


GENESIS

N°203 - Trimestriel
JUIN/JUILLET
2020
ISSN 1275-9589

GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE - ENDOCRINOLOGIE



**QUESTIONS
PRATIQUES
À TOUS LES ACTEURS
DE LA SANTÉ
DE LA FEMME...**

Numéro

Spécial

SAGES-FEMMES

www.revuegenesis.fr

► ENDOMÉTRIOSE

Réduction de la douleur dans l'endométriose avec étude multicentrique randomisée, en double aveugle,



**Pr. Pierre Mares,¹
Dr. Audrey Pivano,²
Dr Auréa Cophignon³
et Pr. Aubert Agostini-
Ferrandes²**

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, CHU Nîmes, France
² Department of Gynecology and Obstetrics, CHU AP-HM Marseille, France
³ Department of Research and Development, Laboratoires Pronutri Carros, France

Introduction

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique dépendante des œstrogènes, affectant entre 6 et 10 % des femmes en âge de procréer et plus de 30 % des femmes infertiles^{1,2}. Des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, immunologiques et anatomiques jouent un rôle dans la pathogenèse^{1,3-5}.

La douleur peut persister malgré le traitement⁶. Les symptômes douloureux, notamment dysménorrhée, dyspareunie, douleur pelvienne non cyclique et dyschésie, altèrent la qualité de vie (QdV)⁷. Les analogues de la GnRH (gonadolibérine), les dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel et le danazol réduisent de manière significative les symptômes douloureux⁸. Les analogues de la GnRH sont associés à des effets secondaires hypo-œstrogéniques significatifs et à une perte de la densité minérale osseuse, limitant leur utilisation à une période de six mois⁹. Le danazol exerce des effets androgènes et anaboliques qui induisent un gain de poids, des œdèmes, une myalgie et de l'acné^{10,11} limitant également la durée du traitement à six mois¹². Le traitement laparoscopique de l'endométriose et l'excision de l'endomètre sont associés à des améliorations de la douleur. Les preuves concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont non concluantes¹³. Des preuves chez l'animal et l'homme indiquent que les ions métalliques peuvent activer les récepteurs des œstrogènes. Ils sont définis comme une variété de xéno-œstrogènes, dénommés métallo-œstrogènes^{14,16}, qui peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens⁵. Les antioxydants peuvent conférer une certaine protection contre les lésions d'endométriose, et les oligo-métaux peuvent modifier les niveaux du stress oxydatif avec un impact sur l'endométriose¹⁷⁻²⁰. Les effets des principaux oligo-métaux sur l'endométriose ont été récapitulés dans un article²¹. Une étude observationnelle menée chez 10 femmes présentant une endométriose de stades I-IV selon le score de la Société Américaine de Fertilité (American Fertility Society Score, AFSr) a suggéré une régression de la maladie et une atténuation des symptômes, notamment de la douleur pelvienne, après 60 jours de prise d'un assemblage spécifique d'oligo-métaux. Cette étude pilote a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une formulation d'oligo-métaux (complexes polymétalliques) (Nutri Endo dénommée C2MZZPSI) issu des recherches en Nutripuncture® du docteur Patrick VERET ayant un statut de complément alimentaire, chez des patientes présentant une endométriose de stade AFSr II, III et IV.

Matériels et méthodes

■ Schéma de l'étude

L'étude prospective, randomisée, en double aveugle, versus placebo a été conduite dans douze centres (France et Belgique). Le protocole a été publié²¹. L'étude approuvée par les autorités de tutelle a obtenu des avis favorables de comités d'éthiques et a suivi les directives CONSORT²² (France : CPP Ile-de-France 5 - Avis favorable avril 2015 ; Belgique : Comité d'éthique Liège CHR Citadelle - Avis favorable avril 2015). Les patientes ont signé un consentement pour participer à l'étude. Les patientes ont effectué une période de pré-inclusion sous placebo pendant un cycle menstruel (ou 30 jours pour les femmes en aménorrhée) afin d'exclure les répondeuses au placebo (diminution d'au moins 20 %

de la douleur). Les patientes ont ensuite été randomisées pour recevoir C2MZZPSI ou un placebo pendant 120 jours.

■ Critères d'inclusion

Les femmes non ménopausées (18 à 45 ans) avec un diagnostic d'endométriose (confirmé par laparoscopie et/ou laparotomie) de stade II-IV AFSr seul ou associé à une adénomyose, avec une douleur liée à l'endométriose \geq 40 mm sur une EVA de 0 à 100 mm étaient éligibles. Pour les patientes précédemment traitées de manière stable (contraceptifs hormonaux, AINS, ou toute autre modalité) la période entre le traitement et l'inclusion devait être d'au moins deux mois et six mois pour une chirurgie. Les femmes enceintes ou montrant une pathologie susceptible d'interférer avec l'endométriose et/ou l'adénomyose ont été exclues.

un assemblage spécifique d'oligométaux : contrôlée par placebo.

■ Traitement à l'étude

Au cours de la période de pré-inclusion les patientes ont pris une séquence de 10 comprimés de placebo par voie orale (à croquer pour faciliter l'absorption sublinguale) dans l'ordre 1-10, en dehors des repas, le matin et le soir. Les patientes non répondeuses ont été traitées pendant 120 jours soit par C2M2ZPSI [C2M2ZPSI-1 (séquence de 10 comprimés par voie orale à croquer dans l'ordre 1-10, en dehors des repas, le matin) et C2M2ZPSI-2 (séquence de 10 comprimés par voie orale à croquer dans l'ordre 1-10, en dehors des repas, le soir)] ou par placebo suivant le même schéma. Les comprimés de C2M2ZPSI contiennent du calcium, magnésium, zinc, manganèse, sodium, sel, cuivre, fer à concentrations séquentielles.

■ Suivi

Quatre visites J-45 à J-30, J0, J60 et J120 étaient prévues. Les patientes évaluaient leur douleur quotidiennement sur une EVA de 100 mm, et à chaque visite. Les patients ont rempli le questionnaire de QdV EHP-30 (*Endometriosis Health Profile-30*) à J0, J60 et J120, et un test de grossesse urinaire a été réalisé lors de chaque visite. Les patientes enregistraient leurs pertes sanguines, l'utilisation d'AINS et les événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG).

■ Critères d'évaluation

Le critère principal était la différence en % de l'aire sous la courbe (AUC) moyenne pour la douleur de J0 à J120 basée sur l'enregistrement quotidien de la douleur (EVA de 0 à 100 mm) par rapport à la période de pré-inclusion. Les critères d'évaluation secondaires étaient : le changement du score total du questionnaire EHP-30, le nombre de comprimés d'ibuprofène consommés au cours de la phase de prise du produit, le pourcentage de jours avec des pertes sanguines et la fréquence des EI/EIG.

■ Taille de l'échantillon

Calculé pour le critère principal, 23 patientes par groupe étaient suffisantes pour détecter une différence statistiquement significative de 20 %

entre les 2 groupes (risque alpha de 5%; puissance de 90%), en prenant comme hypothèse un changement de 10 % dans le groupe placebo et de 30 % dans le groupe C2M2ZPSI et un écart type commun de 20 %. La nature pilote de l'étude, l'absence de données préliminaires et un taux d'abandon estimé après la période de pré inclusion de 15 % à 20 %, ont conduit à inclure 60 patientes pour disposer de 46 patientes achevant l'étude.

■ Randomisation et aveugle

La randomisation était informatique, automatisée et centralisée. Patientes, investigateurs, collaborateurs et les personnes évaluant les résultats étaient en aveugle. Les comprimés placebo et C2M2ZPSI étaient similaires (forme, taille, couleur et aspect).

■ Méthodes statistiques

L'analyse (logiciel IBM-SPSS Statistics Version 21.0) a inclus toutes les patientes randomisées ayant pris au moins une dose du produit. Les patientes bénéficiant d'une chirurgie, d'un changement thérapeutique majeur et/ou ayant développé une grossesse confirmée ou ayant arrêté la prise du médicament au cours de l'étude ont été exclues. Les valeurs manquantes n'ont pas été remplacées. Le critère principal et les critères secondaires de l'efficacité ont été comparés en utilisant un test t de Student. Une analyse de covariance en mesures répétées a été conduite pour les mesures répétées. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les fréquences des EI.

Résultats

■ Population

Au total, 63 femmes ont été randomisées entre le 28 mai 2015 et le 31 décembre 2016 (32 groupe C2M2ZPSI et 31 groupe placebo) et 43 femmes ont complété l'étude (23 groupe C2M2ZPSI et 20 groupe placebo). Les motifs de sorties prématurées d'étude sont respectivement dans les groupes C2M2ZPSI/placebo : retrait de consentement (2/0); perdu de vue (3/0); EIG (0/1) ; EI (0/4) ; grossesse (0/1) ; autres motifs

ENDOMÉTRIOSE

**TABLEAU 1 :
CARACTÉRISTIQUES
DÉMOGRAPHIQUES ET
CARACTÉRISTIQUES
CLINIQUES INITIALES
APRÈS LA PÉRIODE
DE PRÉ-INCLUSION
SOUS PLACEBO.**

* 1 donnée manquante EHP:
Endometriosis Health Profile-30,
EHP-30 Douleur (11 questions),
contrôle et impuissance (6 questions),
émotion (4 questions),
soutien social (6 questions),
image de soi (3 questions)

	Placebo n =31	C2M2ZPSI n =32
Age - moyenne (écart type) ans	32,4 (6,5)	35,7 (5,9)
Délai depuis chirurgie - moyenne (écart type) mois	28,1 (28,5)*	37,8 (39,8)
Indice de masse corporelle - moyenne (écart type) kg/m ²	22,9 (3,3)	24,9 (7,1)
Ancienneté endométriose moyenne (écart type) ans	4,0 (3,3)	4,7 (4,9)
Intensité douleur au cours du dernier cycle - EVA 0-100	70,9 (16,0)	66,5 (14,1)
Score EHP à J0 - score de 0 à 100	59,0 (14,6)	52,3 (24,8)
Score EHP psychologique -score de 0 à 100	18,2 (4,8)	13,3 (8,4)

(1/1); non précisé (3/4). Les caractéristiques des patientes figurent dans le **tableau 1**.

Critère d'évaluation principal et évaluations apparentées de la douleur

Critère principal

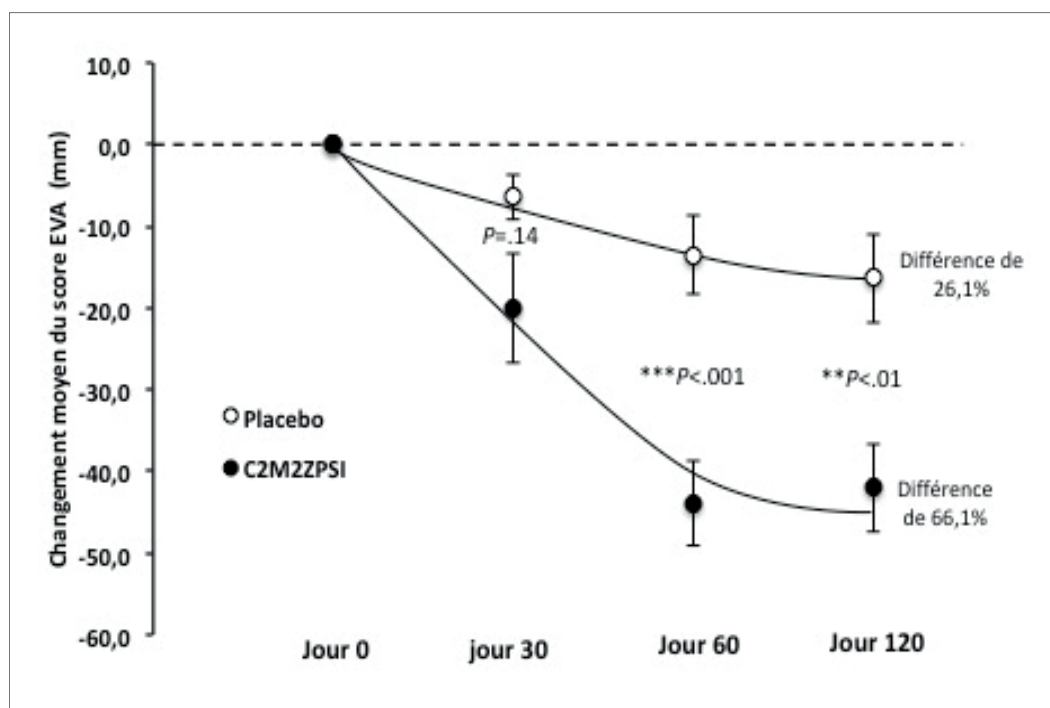
L'AUC moyenne pour la douleur entre J0 et le J120 basée était significativement plus faible dans le groupe C2M2ZPSI avec une AUC moyenne de 37 mm, contre 64 mm dans le groupe placebo. La différence par rapport à la période de pré-inclusion était statistiquement significative entre les 2 groupes en faveur du groupe C2M2ZPSI ($p < 0,001$).

Evaluations apparentées de la douleur

Le changement moyen par rapport aux valeurs initiales de douleur, mesurée à J30, J60 et J120 a atteint des valeurs significativement inférieures dans le groupe C2M2ZPSI par rapport au placebo, avec une réduction de 42 mm (-66,1%) et de 16,4 mm (-26,1%) respectivement ($p = 0,001$) (**Figure 1**).

Un nombre significativement supérieur de patientes dans le groupe C2M2ZPSI (21/23 patientes [91,3 %]) par rapport au groupe placebo (5/19 patientes [26,3 %]) a présenté une diminution significative de la douleur entre J0 et J120 ($p = 0,003$).

**FIGURE 1 :
CHANGEMENT
MOYEN DU SCORE
EVA,
ENTRE LE JOUR 0
ET LE JOUR 120.**



■ Critères d'évaluation secondaires

Le nombre moyen de comprimés d'ibuprofène pris quotidiennement entre J0 et J120 montrait une tendance inférieure dans le groupe C2M2ZPSI (6,9 ; 7,7 ; 3,7 et 5 comprimés/mois) par rapport au placebo (13,7 ; 9 ; 11,6 et 10,1 comprimés/mois). La différence entre les groupes de l'étude était significative entre J60 et J90 ($p < 0,01$). Il n'a été observé de différence significative du pourcentage moyen du nombre de jours avec perte de sang entre J0 et J120 entre les deux groupes ($p = 0,939$ et $0,830$ en utilisant l'âge et le score EHP-30 comme covariables). Dans le groupe placebo, le score EHP-30 a diminué de 58,96 à 50,71 entre J0 et J120. Le score EHP-30 a montré une diminution inférieure dans le groupe C2M2ZPSI (52,29 à 48,65 entre la randomisation et le J120).

■ Tolérance

Quatre-vingt sept EI ont été rapportés (42 chez 18 patientes (18/31 [58,1 %]) dans le groupe placebo et 45 chez 19 patientes 19/32 [59,4 %] dans le groupe C2M2ZPSI) ($p < 0,05$). Trente-trois ($n = 33$) EI ont été considérés comme potentiellement imputables au produit (18 chez 8 patientes (8/31 [25,8 %]) dans le groupe placebo et 15 chez 8 patientes (8/32 [25,0 %]) dans le groupe C2M2ZPSI ($p > 0,05$)). Quatre EI graves (EIG) ont été rapportés (2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe C2M2ZPSI) chez 4 patientes ($p > 0,05$). Aucun de ces EIG n'a été considéré comme imputable au produit. Les EI rapportés les plus fréquents (au moins 3 cas pour les 2 groupes) étaient respectivement pour le groupe C2M2ZPSI et placebo : bouffées vasomotrices (1 cas vs 2), maux de têtes (1 cas vs 2), douleurs d'estomac (1 cas vs 2), mastodynies (0 cas vs 3), saignements menstruels (4 cas vs 2 cas), saignements gynécologiques (0 cas vs 4).

■ Discussion

Cette étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, conduite chez des patientes présentant une douleur associée à l'endométriose et traitées par C2M2ZPSI a montré une diminution significative de leur douleur, par rapport au placebo. Une diminution progressive de la douleur a été observée entre J0 et J30 mais l'effet a été mis en évidence vraiment à partir de J60. La diminution de la valeur de l'EVA constatée dans le groupe placebo, mais nettement inférieure à celle observée dans le groupe C2M2ZPSI, est associée à l'effet placebo classique²⁵. Malgré ce gain sur la douleur, nous n'avons pas observé d'amélioration significative

de la QdV dans le groupe C2M2ZPSI par rapport au placebo. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patientes sous placebo ont compensé leur douleur en utilisant davantage d'AINS. Aucun effet sur les pertes de sang n'a été observé.

À notre connaissance, l'efficacité potentielle des oligo-métaux contre la douleur associée à l'endométriose n'a jamais été testée au cours d'une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.

Aucun effet aussi important n'avait été obtenu avec l'administration orale d'Elagolix, un antagoniste de la GnRH oral²⁶ ou avec la desloréline (agoniste de la GnRH)²⁷, ou encore avec les inhibiteurs de l'aromatase²⁸ ou avec *Lactobacillus gasseri* OLL2809²⁹, mais un effet similaire avait été obtenu avec DLBS1442, un extrait bioactif semi-polaire breveté et standardisé du fruit de *Phaleria macrocarpa*³⁰ et le diénogest³¹.

Dans un précédent article nous avons décrit méthodiquement les effets potentiels des oligo-métaux²¹. Certains d'entre eux ont des effets positifs, négatifs et/ou mitigés sur la maladie ou sur les affections pouvant conduire à cette pathologie. La grande majorité des résultats ont été obtenus in vitro sur des modèles animaux ou ex vivo sur des tissus de patientes souffrant de la maladie. Certains oligo-métaux non utilisés au cours de cette étude pourraient éventuellement être intéressants pour les femmes souffrant d'endométriose, mais ils ne sont pas autorisés dans les compléments alimentaires (Journal officiel de l'Union européenne L314/36, 2009). C'est le cas de certains métaux lourds, notamment le cadmium, le nickel ou le plomb²¹.

En conclusion, cette étude ouvre la voie à une médecine complémentaire de l'endométriose, caractérisée par une grande sécurité d'emploi. Les résultats positifs observés avec les effets de C2M2ZPSI ont révélé que la réduction de la douleur concernait 91,3 % des patientes, avec une réduction de la douleur de 66,1%. Ces résultats doivent faire l'objet d'investigations complémentaires afin de confirmer les résultats de cette étude pilote, et comprendre si le produit agit sur les paramètres physiologiques et/ou histologiques.

Le Pr. Pierre Mares,¹ le Dr. Audrey Pivano,^{2,4} et Pr. Aubert Agostini-Ferrandes² ont participé en tant qu'investigateur de l'étude.

Le Dr Auréa Cophignon³ était en cursus post-doctoral au laboratoire Pronutri.

Cette étude est parrainée par les laboratoires Pronutri.

▶ ENDOMÉTRIOSE

RÉFÉRENCES

1. L. C. Giudice et L. C. Kao, « Endometriosis », *Lancet*, vol. 364, no 9447, p. 1789-1799, nov. 2004.
2. C. M. Peterson *et al.*, « Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 208, no 6, p. 451.e1-11, juin 2013.
3. J.-F. Heilier, J. Donnez, et D. Lison, « Organochlorines and endometriosis: a mini-review », *Chemosphere*, vol. 71, no 2, p. 203-210, mars 2008.
4. J. L. Herington, K. L. Bruner-Tran, J. A. Lucas, et K. G. Osteen, « Immune interactions in endometriosis », *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 7, no 5, p. 611-626, sept. 2011.
5. F. M. Reis, F. Petraglia, et R. N. Taylor, « Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis », *Hum Reprod Update*, vol. 19, no 4, p. 406-418, juill. 2013.
6. M. Morotti, K. Vincent, et C. M. Becker, « Mechanisms of pain in endometriosis », *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 209, p. 8-13, févr. 2017.
7. A. Marques, L. Bahamondes, J. M. Aldrighi, et C. A. Petta, « Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire », *J Reprod Med*, vol. 49, no 2, p. 115-120, févr. 2004.
8. J. Brown et C. Farquhar, « Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, mars 2014.
9. M. Sagsveen, J. E. Farmer, A. Prentice, et A. Breeze, « Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density », *Cochrane Database Syst Rev*, no 4, p. CD001297, 2003.
10. K. O. Biberoglu et S. J. Behrman, « Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 139, no 6, p. 645-654, mars 1981.
11. M. Rotondi *et al.*, « Depot leuporelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis », *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, vol. 23, no 6, p. 523-526, 2002.
12. R. F. Valle et J. J. Sciarra, « Endometriosis: treatment strategies », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 997, p. 229-239, nov. 2003.
13. J. D. Allen, R. F. Brinkhuis, L. van Deemter, J. Wijnholds, et A. H. Schinkel, « Extensive contribution of the multidrug transporters P-glycoprotein and Mrp1 to basal drug resistance », *Cancer Res.*, vol. 60, no 20, p. 5761-5766, oct. 2000.
14. P. D. Darbre, « Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast », *J Appl Toxicol*, vol. 26, no 3, p. 191-197, juin 2006.
15. M. D. Johnson *et al.*, « Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland », *Nat. Med.*, vol. 9, no 8, p. 1081-1084, août 2003.
16. A. Stoica, B. S. Katzenellenbogen, et M. B. Martin, « Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium », *Mol. Endocrinol.*, vol. 14, no 4, p. 545-553, avr. 2000.
17. A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B. J. Premkumar, A. Shaman, et S. Gupta, « The effects of oxidative stress on female reproduction: a review », *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 10, p. 49, juin 2012.
18. A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa, N. Vrachnis, et I. Lambrinouadaki, « Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 286, no 1, p. 99-103, juill. 2012.
19. S. Defrère, J. C. Lousse, R. González-Ramos, S. Colette, J. Donnez, et A. Van Langendonck, « Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis », *Mol. Hum. Reprod.*, vol. 14, no 7, p. 377-385, juill. 2008.
20. M. Szczepańska, J. Koźlik, J. Skrzypczak, et M. Mikołajczyk, « Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle », *Fertil. Steril.*, vol. 79, no 6, p. 1288-1293, juin 2003.
21. D. Oberweis, P. Mandelenat, et M. Nisolle, « A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy of trace elements in the treatment of endometriosis-related pain: study design and methodology », *Nutrition and Dietary Supplements*, vol. 8, 2016.
22. K. F. Schulz, D. G. Altman, et D. Moher, « CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials », *Trials*, vol. 11, p. 32, mars 2010.
23. T. J. Kaptchuk *et al.*, « Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome », *BMJ*, vol. 336, no 7651, p. 999-1003, mai 2008.
24. R. Garry, R. Clayton, et J. Hawe, « The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators », *BJOG*, vol. 107, no 1, p. 44-54, janv. 2000.
25. D. D. Price, D. G. Finniss, et F. Benedetti, « A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought », *Annu Rev Psychol*, vol. 59, p. 565-590, 2008.
26. E. C. Dun et H. S. Taylor, « Elagolix: a promising oral GnRH antagonist for endometriosis-associated pain », *Oncotarget*, vol. 8, no 59, p. 99219-99220, nov. 2017.
27. S. K. Agarwal *et al.*, « Treatment of Endometriosis with the GnRHa Deslorelin and Add-Back Estradiol and Supplementary Testosterone », *Biomed Res Int*, vol. 2015, 2015.
28. S. Ferrero, D. J. Gillott, P. L. Venturini, et V. Remorgida, « Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review », *Reprod Biol Endocrinol*, vol. 9, p. 89, juin 2011.
29. H. Itoh, T. Sashihara, A. Hosono, S. Kaminogawa, et M. Uchida, « Lactobacillus gasseri OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model », *Cytotechnology*, vol. 63, no 2, p. 205-210, mars 2011.
30. R. R. Tjandrawinata, D. Nofiarny, L. W. Susanto, P. Hendri, et A. Clarissa, « Symptomatic treatment of premenstrual syndrome and/or primary dysmenorrhea with DLBS1442, a bioactive extract of Phaleria macrocarpa », *Int J Gen Med*, vol. 4, p. 465-476, juin 2011.
31. S. A. Kim, M. J. Um, H. K. Kim, S. J. Kim, S. J. Moon, et H. Jung, « Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis », *Obstet Gynecol Sci*, vol. 59, no 6, p. 506-511, nov. 2016.