

DIENOGEST

QUELLES PRÉCAUTIONS D'UTILISATION ?

Christine Rousset-Jablonski

Mathieu Poilblanc, François Golfier

Centre Hospitalier Lyon Sud

Hôpital Femme Mère Enfant

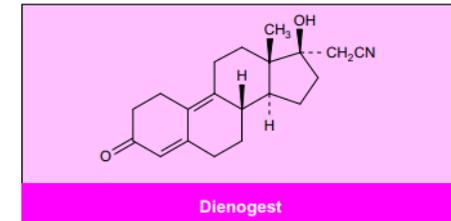
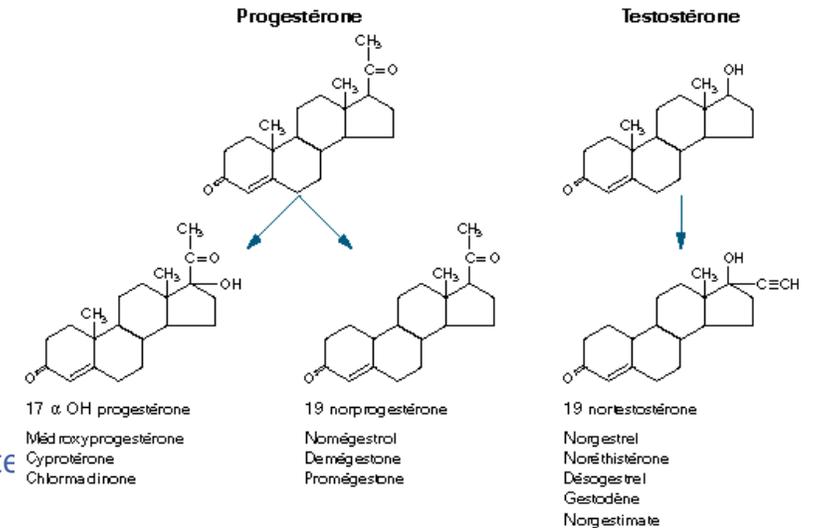


Dienogest : quelles précautions d'utilisation ?

- Qu'est-ce que le dienogest ?
- Risque contraceptif
- Risque osseux
- Risque de méningiome
- Risque veineux et artériel
- Risque sur l'humeur
- Tolérance générale

Qu'est-ce que le dienogest ?

- Progestatif hybride : combine des propriétés des 2 groupes
- Forte affinité au récepteur de la progestérone
- Dérivé de la testostérone mais ...
 - Pas d'action androgénique
 - Antiandrogène ?
 - Dienogest (doses SC de 2.5 à 62.5mg 7 jours) : 40% action antogonadotrope de l'acetate de cyprotérone
 - Plus anti-androgène que l'acetate de chlormadinone
- Pas d'affinité pour le récepteur de l'estradiol
- Pas d'effet glucocorticoïde ni minéralocorticoïde
- Commercialisé dans le ttt de l'endométriose depuis 2010
- Remboursé (et génériqué) depuis 2020

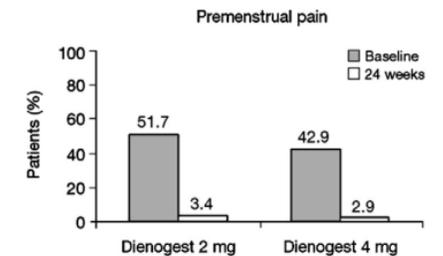
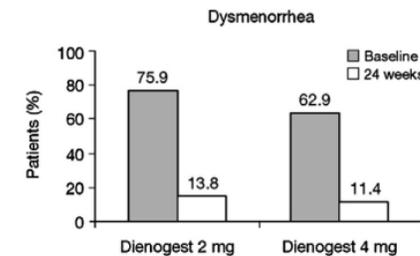
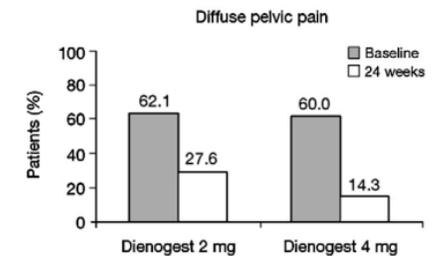
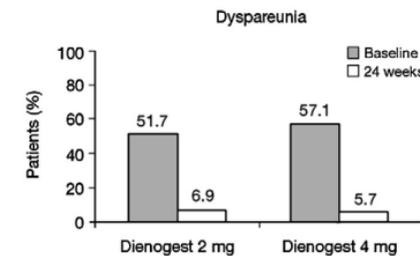


Qu'est-ce que le dienogest ?

- Essai randomisé ouvert multicentrique
- 68 femmes traitées pendant 24 semaines avec dienogest 1 mg, 2 mg, ou 4 mg
- **Posologie 1 mg insuffisante : métrorragies**
- **Posologie 2 mg ou 4 mg : efficacité équivalente**
- Métrorragies
 - 2mg : 55% durée moyenne saignements 7,5 +/- 5 jours / mois
 - 4mg 69% durée moyenne saignements 7,5 +/- 7 jours / mois
- **Effets secondaires ; nausées, vomissements, ballonnements, maux de tête, trouble de l'humeur plus fréquents avec 4 mg**
- Pas de prise de poids
- Pas d'impact significatif sur profil lipidique, glucidique, bilan hépatique

→ Dienogest 2 mg

- **Essai randomisé DNG 1 mg vs placebo**
 - Amélioration dysménorrhée
 - Taux moyen sérique d'estradiol non différent
 - Spottings plus fréquents dans le groupe DNG
 - Pas d'effet secondaire / événement indésirable



Qu'est-ce que le dienogest ?

- **Contraception combinée avec ethynilestradiol (2 mg DNG + 30 µg EE)**
 - Indice de Pearl 0,2
 - Bon profil de saignement
 - Améliore les symptômes androgéniques

- **Contraception combinée avec Valerate d'estradiol**
 - 17 cp 3 mg DNG + 2 mg E2
 - 5 cp 2 mg DNg + 2 mg E2
 - 4 cp sans DNG

- ~~THS avec Valerate d'estradiol~~

Associer une contraception non hormonale ?

- **Potentiel antigonadotrope**

- **Effets potentiels**

- inhibition de la fécondation
- Inhibition de la nidation
- Modification transport tubaire
- Modifications endométriales

- DNG 1mg : anovulation ??

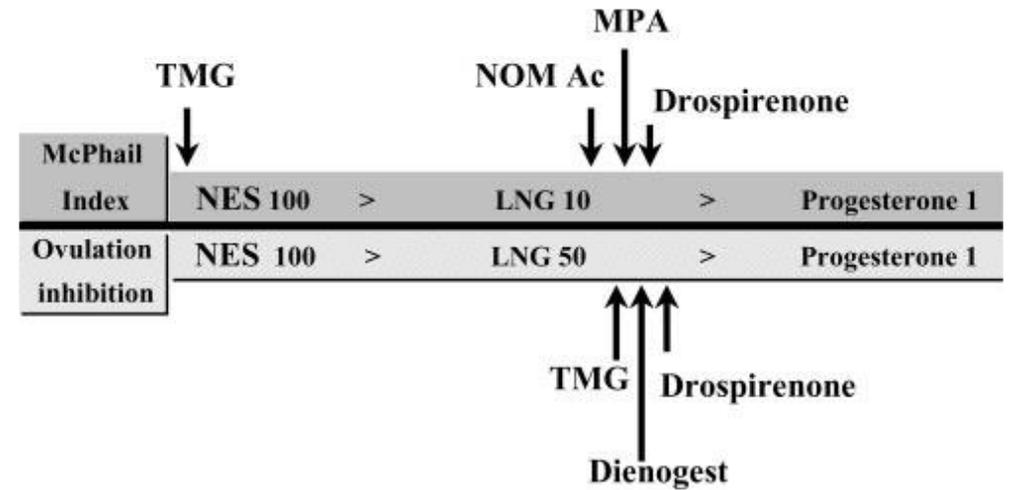
- DNG 2mg :

- Taux progesterone anovulatoires
- Taux de LF et de FSH peu modifiés

- Etude impact DNG 0.5, 1, 2, or 3 mg quotidien pendant 72 jours chez 102 femmes

- Taille follicule
- Taux estradiol : non abaissé à 0,5 et 1 mg – modérément abaissé à 2 et 3 mg
- Taux progesterone
- Epaisseur endomètre : reduction pour tous les dosages
- Reprise ovulation peu de temps après l'arrêt

- ➔ **Dienogest ≥2 mg quotidien entraine une suppression modérée de la sécrétion d'estradiol et inhibe l'ovulation de façon efficace**



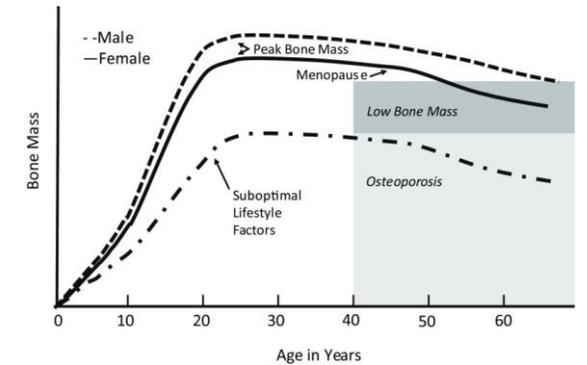
Risque osseux

• Impact sur la DMO

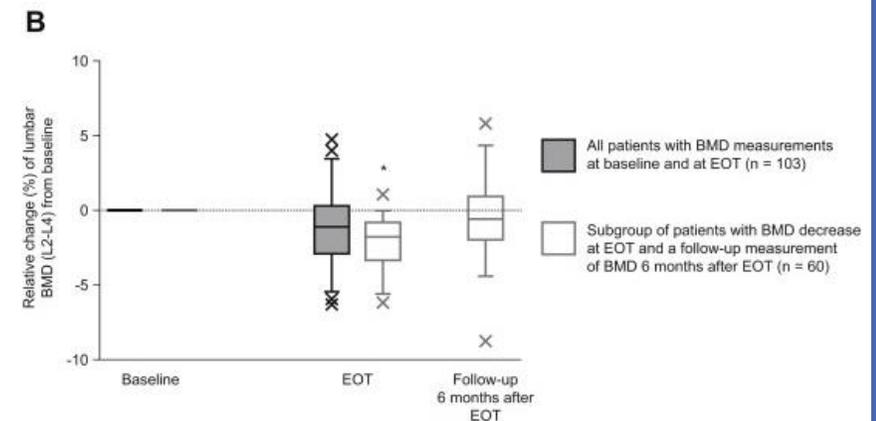
- Etude rétrospective 44 femmes traitées par DNG 2mg pendant 3 ans après Chirurgie endométriole
 - DMO à 3 ans : Rachis lombaire -4,4% - Col fémoral -3,6%
 - Parmi les femmes ayant une baisse de DMO : baisse dès 1 an : lombaire -2,4%
 - Pas de facteurs prédictifs de baisse de DMO retrouvés
- Réduction dès 6 mois de ttt

• Chez adolescentes ?

- *VISanne study to assess safety in ADOlescents (VISADO)* : Etude ouverte internationale multicentrique (21 centres)
- 111 adolescentes 12 à 18 ans traitées par dienogest 2mg pendant 52 semaines
- DMO lombaire L2-L4 :
 - Changement moyen baseline – fin du ttt : -1.2% (SD, 2.3%; n = 103)
 - Récupération ? Dans le sous-groupe avec réduction DMO (n=60)
 - fin du ttt = -2.3%, 6 mois post-fin des ttt = -0.6%



Weaver JM, Osteoporos Int 2016



Kim SE, Reprod Sci 2021 – Seo JW, EJOG 2017 – Ebert, J Ped Adol Gyn 2017

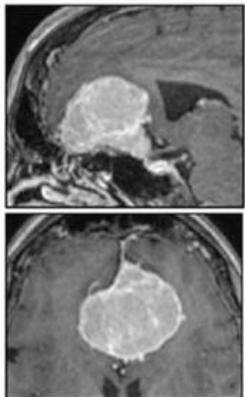
Risque osseux : peut-on le limiter ?

- **Posologie 1 mg/j :**

- Pas de modification des marqueurs du remodelage osseux

- **Associer de l'estradiol ?**

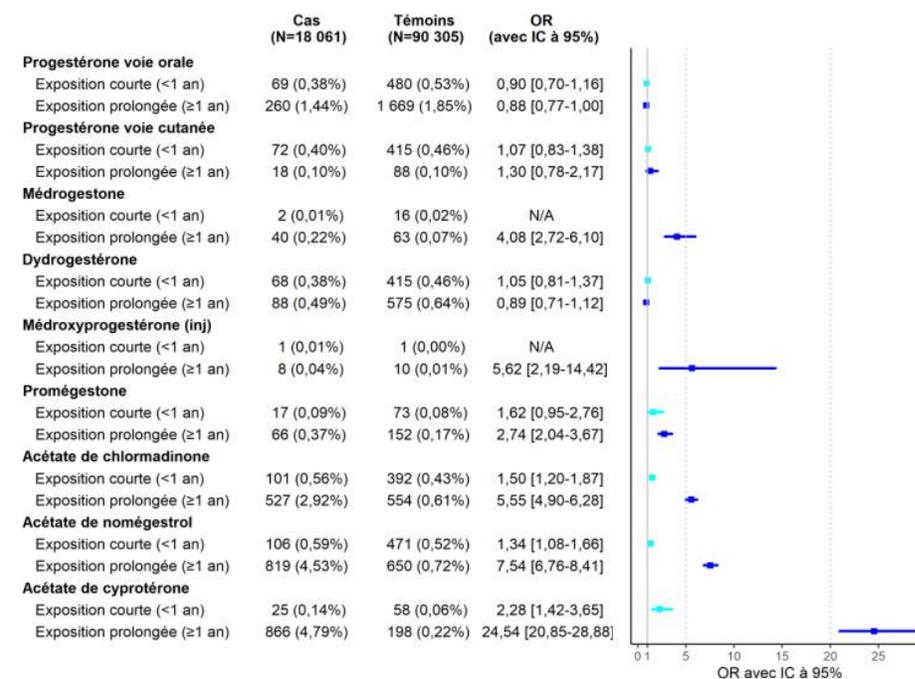
- Etude prospective 30 femmes traitées pendant 6 mois par COC DNG 2mg + Valerate Estradiol
- Baisse des taux de marqueurs de résorption osseuse (PYD et D-PYD) à 3 et 6 mois
- Ostéocalcine (ostéoformation) abaissée de façon non significative
- DMO lombaire à 6 mois : pas de modification significative



Risque de méningiome ?

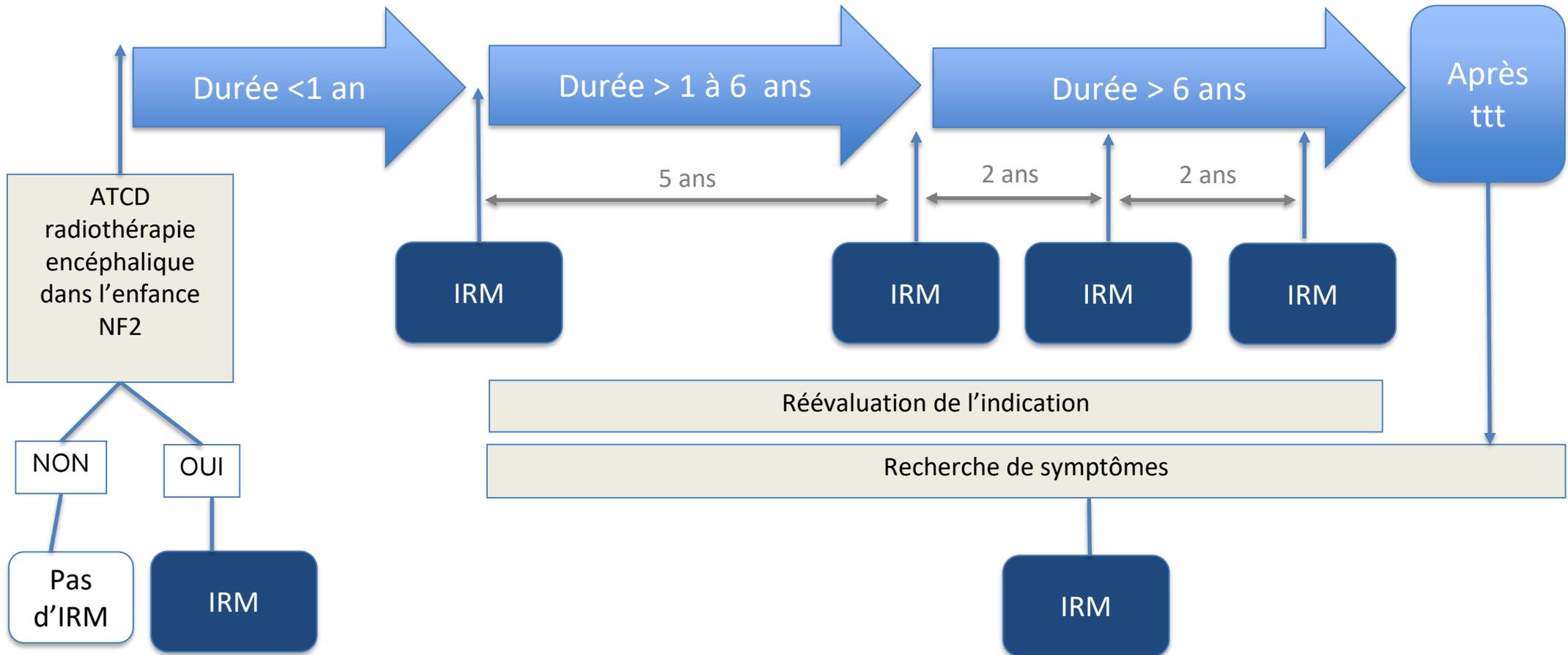
- Nouvelles données étude EPI-PHARE 2023
- Etude cas témoin à partir des données du SNDS
- Toutes les femmes opérées méningiome 2009-2018 appariées à 5 témoins
- Pas de sur-risque retrouvé avec
 - Progestérone (orale/vaginale et cutanée)
 - Dydrogestérone
 - DIU à 52 mg et à 13,5 mg
- Fraction attribuable respectivement 0,2%, 0,3 % et 0,04%
- Correspondant à 30, 48 et 7 cas de méningiomes opérés durant la période 2009-2018
- Dienogest non remboursé jusqu'en 2020 → pas de données via SNDS

| | OR toutes durées | OR durée ≥ 1 an |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| Medrogestone | 3,49 (2,38-5,10) | 4,08 (2,72-6,10) |
| Acetate de medroxyprogesterone | 5,55 (2,27-13,56) | 5,62 (2,19-14,42) |
| Promegestone | 2,39 (1,85-3,09) | 2,74 (2,04-3,67) |





Quelle surveillance sous macroprogestatif ?



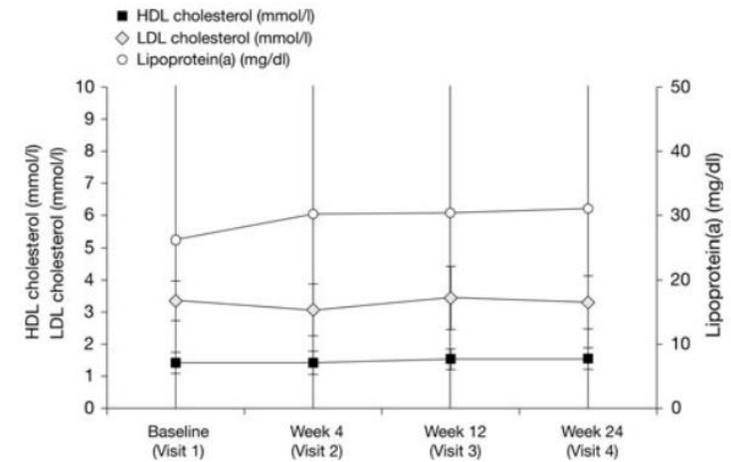
Attestation d'information signée par le prescripteur et la patiente

Risque artériel – risque métabolique

Pas d'impact sur le profil

- Lipidique
- Glucidique
- Hépatique

Y compris à 20 mg !



- **Marqueurs du risque artériel**

- Etude transversale : 109 femmes avec endométriose (34 on traitées, 33 DNG, 42 COC) – 42 témoin
- Durée médiane de ttt DNG 28 mois, COC 32 mois
- Biomarqueurs athérosclérose :
 - Pas de modification marqueurs inflammation, stress oxydatif sous DNG (mais modifies sous COC)
 - Pas de modification CAVI (index de rigidité artérielle) sous DNG ni selon durée ttt (modifié selon durée avec COC)

Troubles de l'humeur

- **Case report épisode dépressif sévère** : femme de 41 ans sans ATCD psychiatrique
 - 2 mois après l'introduction DNG 2 mg: progressivement : épisode dépressif sévère : insomnie, perte d'intérêt dans les activités, pleurs, idées noires
 - Arrêt du ttt DNG → amélioration en 15 jours et disparition des troubles de l'humeur en 1 mois
 - Suivi pendant 1 ans sous escitalopram puis arrêt
- **En cas d'ATCD psychiatrique ou d'ATCD dépressif**
 - Etude cas-contrôle 119 femmes avec ATCD psychiatrique, 70 avec ATCD dépressif et 255 sans ATCD
 - ATCD dépressif ou psychiatrique : plus de dyspareunies et dyschésie
 - ATCD psychiatrique : plus de dysménorrhée
 - Aggravation des troubles de l'humeur : cause fréquente d'arrêt

| Adverse event leading to discontinuation % (n) | All (n = 177) | Group 1: No psychiatric disorder (n = 109) | Group 2: Psychiatric disorder (n = 68) | *p Value | Group 3: Depression (n = 41) | *p Value |
|--|---------------|--|--|----------|------------------------------|----------|
| Worsening of mood | 14.7 (26) | 8.3 (9) | 25.0 (17) | .002 | 29.3 (12) | .001 |
| Other psychiatric problems | 22.0 (39) | 20.2 (22) | 25.0 (17) | .452 | 19.5 (8) | .927 |
| Bleeding disorders | 8.5 (15) | 6.4 (7) | 11.8 (8) | .241 | 12.2 (5) | .311 |
| Headache, migraine | 6.8 (12) | 6.4 (7) | 7.4 (5) | 1.000 | 5.9 (2) | 1.000 |
| Gastrointestinal problems | 6.2 (11) | 5.5 (6) | 7.4 (5) | .751 | 0 (0) | .189 |
| Continuation of lower abdomen pain | 11.3 (20) | 14.7 (16) | 5.9 (4) | .072 | 4.9 (2) | .157 |
| Others | 27.7 (49) | 29.4 (32) | 25.0 (17) | .897 | 19.5 (8) | .360 |

For variables with differing n_{total} due to missing values, n_{total} is specified, *compared to patients without psychiatric disorder.

Tolérance générale

- Troubles de la libido 28%
- Appétit augmenté 24%
- Bouffées de chaleur 15,5%
- Fatigue 12%
- Nausées 11%
- Céphalées 10%
- Nervosité 9%
- Perte d'énergie 9%
- Mastodynies 5%
- Hirsutisme 2%

- Pas d'effet embryotoxique, teratogène ou mutagène

Conclusion

- Associer une contraception ? A priori anovulation – effet contraceptif
- Risque osseux ?
 - Eviter chez les adolescentes
 - Associer de l'estradiol ?
- Risque de méningiome ? Pas de données
- Risque veineux : pas de sur-risque décrit
- Risque artériel et métabolique : pas de sur-risque décrit
- Troubles de l'humeur : attention