

Que penser des modulateurs des récepteurs à la progestérone comme traitement de l'endométriose ?

Référence

Fu J, Song H, Zhou M, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD009881.pub2

Analyse de

Emilie Vandevoorde, Tjalina Hamerlynck, Vrouwenklinik UZ Gent

Question clinique

Chez les femmes atteintes d'endométriose au cours des années de reproduction, quel est l'effet analgésique et quelle est l'innocuité du traitement par modulateurs des récepteurs à la progestérone (MRP), par comparaison avec d'autres traitements, avec un placebo ou avec l'absence de traitement ?

Contexte

L'endométriose est une maladie caractérisée par la présence de tissu endométrial ailleurs que dans la cavité utérine (1,2). Dépendante des œstrogènes, elle se rencontre presque exclusivement pendant les années de reproduction (1,2), sa prévalence allant de 6 à 10% (3). L'endométriose est associée à une altération de la qualité de vie due à des douleurs abdominales, souvent pendant les règles et/ou lors des rapports sexuels (1,2). Les modulateurs des récepteurs à la progestérone (MRP) sont considérés comme des traitements hormonaux de l'endométriose parce qu'ils inhibent sélectivement la prolifération de l'endomètre. Contrairement aux analogues ou antagonistes de la GnRH (gonadoréline), ils ont peu d'effets sur les taux sériques d'œstradiol et d'androgènes, ce qui permet d'éviter les effets systémiques liés à la diminution des œstrogènes. Sur le plan clinique, cependant, le rapport entre l'effet analgésique et les effets indésirables des MRP n'est pas encore bien établi.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- le registre spécialisé du groupe Cochrane Gynécologie et Fertilité (*Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register*), le registre CENTRAL des études en ligne (CRSO), Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO, clinicaltrials.gov, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (ICTRP, *International clinical trials registry platform*) de l'Organisation mondiale de la santé, la banque de données DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), Web of Knowledge, OpenGrey, LILACS (Littérature Latino-Américaine et des Caraïbes en sciences de la santé), PubMed, Google (jusqu'en novembre 2016)
- listes des références des articles (d'aperçu général)
- pas de restriction quant à la langue de publication et au statut de publication.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées comparant des modulateurs des récepteurs à la progestérone (MRP) avec un autre traitement médicamenteux, un placebo ou l'absence de traitement, avec une autre dose de MRP
- critères d'exclusion : **études quasi-randomisées contrôlées**, études croisées

- au départ des 314 articles trouvés, 10 études randomisées contrôlées ont finalement été incluses ; elles portaient sur la mifépristone comparée à un placebo ou à différentes posologies de mifépristone (N = 3), sur l'asoprisnil comparé à un placebo (N = 1), sur l'ulipristal comparé à l'acétate de leuprolide (analogue de la GnRH) (N = 1), sur la gestrinone comparée au danazol, à l'acétate de leuprolide ou à différentes posologies de gestrinone (N = 5).

Population étudiée

- 960 femmes en âge de procréer souffrant d'endométriose symptomatique confirmée par la chirurgie
- les études incluant des femmes asymptomatiques ou des femmes qui souffraient d'infertilité uniquement étaient exclues, de même que les études impliquant la résection chirurgicale d'organes du petit bassin et les études portant sur l'utilisation d'un traitement hormonal en association avec une intervention chirurgicale thérapeutique ou d'autres traitements médicamenteux de l'endométriose.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - réduction de la douleur associée à l'endométriose à la fin du traitement (diminution du score de la douleur, de la dysménorrhée et de la dyspareunie) ou des autres résultats liés à la douleur comme rapporté dans les différentes études
 - effets indésirables pendant le traitement
- critères de jugement secondaires :
 - qualité de vie
 - modification de la taille et de l'étendue de l'endométriose
 - modification de l'antigène tumoral CA125
 - pourcentage de récurrence
 - effets indésirables suite au traitement.

Résultats

- par comparaison avec un placebo, on a observé, après trois mois de mifépristone, une diminution de la dysménorrhée (OR de 0,08 avec IC à 95% de 0,04 à 0,17 ; N = 1 étude ; n = 352) et une diminution de la dyspareunie (OR de 0,23 avec IC à 95% de 0,11 à 0,51 ; N = 1 étude ; n = 223), mais également un plus grand nombre d'effets indésirables, tels que l'aménorrhée et des bouffées de chaleur (respectivement 88% et 24% versus 1% dans le groupe placebo) (N = 1 étude ; n = 360) ; aucune différence n'a pu être montrée quant à la dysménorrhée, quant à la dyspareunie et quant aux effets indésirables liés à la mifépristone entre les doses de 2,5 mg et de 5 mg, entre les doses de 5 mg et de 10 mg (N = 1 étude) et entre les doses de 5 mg et de 25 mg (N = 1 étude)
- entre la gestrinone et le danazol, il n'y avait pas de différence quant aux douleurs dans le petit bassin, quant à la dysménorrhée et à la dyspareunie, mais la gestrinone était associée à plus d'hirsutisme (OR de 2,73 avec IC à 95% de 1,67 à 4,46) et à une réduction moins importante du tissu de la glande mammaire (OR de 0,62 avec IC à 95% de 0,38 à 0,98) (N = 2 études) ; la comparaison entre la gestrinone et le leuprolide a donné des résultats contradictoires sur le plan de la diminution de la douleur liée à l'endométriose, mais on a observé moins d'aménorrhée (OR de 0,04 avec IC à 95% de 0,01 à 0,38), moins de bouffées de chaleur (OR de 0,20 avec IC à 95% de 0,06 à 0,63) et plus de petites pertes de sang de type spotting et plus de saignements vaginaux (OR de 22,92 avec IC à 95% de 2,64 à 198,66) avec la gestrinone (N = 1 étude ; n = 55) ; aucune différence n'a pu être montrée entre les différentes doses de gestrinone quant à la diminution de la douleur ni quant aux effets indésirables
- comparé à un placebo, l'asoprisnil réduirait la dysménorrhée/douleur dans le petit bassin et provoquerait l'aménorrhée, et ce de manière dose-dépendante (N = 1 étude ; n = 130) ;

- l'uliprisnil 50 mg serait associé à une douleur moins importante que les doses plus faibles et serait aussi efficace que le leuprolide (N = 1 étude ; n = 38).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les femmes atteintes d'endométriose, la mifépristone réduit la dysménorrhée (qualité modérée des données probantes) et la dyspareunie (faible qualité des données probantes). L'aménorrhée et les bouffées de chaleur sont toutefois des effets indésirables fréquents. La dose de 2,5 mg est peut-être moins efficace que les doses plus élevées. Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour tirer des conclusions concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité des autres modulateurs des récepteurs à la progestérone.

Financement de l'étude

Les auteurs remercient le Groupe Cochrane Gynécologie et Fertilité pour son soutien. Aucun financement externe n'est mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique de la Collaboration Cochrane répond à tous les critères méthodologiques de qualité. La recherche effectuée dans la littérature était très étendue, avec une recherche d'études non (encore) publiées, et des tentatives pour obtenir les données manquantes auprès des investigateurs originaux. La sélection des articles a été effectuée par deux auteurs, indépendamment l'un de l'autre, sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion préalablement déterminés. En cas de discussion, un troisième auteur était impliqué. Deux auteurs indépendamment l'un de l'autre ont examiné le risque de biais de chaque étude suivant les directives du manuel Cochrane pour les synthèses méthodiques portant sur des interventions (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) (4). Quatre études décrivaient de manière transparente le processus de randomisation et présentaient un faible risque de biais de sélection. Pour les autres études, on ne sait pas clairement dans quelle mesure la randomisation a été correctement effectuée. Le secret d'attribution (*concealment of allocation*) n'a été préservé de manière certaine que dans trois études. Il y avait un faible risque de **biais de performance** dans six études, un faible risque de **biais de détection** dans deux études. Il est apparu qu'une étude n'avait pas été menée en double aveugle et que l'évaluation n'avait pas non plus été effectuée en aveugle. Cette étude présentait donc un risque élevé de biais de performance ainsi qu'un risque élevé de biais de détection. La proportion de **patientes perdues de vue pour le suivi** était supérieure à 10% dans trois études, qui présentaient donc un risque élevé de **biais de migration (attrition bias)**. Seules cinq études ont rendu compte des principaux critères de jugement de la synthèse méthodique. Les autres présentaient peut-être un risque de **biais de notification**.

Interprétation des résultats

Cette synthèse méthodique et méta-analyse d'études hétérogènes a pu montrer que la mifépristone, par comparaison avec un placebo, soulageait les symptômes de dysménorrhée et de dyspareunie de manière statistiquement significative chez les femmes atteintes d'endométriose. Cependant, ce résultat est basé sur une seule étude (5) qui présente un faible risque de biais de sélection, de biais de performance, de biais de migration et de biais de notification et un risque indéterminé de biais de détection. Malgré cette bonne qualité méthodologique, la qualité des preuves de la diminution de la dysménorrhée et de la dyspareunie est estimée comme étant modérée à faible. Cela est dû à l'imprécision (large intervalle de confiance) du résultat pour les deux critères de jugement. En ce qui concerne la dyspareunie, les preuves ont en outre été considérées comme indirectes parce qu'au début de l'étude, seulement 60% des femmes randomisées se plaignaient de dyspareunie. Par ailleurs, ce traitement s'avère associé à davantage d'aménorrhée et de bouffées de chaleur, et ce avec un niveau de preuve élevé. Le rapport entre l'effet

analgésique et les effets indésirables de la mifépristone est donc encore difficile à estimer à l'heure actuelle. De plus, cette étude contrôlée par placebo ne nous permet pas de savoir si la mifépristone est supérieure aux autres traitements de l'endométriose.

Même si certains signes laissent penser que d'autres MRP soulagent la douleur liée à l'endométriose, nous ne pouvons pas tirer de conclusion à propos de leur efficacité et de leur sécurité. Les données probantes actuelles ont tendance à montrer un risque élevé de biais, elles sont imprécises en raison de la petite taille d'échantillon, du faible nombre de cas signalés et de la largeur importante des intervalles de confiance, et il s'agit souvent de preuves indirectes. La synthèse méthodique montre également un manque de cohérence dans le choix des différents critères de jugement. Cela a empêché la mise en commun des données des différentes études randomisées contrôlées dans une méta-analyse pour ensuite en tirer des conclusions cliniquement pertinentes pour la pratique. Il y a un besoin urgent de vastes études randomisées contrôlées, menées correctement d'un point de vue méthodologique, avec des critères de jugement plus uniformes et spécifiques, y compris la qualité de vie, qui comparent l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de différents MRP, notamment la mifépristone, les uns avec les autres et par rapport à d'autres traitements de l'endométriose.

Il est également important de mentionner que l'endométriose n'est pas encore une indication pour l'utilisation des MRP. La mifépristone n'est actuellement utilisée en Belgique que pour l'interruption de grossesse ou le déclenchement du travail dans le cas d'un fœtus mort *in utero* et n'est disponible à cette fin qu'en comprimés de 200 mg. La mifépristone ne peut être délivrée qu'en pharmacie hospitalière et sur présentation d'une ordonnance et d'une attestation d'un médecin, rédigées en double exemplaire. L'ulipristal a été enregistré pour le traitement des fibromes, mais a récemment été retiré du marché. Il est toujours sur le marché en tant que contraceptif d'urgence (prise d'1 comprimé de 30 mg). La leuproréline ou l'acétate de leuprolide s'utilisent dans le cancer de la prostate. Les autres médicaments ne sont pas disponibles sur le marché belge.

Que disent les guides de pratique clinique ?

L'endométriose asymptomatique ne nécessite aucun traitement (2). Lorsque l'endométriose est responsable de légères douleurs, des analgésiques peuvent être utilisés. Les AINS sont alors les médicaments de premier choix (2). Par ailleurs, des traitements hormonaux sont également utilisés pour soulager la douleur. Ils ne sont pas recommandés chez les patientes ayant des problèmes de fertilité dus à l'endométriose (2). L'utilisation continue d'œstroprogestatifs ou de progestatifs peut interrompre le cycle menstruel, prévenir ainsi les saignements des lésions de l'endomètre et, par conséquent, éliminer la douleur (2,6,7). Des analogues ou antagonistes de la GnRH peuvent également être administrés pour provoquer un état de ménopause artificielle. Une substitution par des œstroprogestatifs est souvent ajoutée pour prévenir les symptômes liés à la ménopause, tels que bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et prise de poids (2).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique et méta-analyse d'études hétérogènes montre que, chez les femmes atteintes d'endométriose, la mifépristone, par rapport à un placebo, soulage les symptômes de dysménorrhée et de dyspareunie de manière statistiquement significative. Cependant, le rapport entre l'effet analgésique et les effets indésirables n'est pas encore bien établi. Il n'y a actuellement aucune preuve de l'effet d'autres modulateurs des récepteurs de la progestérone. On ne sait donc toujours pas quelle est la place des modulateurs des récepteurs à la progestérone par rapport aux traitements actuellement recommandés.

Références voir site web