

# endo**breizh.**

FILIÈRE DE SANTÉ BRETONNE POUR  
LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMÉTRIOSE



# Comment prescrire des progestatifs ?

St Malo 07/04/2023

Nathalie Chabbert-Bufferet, Kamila Kolanska, Emmanuelle Mathieu d'Argent, Marc Bazot, Isabelle Thomassin Naggara, Sofiane Bendifallah, Emile Daraï, Cyril Touboul

Centre expert en endometriose (C3E)

Hopital Tenon, APHP Sorbonne Université



# Liens d'intérêt

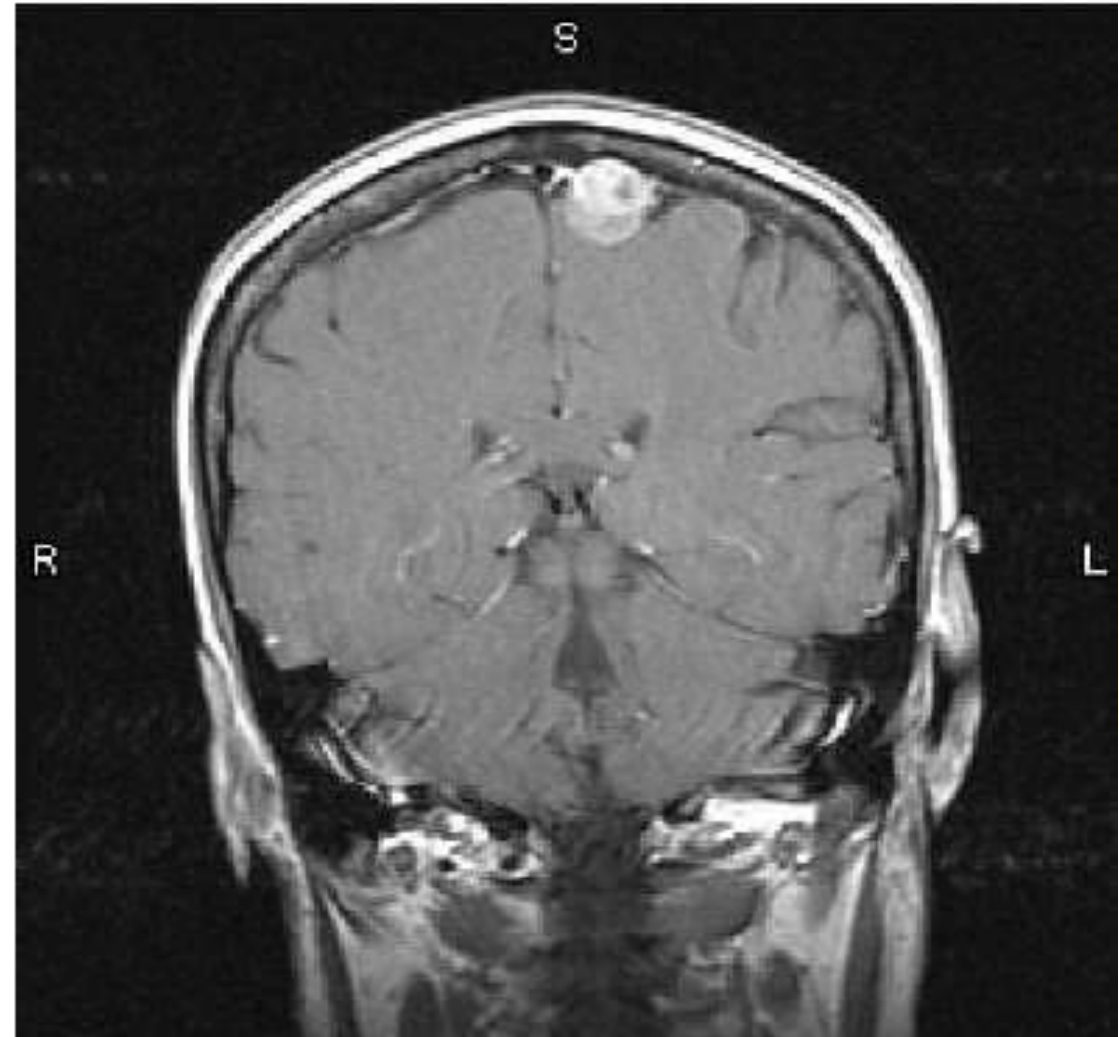
- Gedeon Richter, Theramex, Exeltis, Besins
- Bayer, Organon

# Madame A O , née le 18/01/1975

- 46 ans T: 167cm; Poids:87kg IMC 31.
- Nulligeste
- Endometriose connue depuis l'âge de 20 ans
- 2004 : d'une chirurgie extensive dans le cadre d'une endométriiose profonde avec anastomose colo-sus-anale
- Acétate de chlormadinone puis acétate de nomégestrol
- Revue une fois en 2008 sans arguments pour une récurrence.
- Revue fin 2021 récurrence douloureuse, les progestatifs macrodosés ont été remplacés par du dienogest.

# Madame A O , née le 18/01/1975

- céphalées fréquentes,
- 14 décembre 2021 : IRM cérébrale
- présence d'un possible méningiome para falcoriel calcifié.



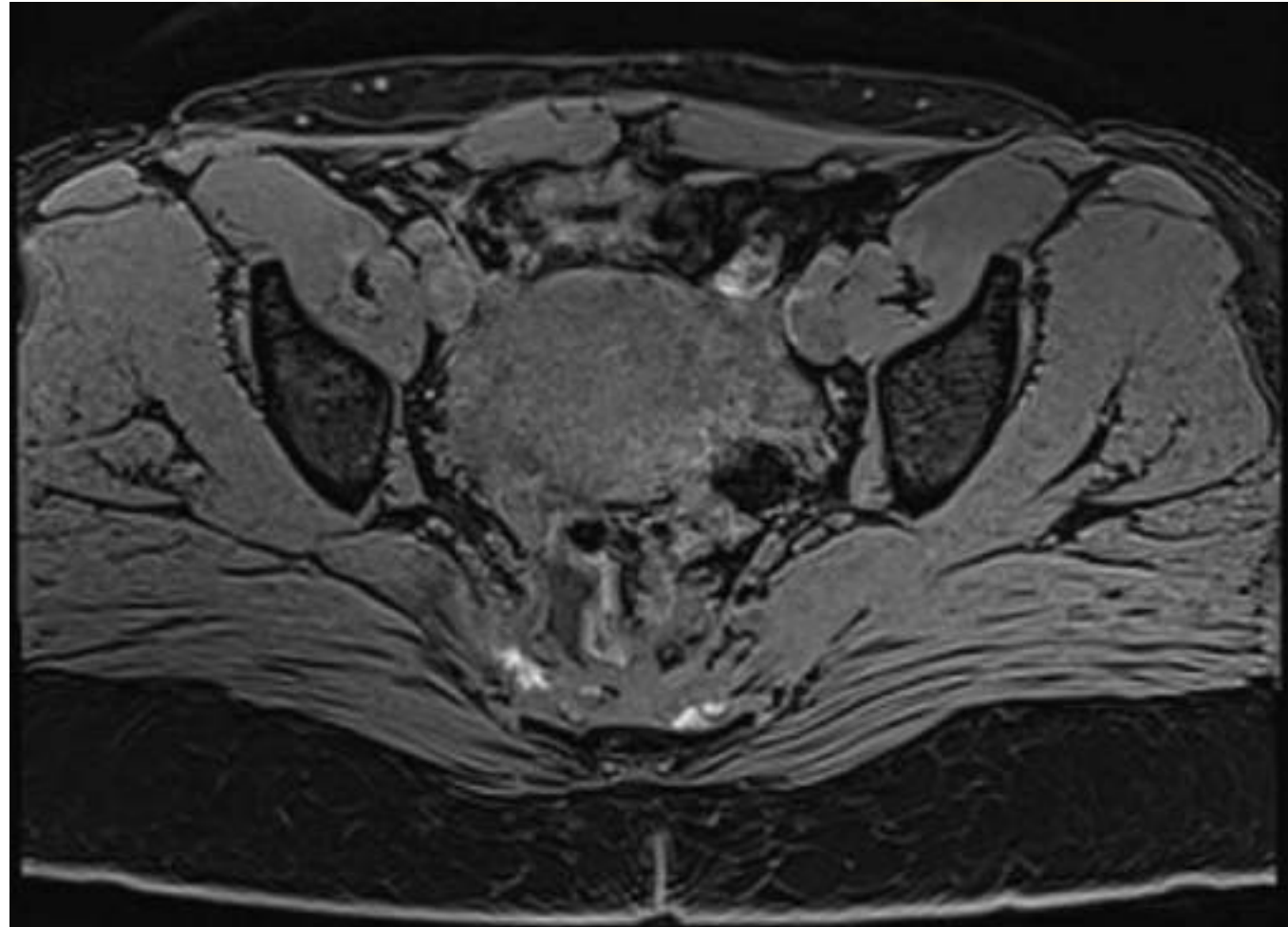
# Du point de vue pelvien...

## **Aspect IRM** de pelvis adhérentiel .

Endométriose profonde excessivement active postérieure et latérale avec volumineux nodule fibreux pré-sacré de 6 cm envahissant le muscle piriforme droit, siège de signes de dénervation et venant au contact étroit avec de nombreuses racines sacrées surtout à droite.

Nombreux microkystes en hypersignal T2 et nette majoration des spots hémorragiques en hypersignal T1 témoignant d'une endométriose active.

Contact étroit avec la paroi postérieure du canal anal et de l'anastomose, sans pouvoir évaluer une éventuelle infiltration de la musculature digestive.

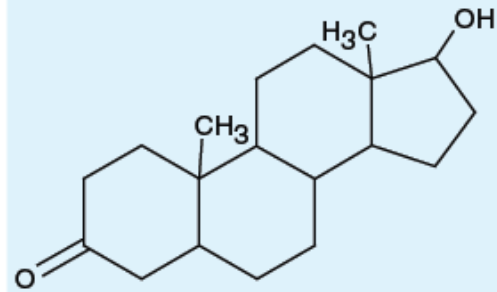


# Comment prescrire des progestatifs ...?



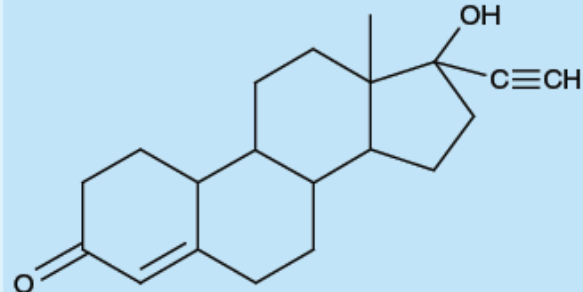
# Progestatifs : de quoi parle-t-on?

## 1-« norstéroïdes », dérivés de la testostérone



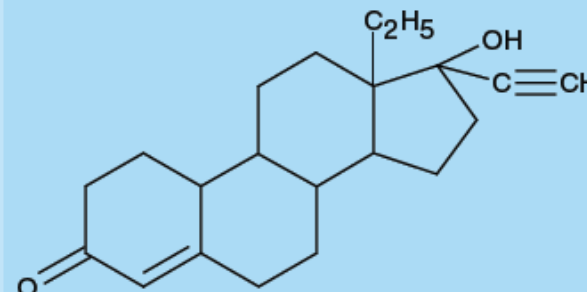
Testosterone 1935

### First generation



Norethisterone 1951

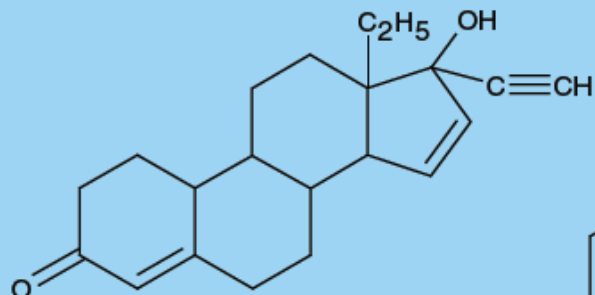
### Second generation



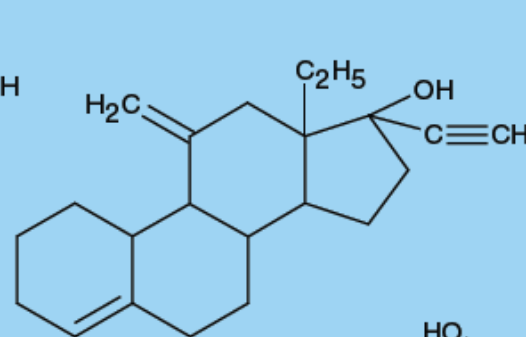
Levonorgestrel 1966

Contraception (faible dose), avec EE  
 Contraception d'urgence  
 (forte dose mais ponctuel)  
 (contraception progestative = faible dose)

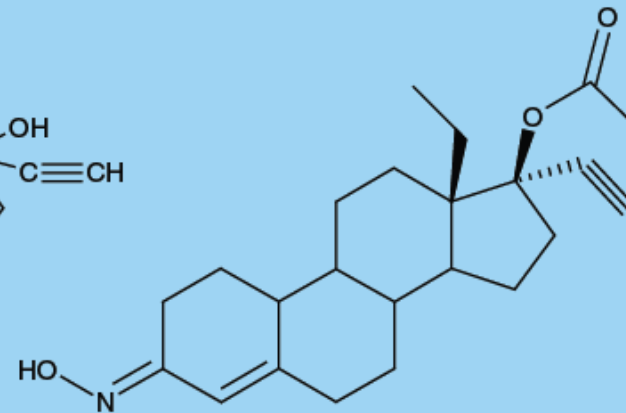
### Thlrd generation



Gestodene 1986

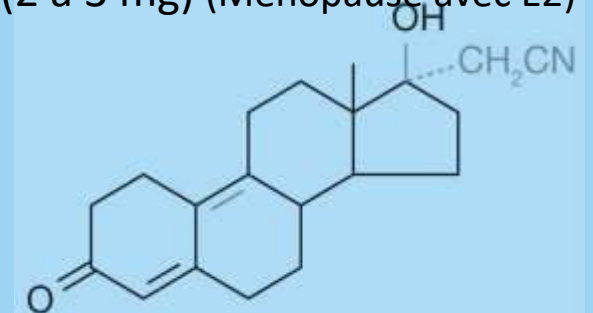


Desogestrel  
1981



Norgestimate 1986

Endométriose (2 mg)  
 Contraception avec EE ou E2V  
 (2 a 3 mg) (Ménopause avec E2)

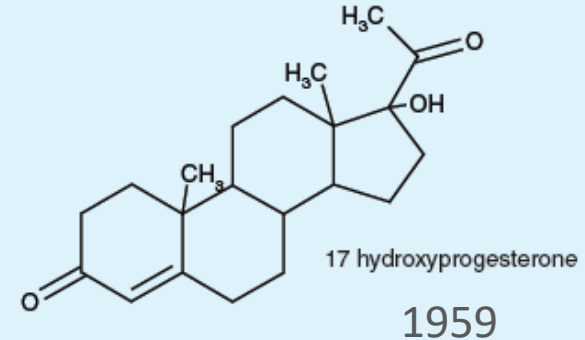
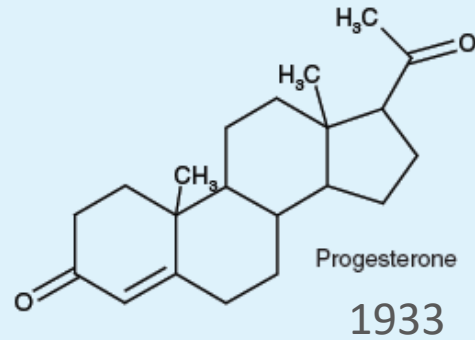


Dienogest 1978

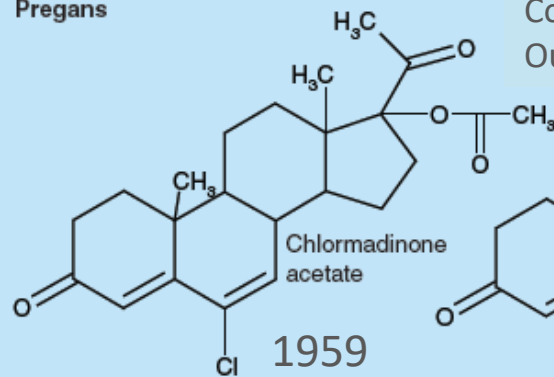
Contraception (faibles doses) avec EE

# Progestatifs : de quoi parle-t-on?

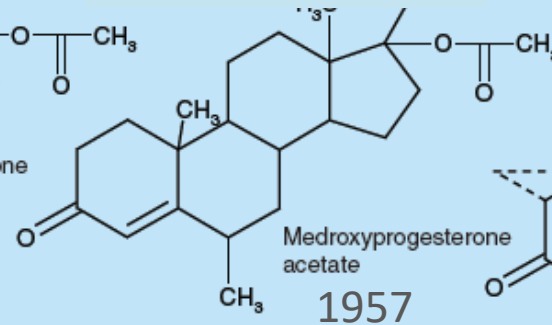
2- pregnanes et norpregnanes, dérivés de la progestérone



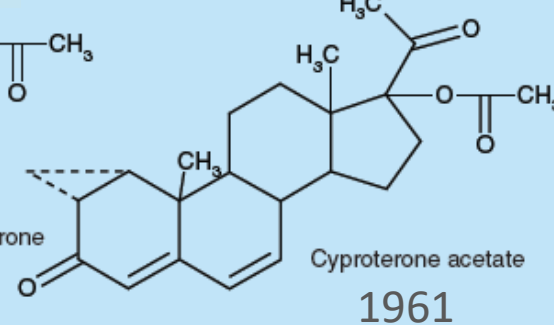
Pregans



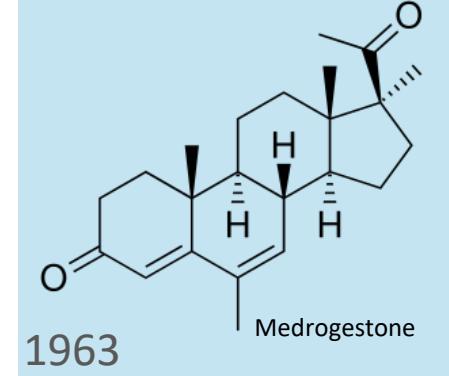
Contraception 150 mg  
Ou 2,5 a 5 avec E2



Hirsutisme (50 mg)  
Contraception (2mg) avec EE

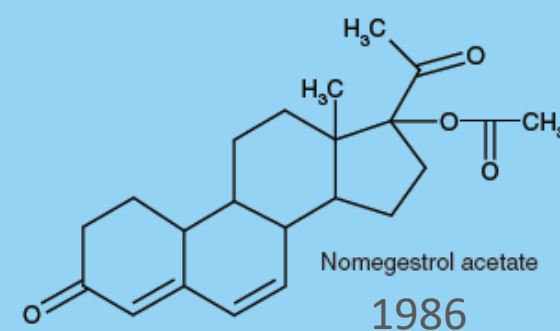
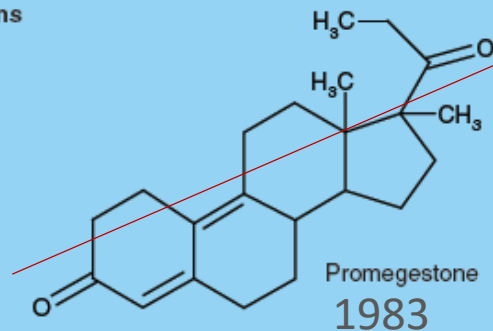


Endométriose (5 mg)



Endométriose(5 à 10 mg)  
Contraception (2 mg) avec EE

Norpregans

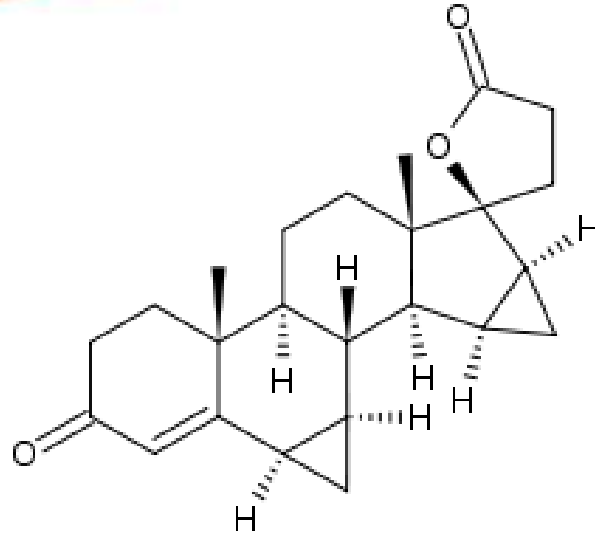


Dysménorrhée (5 mg)  
Contraception (2,5) avec E2



# Et un analogue de la spironolactone

- drospirenone



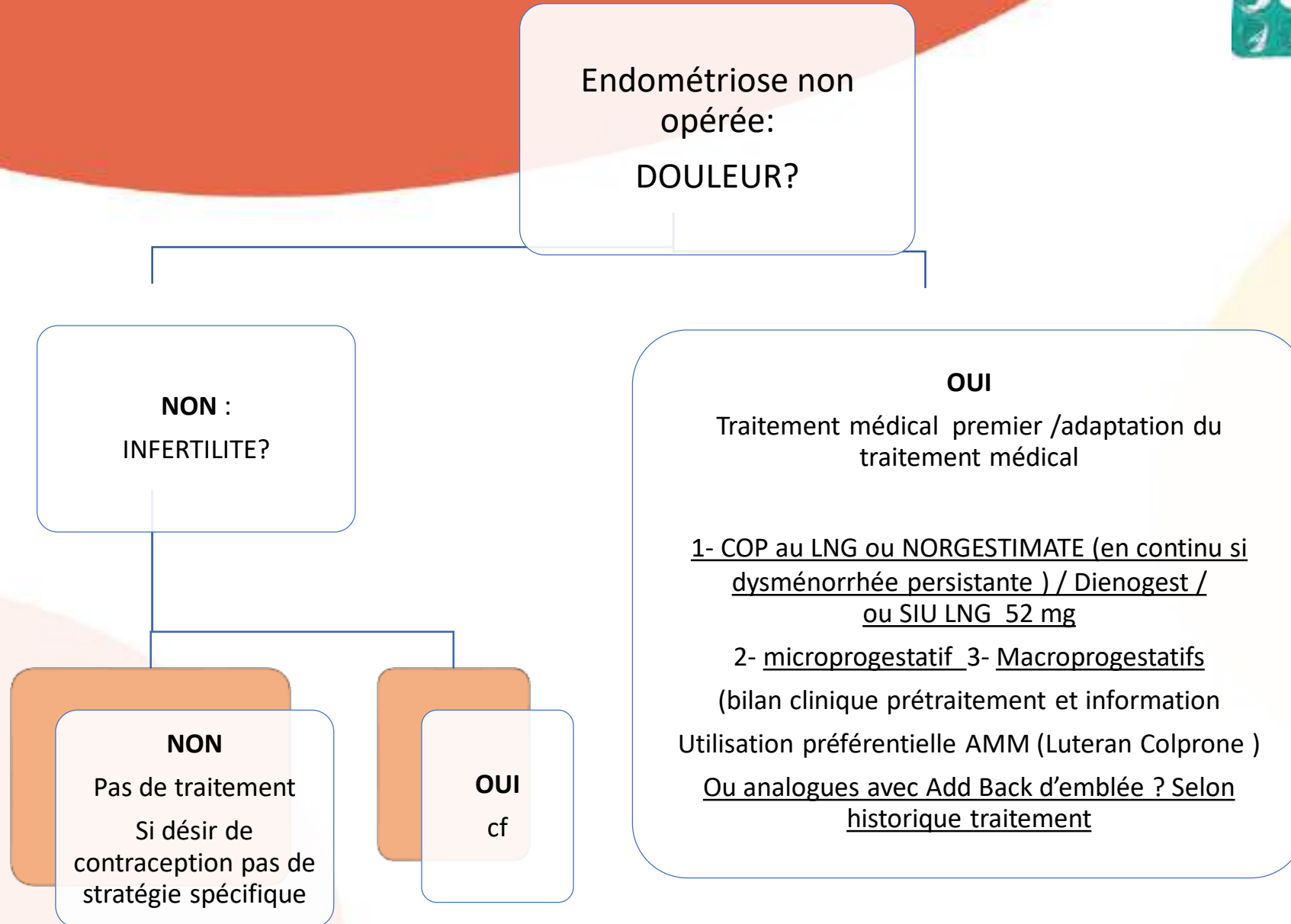
Contraception seul (4 mg) ou 3 mg avec EE ou E4

# Comment prescrire des progestatifs? (endométriose)

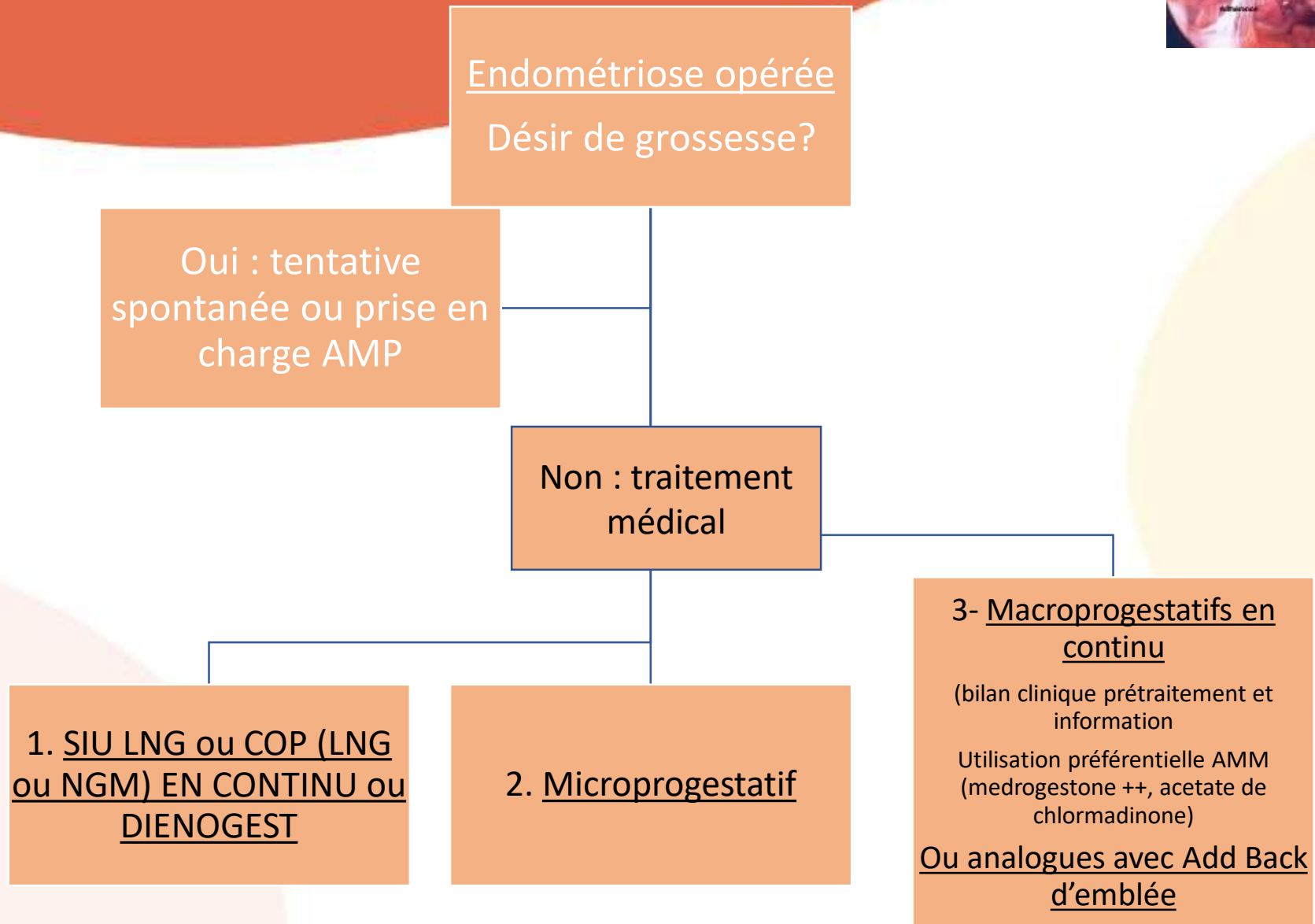
- En suivant les recommandations de traitement de l'endométriose
- En privilégiant en première ligne les molécules qui ont une AMM endométriose :
  - Médrogestone
  - Acétate de chlormadinone
  - Diénogest
- En informant les femmes
- En « sélectionnant » les candidates
- En limitant la durée
- En mettant en place la surveillance adéquate

SIU au LNG : n'a malheureusement pas cette AMM  
n'est pas forcément accepté

# Recommandations (Femme adulte)



# Recommandations (Femme adulte)



# Un progestatif ... et des méningiomes

Table 3 | Incidence, relative risk, and adjusted hazard ratio of meningioma according to exposure to cyproterone acetate (main cohort, 2007-14; n=253 777)

Drug use	Person years	No of meningiomas	Incidence per <u>100 000 person years</u>	Relative risk (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI)*
Control group (<3 g)	439 949	20	4.5	Reference	Reference
Exposed (≥3 g)	289 544	69	23.8	5.2 (3.2 to 8.6)	6.6 (4.0 to 11.1)
Cumulative dose (g):					
≥3 to <6	53 744	2	3.7	0.8 (0.2 to 3.5)	1.1 (0.3 to 4.9)
≥6 to <12	79 202	6	7.6	1.7 (0.7 to 4.1)	2.2 (0.9 to 5.6)
≥12 to <36	115 594	30	26.0	5.7 (3.2 to 10.1)	6.4 (3.6 to 11.5)
≥36 to <60	29 390	16	54.4	12.0 (6.2 to 23.1)	11.3 (5.8 to 22.2)
≥60	11 615	15	129.1	28.4 (14.5 to 55.5)	21.7 (10.8 to 43.5)

\*Adjustment for age as time dependent variable and oestrogens as binary variable on inclusion.

Une année à 50 mg/j, 21/28j = 13g

Weill BMJ 2021

# Acétate de Cyprotérone et méningiomes

- Effet dose (50 mg...)
- Effet durée
- Effet âge +++
  - histoire naturelle des méningiomes :
  - bénin 90% des cas, croissance très lente
  - après 50 ans 76% des cas

# Trois progestatifs ...

Exposure	Cases N = 25,216	Controls N = 126,080	OR (95% CI)
Neurofibromatosis type II	117 (0.5)	30 (0.02)	19.5 (13.1-29.1)
Exposure to at least one of the progestogens			
Current use	2497 (9.9)	2382 (1.9)	6.7 (6.3-7.1)
Short-term use <1 year	206 (0.8)	861 (0.7)	1.2 (1.0-1.4)
Prolonged use ≥1 year	2291 (9.1)	1521 (1.2)	9.5 (8.8-10.2)
<u>Cyproterone acetate</u>			
Current use	961 (3.8)	290 (0.2)	18.3 (16.0-21.1)
Short-term use <1 year	30 (0.1)	63 (0.05)	2.4 (1.5-3.7)
Prolonged use ≥1 year	931 (3.7)	227 (0.2)	22.7 (19.5-26.4)
<u>Nomegestrol acetate</u>			
Current use	969 (3.8)	1149 (0.9)	4.7 (4.3-5.1)
Short-term use <1 year	105 (0.4)	421 (0.3)	1.3 (1.0-1.6)
Prolonged use ≥1 year	864 (3.4)	728 (0.6)	6.5 (5.8-7.2)
<u>Chlormadinone acetate</u>			
Current use	683 (2.7)	1096 (0.9)	3.3 (3.0-3.6)
Short-term use <1 year	80 (0.3)	416 (0.3)	0.9 (0.8-1.2)
Prolonged use ≥1 year	603 (2.4)	680 (0.5)	4.7 (4.5-5.3)

Risque relatif oui mais risque absolu???

8 à 10 cas/100 000 personnes/an  
(0,008 a 0,01 pour cent par an)  
aux âges d'utilisation des progestatifs

Donc c'est très rare .

Note: Current use: exposed at least once within 365 days before the index date, regardless of former exposure. Short-term use: exposed within 365 days before the index date, excluding the period between 365 and 730 days before the index date. Prolonged use: exposed both within 365 days and between 365 and 730 days before the index date.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio, controlling for matching factors (sex at birth, year of birth and area of residence).

# Acétate de chlormadinone/nomégestrol

Les femmes traitées par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone présentent un risque plus important de méningiome que les femmes qui n'utilisent pas ces médicaments.

**Bien que ce risque soit rare à l'échelle collective (de l'ordre de 1 à 2 cas pour 1 000 personnes traitées chaque année), il augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente.**

Afin de prévenir ce risque et de détecter le plus tôt possible tout développement de méningiome, il est essentiel que ces médicaments soient utilisés selon nos recommandations et qu'un suivi par imagerie cérébrale soit mis en place au-delà d'un an de traitement (IRM = imagerie à résonance magnétique). L'IRM permet de dépister des méningiomes, y compris s'ils sont de petite taille.

## Important

Quelle que soit l'ancienneté du traitement, il doit être réévalué à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.

## A savoir !

Un document d'information présentant le risque de méningiome associé à ces médicaments doit être remis à la patiente par le prescripteur. En complément une attestation annuelle d'information, cosignée par la patiente et son médecin, est nécessaire pour toute poursuite du traitement au-delà d'un an (copie de l'attestation à présenter obligatoirement pour obtenir le médicament en pharmacie).





## Recommandations d'utilisation de **Lutényl/Lutéran**

Janvier 2021

	<b>ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 5 MG</b> [Lutényl et génériques]	<b>ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ET 10 MG</b> [Lutéran et génériques]
<p><b>Indications avec rapport bénéfice/risque favorable</b></p> <p><i>Chez la femme en âge de procréer après échec ou contre-indication des alternatives thérapeutiques</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragies fonctionnelles</li> <li>• Ménorragies liées aux fibromes en pré-opératoire</li> <li>• Mastopathie sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endométriose</li> <li>• Hémorragies fonctionnelles</li> <li>• Ménorragies liées aux Fibromes en pré-opératoire</li> <li>• Mastopathie sévère</li> </ul>
<p><b>Le traitement devra être le plus court possible ET Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au minimum une fois par an</b></p>		

The background of the slide features a close-up, angled view of several blister packs containing pills. The packs are in shades of silver, green, and purple. The pills themselves are white and yellow. The background is a solid red color.

# Recommandations d'utilisation de **Lutényl/Lutéran**

Janvier 2021

**Situations pour  
lesquelles le rapport  
bénéfice/risque est  
considéré comme  
défavorable**

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

## **UTILISATIONS À PROSCRIRE**

Existence d'alternatives thérapeutiques

# Recommandations d'utilisation de **Lutényl/Lutéran**

Janvier 2021

## 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

## 7 progestatifs ...

- « Suite au comité d'experts composé de représentants de personnes traitées et professionnels de santé, qui s'est réuni en janvier 2023, de premières recommandations ont été établies afin d'encadrer le risque de méningiome pour les progestatifs **médrogestone (Colprone), progestérone à 100 mg et 200 mg (Utrogestan et génériques), dydrogestérone (Duphaston) et dienogest (génériques de Visanne)**, dans l'attente des résultats d'études épidémiologiques en cours menées par EpiPHARE »
- « Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Colprone viennent d'être mis à jour afin d'y faire figurer le risque de méningiome »
- Pour la progestérone micronisée « demande de discussion au comité européen de pharmacovigilance (PRAC) ».

PUBLIÉ LE 02/03/2023

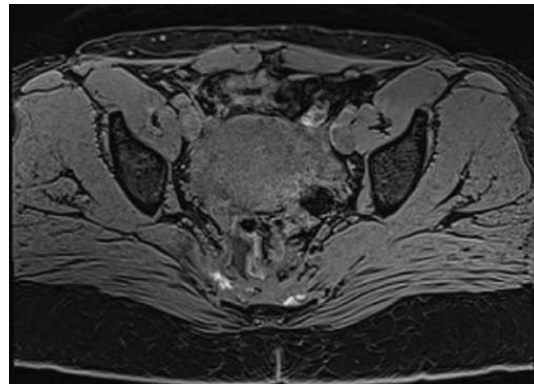
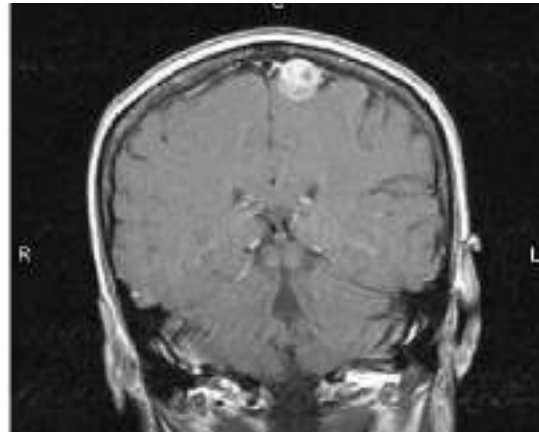
# Risque de méningiome et progestatifs : recommandations générales pour limiter ce risque

**Recommandations préliminaires concernant l'utilisation des progestatifs médrogestone (Colprone 5 mg), progestérone 100 ou 200 mg (Utrogestan et génériques), dydrogestérone (Duphaston 10 mg) et dienogest (génériques de Visanne 2 mg)**

- **En cas d'antécédent de méningiome ou de méningiome existant, l'introduction d'un traitement progestatif est contre-indiquée, sauf exception à évaluer en réunion de concertation pluridisciplinaire (constituée de gynécologue et/ou endocrinologue et neurochirurgien) sur la base du rapport bénéfice/risque individuel pour les personnes traitées et de la présence ou non d'alternatives thérapeutiques ;**
- La prescription d'un nouveau progestatif en relais d'un traitement antérieur par acéate de cyprotérone, de chlormadinone ou de nomégestrol n'exclut pas le risque de méningiome, sans que l'on puisse pour le moment le déterminer. Il est nécessaire, avant toute nouvelle prescription ou switch entre progestatifs, de vérifier l'ensemble des progestatifs déjà utilisés et leur durée d'utilisation ;
- Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace avec une durée d'utilisation la plus courte possible ;
- L'intérêt à poursuivre le traitement doit être réévalué régulièrement (tous les ans), notamment aux alentours de la ménopause, le risque de méningiome augmentant fortement avec l'âge ;
- Une IRM cérébrale devra être réalisée en cas de signes cliniques neurologiques évocateurs d'un méningiome (maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions, perte de l'odorat, faiblesse ou paralysie).

# Madame A O , née le 18/01/1975

- 46 ans T: 167cm; Poids:87kg IMC 31.
- Nulligeste
- Endometriose connue depuis l'âge de 20 ans
- 2004 : d'une chirurgie extensive dans le cadre d'une endométriose profonde avec anastomose colo-sus-anale
- Acétate de chlormadinone et acétate de nomegestrol
- Revue une fois en 2008 sans arguments pour une récurrence.
- Revue fin 2021 récurrence douloureuse, les progestatifs ont été remplacés par du dienogest.



**RCP pathologie pelvienne complexe :**  
pas de possibilité de ré intervention  
compte tenu des risques de  
complications pérennes majeures



Que faire ???

Patiente de plus de 45 ans BMI 31

➤ oestroprogestatifs CI

➤ analogues de la GnRH?

➤ ???

# J'appelle une amie !



Dr AL Bernat

Pr S Froelich

- La patiente n'a pas d'enfant et elle souffre depuis l'âge de 20 ans d'une endométriose pour laquelle elle a pris du Lutéran et du Lutényl jusqu'en septembre 2021 où suite à un échec du traitement, les progestatifs ont été remplacés par un autre progestatif le dienogest.
- A l'occasion de céphalées fréquentes, la patiente a passé une IRM cérébrale le 14 décembre 2021 révélant la présence d'un possible méningiome parafalcorien calcifié.
- Je rassure la patiente et lui explique que nous pourrons faire un contrôle annuel par IRM. Il n'y a pas de raison d'interrompre le traitement progestatif à l'heure actuelle étant donné la gêne occasionnée par l'endométriose et dès lors où nous instaurons une surveillance régulière du méningiome.
- Nous nous reverrons donc l'année prochaine en consultation téléphonique avec un contrôle radiologique.

# Comment prescrire des progestatifs? (endométriose)

- En suivant les recommandations de traitement de l'endométriose
- En privilégiant en première ligne les molécules qui ont une AMM endométriose :
  - Médrogestone
  - Acétate de chlormadinone
  - DiénoGEST
- En informant les femmes
- En « sélectionnant » les candidates
- En limitant la durée
- En mettant en place la surveillance adéquate

En collaboration avec des amis !





# Merci de votre attention!



CENTRE ENDO TENON :  
[endometriose.tenon@aphp.fr](mailto:endometriose.tenon@aphp.fr)