 2017;33(7):534-9.
5. Laban M, Abd Alhamid M, Ibrahim EA, Elyan A, Ibrahim A. Endometrial histopathology, ovarian changes and bleeding patterns among users of long-acting progestin-only contraceptives in Egypt. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care.* déc 2012;17(6):451-7.
6. Lee JH, Song JY, Yi KW, Lee SR, Lee D-Y, Shin J-H, et al. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci.* 1 oct 2018;25(10):1515-22.
7. Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Gerlinger C, Becker K, Moehner S, et al. Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study. *Adv Ther.* mai 2020;37(5):2528-37.
8. Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Canis M, Collinet P, Fritel X, Geoffron S, et al. Traitement médical de l'endométriose douloureuse sans infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 mars 2018;46(3):267-72.
9. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertility and Sterility.* 1 nov 2008;90(5):1583-8.
10. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertility and Sterility.* 1 mars 2001;75(3):485-8.
11. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Human Reproduction.* 1 mars 2005;20(3):789-93.

12. Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertil Steril*. déc 1979;32(6):633-4.
13. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 15 avr 2020;26(3):392-411.
14. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 1 sept 2018;47(7):265-74.
15. Cho B, Roh J-W, Park J, Jeong K, Kim T-H, Kim YS, et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci*. mars 2020;27(3):905-15.
16. Kim SA, Um MJ, Kim HK, Kim SJ, Moon SJ, Jung H. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. nov 2016;59(6):506-11.
17. YuQi, ZhangShulan, LiHuajun, WangPing, ZvolanekMichal, RenXiaowei, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Women: A 28-Week, Open-Label, Extension Study. *Journal of Women's Health [Internet]*. 14 févr 2019 [cité 29 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2018.7084>
18. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 août 2010;151(2):193-8.
19. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 1 janv 2012;285(1):167-73.
20. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. déc 2009;35(6):1069-76.
21. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 [cité 23 févr 2022]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453273/>
22. Medical Management of Pain Associated With Endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. juill 2010;32(7):S9-14.
23. Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2014;93(3):239-47.

24. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. oct 2014;181:289-93.
25. Hassanin AI, Youssef AA, Yousef AM, Ali MK. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial. *Int J Gynaecol Obstet*. août 2021;154(2):263-9.

AUTEUR : Nom : DELBREUVE

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 07 avril 2022

Titre de la thèse : Profil de saignement des patientes endométriosiques sous traitement médical

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Doctorat de médecine*

DES + spécialité : *DES de gynécologie médicale*

Mots-clés : endométriose, traitements médicaux, dienogest, progestatifs, saignement

Résumé :

Introduction :

L'endométriose affecte 10 à 15% des femmes en âge de procréer. Le traitement médical vise à l'obtention d'une aménorrhée. Les traitements disponibles sont les COP, les progestatifs, le Dienogest, les DIU au Levonorgestrel, les agonistes de la GnRH. L'efficacité des traitements médicaux est évaluée par la réduction des douleurs liées à l'endométriose. Aucune étude n'a évalué le profil de saignement des patientes selon le traitement utilisé. L'objectif de notre étude était d'évaluer les profils de saignement sous traitement médical.

Méthode :

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique de mars à octobre 2021 au CHU de Lille. Les patientes incluses avaient une endométriose pelvienne diagnostiquée par IRM ou chirurgie, et nécessitant un traitement médical. Les saignements étaient classifiés en satisfaisants (aménorrhées ou menstruations régulières) ou non satisfaisants (spottings, métrorragies ou ménorragies).

Résultats :

Notre étude a analysé 831 lignes de traitement prescrites chez 370 patientes.

Dans notre étude, quel que soit le traitement médical prescrit pour endométriose, plus de la moitié des patientes présentaient un profil de saignement satisfaisant, et seuls 13.8% des arrêts de traitement l'étaient en raison de saignements insatisfaisants.

Seul le Dienogest apparaissait présenter un profil de saignement plus satisfaisant que les COP ($p=0.012$). Les microprogestatifs étaient les seuls traitements dont l'arrêt en raison de saignements insatisfaisants était plus fréquent par rapport au groupe des COP ($p=0.017$). Le profil de saignement n'était pas influencé par la présence d'adénomyose ni par le stade de l'endométriose. Le nombre de lignes de traitements prescrit n'était pas différent en cas de présence d'adénomyose, ni selon les stades de l'endométriose.

Conclusion :

Notre étude est la première à s'intéresser au profil de saignement des patientes endométriosiques sous traitement médical.

Le Dienogest avait un meilleur profil de saignement que les COP et le profil de saignement des patientes ne les conduisait pas à l'arrêter plus fréquemment. Sa place dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose pourrait donc évoluer.

De plus, la proportion de patientes en aménorrhée, et satisfaites du traitement par Dienogest pourrait augmenter avec la durée de prescription du traitement, comme le suggèrent plusieurs études.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Professeure Sophie JONARD-CATTEAU

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN, Madame le Docteur Camille GRYSOLE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Hortense BAFFET