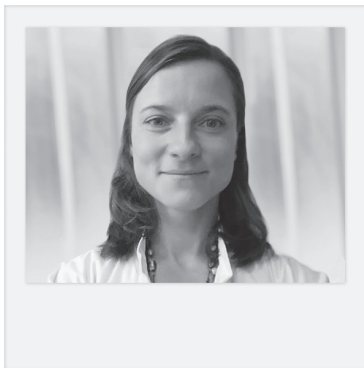


Traitement médical de l'endométriose

RÉSUMÉ : L'endométriose touche 6 à 10 % des femmes en âge de procréer. L'objectif du traitement médical est de soulager les douleurs liées à cette pathologie, dont la prise en charge est médico-chirurgicale. Les traitements hormonaux, en association avec les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), constituent la base du traitement médical de cette maladie estrogéno-sensible.

Les contraceptions estroprogestatives et les macroprogestatifs constituent des traitements de première intention. Les agonistes de la GnRH, DIU au lévonorgestrel et microprogestatifs, sont également des options thérapeutiques. Le traitement médical de première intention de l'adénomyose est le DIU au lévonorgestrel. De futurs traitements médicaux (hormonaux et non hormonaux) sont à l'étude et devraient permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique. Une prise en charge globale et multidisciplinaire est recommandée pour cette pathologie chronique.



→ **Ch. ROUSSET-JABLONSKI,
M. POILBLANC, F. GOLFIER**
Service de Chirurgie gynécologique
et Cancérologie – Obstétrique,
Centre hospitalier Lyon-Sud,
PIERRE-BÉNITE.

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial en dehors de l'endomètre et du myomètre. Les localisations les plus fréquentes sont le péritoine pelvien, les ovaires et la cloison rectovaginale, et plus rarement le diaphragme, la plèvre et le péricarde. Les implants endométriosiques péritonéaux proviennent du reflux menstruel dans la cavité péritonéale de cellules endométriales dont la croissance est dépendante des estrogènes [1]. La symptomatologie typique associe dysménorrhées (50 à 90 % des cas), dyspareunies profondes, douleurs pelviennes chroniques, parfois associées à une symptomatologie digestive ou urinaire [1]. L'endométriose pelvienne peut également être responsable d'infertilité. L'endométriose concerne 6 à 10 % de la population féminine en âge de procréer, 50 à 60 % des femmes souffrant de douleurs pelviennes, et jusqu'à 50 % des femmes infertiles [1].

Le pic de fréquence se situe autour de l'âge de 40 ans.

L'adénomyose est définie comme la présence de glandes et de stroma endométriaux dans le myomètre. Fréquemment asymptomatique, elle peut se manifester par des ménorragies (50 % des cas), des dysménorrhées (30 % des cas), des métrorragies (20 % des cas), et parfois des dyspareunies [2].

L'estrogénodépendance de ces pathologies a poussé à l'utilisation thérapeutique d'hormones supprimant l'ovulation et réduisant le flux menstruel.

Quand traiter une endométriose ou une adénomyose ?

L'objectif principal du traitement médical de l'endométriose est le traitement de la douleur, et pour l'adénomyose

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

celui des douleurs ou des ménométrorragies. Seule une endométriose pelvienne douloureuse ou une adénomyose symptomatique devra faire l'objet d'un traitement médical.

En cas d'infertilité, aucun traitement médical administré seul n'a prouvé son efficacité pour améliorer la fertilité. Il n'y a donc pas lieu de prescrire un traitement hormonal antigonadotrope dans cette situation [3, 4]. Une infertilité dans un contexte d'endométriose devra faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

La discussion entre traitement médical ou chirurgical d'une endométriose dépendra du type d'endométriose (endométriose profonde/superficielle, atteinte digestive/urinaire, endométrioses...), de la symptomatologie, des souhaits de la patiente, de la tolérance et de l'efficacité des traitements médicaux. Les bénéfices d'une chirurgie en termes d'amélioration des douleurs devraient toujours être mis en balance avec les risques de complications opératoires. Ainsi, il est recommandé que les chirurgies pour endométriose profonde soient réalisées dans des centres spécialisés et dans le cadre d'une approche multidisciplinaire [5].

Traitement médical de l'endométriose douloureuse

1. Traitements de première intention

• **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les AINS ont une efficacité prouvée dans la prise en charge des dysménorrhées et figurent en traitement de première intention des endométrioses douloureuses selon les recommandations de l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) [3].

• **Contraception estroprogestative (COP)**

Les estroprogestatifs interfèrent avec l'endométriose par leur effet antigonadotrope, par la réduction du flux menstruel et par un possible effet sur l'implantation des cellules endométriales ayant reflué [6]. Compte tenu de leur efficacité, de leur bonne tolérance et de leur faible coût, les COP sont considérées comme un des traitements de première intention des douleurs liées à l'endométriose, en association avec les AINS [1, 3, 4]. Leur efficacité comparée à celle d'un placebo a été démontrée sur les dysménorrhées, les dyspareunies profondes et les douleurs intermenstruelles, ainsi que sur la diminution du volume des endométrioses.

Les patientes souffrant encore de dysménorrhées sous COP en discontinu peuvent bénéficier d'un schéma d'administration en continu [6], qui accentue l'effet antigonadotrope et supprime le flux menstruel. Une diminution du score moyen de douleurs a ainsi été observée [6]. Cependant, l'efficacité de cette stratégie sur les douleurs est inconstante : 20 à 25 % des patientes se plaignent de douleurs persistantes sous ce type de traitement. L'un des problèmes fréquemment rencontré est la survenue de *spottings*, qui peut être limitée en utilisant une contraception monophasique et en prévoyant régulièrement des arrêts de 7 jours.

• **Macroprogestatifs**

Les macroprogestatifs ont une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose [4, 5, 7]. Celle-ci est liée à leur action antigonadotrope, ainsi qu'à leurs effets directs sur le tissu endométrial eutopique et ectopique. Il n'existe pas d'essai comparant l'efficacité des différents progestatifs entre eux. Seuls certains progestatifs ont fait l'objet d'études [7, 8]. En France, certains autres progestatifs sont utilisés hors AMM pour leur

bonne tolérance et leur effet antigonadotrope (**tableau 1**) [4]. Compte tenu de leur efficacité, de leur faible coût et de leur relative bonne tolérance, les macroprogestatifs sont considérés par l'ESHRE comme un traitement de première intention [3]. Les progestatifs injectables (acétate de médroxyprogestérone) ont également une bonne efficacité dans cette indication.

• **DIU au lévonorgestrel (LNG)**

Le LNG entraîne une atrophie glandulaire endométriale, une décidualisation du stroma, freine la prolifération des cellules endométriales, augmente l'activité apoptotique, et a des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Le passage sérique de faibles concentrations de LNG pourrait expliquer un effet systémique. Le DIU au LNG serait efficace chez certaines patientes dans la réduction des dysménorrhées et douleurs pelviennes liées à l'endométriose (réduction satisfaisante des douleurs chez 60 à 90 % des patientes) [1, 9], avec une efficacité comparable à celle des agonistes de la GnRH [9], malgré une activité antigonadotrope très aléatoire. Son efficacité est insuffisante en cas d'endométriose extra-pelvienne. L'ESHRE [3] considère le DIU au LNG comme l'une des options en cas d'endométriose douloureuse.

• **Microprogestatifs et implant à l'étonogestrel**

Chez certaines patientes, ils permettraient une nette amélioration de la symptomatologie [9], notamment par l'aménorrhée parfois induite. Cependant, l'absence d'effet antigonadotrope constant n'en fait pas des traitements de première intention. Ainsi, on proposera en première intention un estroprogestatif (en discontinu, ou en continu, notamment si les douleurs persistent en discontinu) ou un progestatif à dose antigonadotrope (en discontinu ou en continu) [3, 4]. Le choix du type

	Nom de la molécule	Nom commercial	Posologie
Progestatifs ayant l'AMM "endométriose"	Acétate de chlormadinone	Lutéran	10 mg/j, 21 j/28 ou en continu
	Acétate de médroxyprogestérone	Depo-Provera	1 injection IM de 150 mg toutes les 12 semaines
	Médrogestone	Colprone 5 mg	2 à 3 cp 21j/28 ou en continu
	Diénogest	Visanne	2 mg/j, 1 cp/j en continu
Progestatifs utilisés hors AMM	Acétate de cyprotérone	Androcur	1 cp de 50 mg 21 j/28 ou en continu
	Acétate de nomégestrol	Lutenyl	1 cp de 5 mg/j 21 j/28 ou en continu
	Promégestone	Surgestone	1 cp de 0,5 mg/j 21 j/28 ou en continu

TABLEAU I : Progestatifs pouvant être utilisés dans le cadre de l'endométriose [4].

de traitement dépendra des préférences de la patiente, des effets secondaires, des coûts et de la disponibilité des traitements [3]. À l'issue de 3 mois de traitement symptomatique de première intention, en cas de bonne efficacité et tolérance, il convient de continuer le même traitement [3].

2. Traitements de seconde intention

• Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la GnRH [5] ont une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose par une triple action : anovulation, hypoestrogénie, atrophie endométriale avec aménorrhée. Ils sont contraceptifs puisque fortement antigonadotropes. Cependant, compte tenu de leurs effets secondaires liés à l'hypoestrogénie (principalement le risque de déminéralisation osseuse), ils ne peuvent être utilisés plus de quelques mois seuls (habituellement 6 mois). Une *add-back therapy* par estrogènes ou estroprogestatifs peut être associée, permettant de prolonger le traitement jusqu'à 1 an, avec maintien de la densité minérale osseuse [1, 3, 10]. L'efficacité sur les douleurs doit alors être réévaluée, mais elle est souvent constante [10]. Leur utilisation n'est pas recommandée chez les adolescentes compte tenu des effets osseux. Il n'existe pas de consensus sur la durée

maximale d'utilisation [3]. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité sur les douleurs entre les différents traitements médicaux : estroprogestatifs, macroprogestatifs, agonistes de la GnRH [1, 3].

• Inhibiteurs de l'aromatase

Une synthèse anormale d'estrogènes a été retrouvée au sein des implants endométriosiques. En association avec un traitement antigonadotrope (progestatif ou aGnRH), les inhibiteurs de l'aromatase pourraient ainsi avoir une efficacité particulière par une action systémique et locale. Des essais randomisés ont d'ores et déjà montré une bonne efficacité de ce type d'association qui, pour l'ESHRE [3], pourrait être proposé en cas d'endométriose réfractaire aux autres traitements médicaux et chirurgicaux. Leur tolérance reste cependant une limite à leur utilisation.

3. Place du traitement médical avant ou après traitement chirurgical de l'endométriose

>>> **En préopératoire**, la prise d'un traitement médical permet de réduire les scores AFS. Néanmoins, cela n'entraîne pas d'amélioration des douleurs postopératoires. Ainsi, un traitement médical ne doit pas être prescrit dans le but d'améliorer l'efficacité chirurgicale [3].

>>> **En postopératoire** d'une chirurgie pour endométriose, l'ESHRE recommande l'utilisation d'un DIU au LNG ou d'une COP au moins 18 à 24 mois pour la prévention secondaire des dysménorrhées [3]. Après kystectomie (endometriome), l'ESHRE recommande (grade A) la prescription d'une contraception hormonale combinée en prévention secondaire des endometriomes [3, 11].

Traitement médical de l'adénomyose

Le premier temps thérapeutique est médical, même si au-delà de la période du désir de procréation, l'hystérectomie peut être proposée en première intention. Les traitements médicaux proposés sont comparables à ceux utilisés dans l'endométriose et visent à empêcher la stimulation hormonale du tissu ectopique. Aucun médicament ne fait disparaître l'adénomyose et l'arrêt du médicament conduit à une reprise évolutive de la maladie dans un délai incertain.

1. Traitement de première intention : DIU au lévonorgestrel (LNG)

Le LNG induit une atrophie glandulaire endométriale, entraîne une décidualisation du stroma, freine la prolifération des cellules

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

POINTS FORTS

- ➔ Seules les endométrioses et adénomyoses symptomatiques justifient un traitement médical.
- ➔ Une approche multidisciplinaire est recommandée afin de discuter de l'articulation entre traitement médical et chirurgical.
- ➔ Les traitements de première intention de l'endométriose pelvienne associent les antalgiques, AINS, aux estroprogestatifs ou macroprogestatifs.
- ➔ Le DIU au lévonorgestrel est le traitement médical de première intention de l'adénomyose symptomatique.
- ➔ Le choix du type de traitement se fait au cas par cas, et plusieurs traitements successifs sont souvent nécessaires.

endométriales, augmente l'activité apoptotique, et a des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs. Il a une bonne efficacité (qui se poursuit au moins 3 ans après l'insertion) sur la réduction des douleurs, de l'abondance des saignements en cas de ménorragies et du volume utérin [12]. Le DIU au LNG est par conséquent un traitement de choix en cas d'adénomyose symptomatique ; il est

considéré comme une alternative à la chirurgie en cas de ménorragies [13].

2. Autres traitements

- **Estroprogestatifs**

Ils peuvent avoir une action bénéfique sur l'adénomyose par leur effet antigonadotrope et par la réduction de l'abondance des règles. Ils peuvent, en

cas de dysménorrhée, être utilisés en continu afin d'obtenir une aménorrhée. Cependant, dans certains cas, une aggravation des symptômes avec augmentation du volume utérin peut survenir [14].

- **Macroprogestatifs**

Par leur action antigonadotrope, et leurs effets directs sur le tissu endométrial eutopique et ectopique, ils peuvent réduire les symptômes liés à l'adénomyose. Ils permettent de réduire significativement l'abondance des saignements en cas de ménorragies [15].

- **Agonistes de la GnRH**

Ils diminuent les symptômes de l'adénomyose (dysménorrhées, ménométrorragies, volume utérin) [1]. Cependant, ils ne peuvent pas être prescrits de façon prolongée. La place de l'*add-back therapy* n'a pas été définie dans cette indication [1].

- **Microprogestatifs, implant à l'étonogestrel**

Il n'existe aucune donnée spécifique sur leur efficacité en cas d'adénomyose.

Centres d'excellence Nexplanon

MSD France annonce le lancement des centres d'excellence Nexplanon, dont la création résulte d'une réflexion menée conjointement par MSD et les membres du Groupe d'Experts de Réflexion autour de l'Implant Contraceptif (GERICO).

La formation des professionnels de santé en matière de pose, de localisation et de retrait de Nexplanon est essentielle pour assurer le bon usage du produit et une prise en charge optimale des patientes. Dans cette perspective, la vocation des centres d'excellence Nexplanon est de former et d'accompagner les professionnels de santé, avec un double objectif :

- offrir une formation de haut niveau pour les praticiens qui souhaitent commencer à proposer Nexplanon à leurs patientes ;
- créer un lieu d'échanges de bonnes pratiques pour renforcer la formation continue et permettre le partage du savoir-faire entre praticiens.

Concrètement, les centres d'excellence sont mis en place principalement dans les centres hospitaliers, autour des médecins référents de la région et d'un expert national du groupe GERICO.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires MSD.

Traitements associés et règles hygiéno-diététiques

Une prise en charge de la douleur doit être associée avec, en plus des AINS, la prescription d'antalgiques simples (paracétamol), d'antispasmodiques (phloroglucinol, tiémonium). Certains conseils et règles hygiéno-diététiques peuvent être prodigués, comme l'application locale d'une vessie de glace, d'une bouillotte chaude, la prise d'un bain chaud. La pratique de la relaxation et un soutien psychologique peuvent faciliter la gestion de la douleur en cas de douleurs invalidantes.

Perspectives et futurs traitements médicaux

• Traitements hormonaux

Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs) sont une piste de traitement d'avenir de l'endométriose : des études *in vitro* et chez l'animal [16] ont retrouvé une efficacité de ce type de molécules. Des essais de phase I et II utilisant un antagoniste de la GnRH *per os* (elagolix) ont montré une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose. Des essais de phase III sont en cours.

• Traitements non hormonaux

Différents traitements sont à l'essai, jouant sur les voies de l'inflammation (anti-TNF α , inhibiteurs COX-2), de la vascularisation (facteurs anti-angiogéniques), de l'adhésion et de l'invasion tissulaire.

• Médecines alternatives

La phytothérapie, l'acupuncture, la physiothérapie et la médecine chinoise font l'objet d'études, mais les données d'efficacité sont pour le moment de faible qualité.

Conclusion

De nombreux traitements médicaux de l'endométriose sont disponibles. L'endométriose est une maladie chronique qui nécessite souvent plusieurs lignes de traitements médicaux et/ou chirurgicaux chez une même patiente. La variabilité interindividuelle de l'efficacité et de la tolérance des traitements nécessite une prise en charge au cas par cas. Les échappements aux traitements ne sont pas rares, et plusieurs lignes successives sont souvent nécessaires. Une prise en charge multidisciplinaire, avec discussion de l'ensemble des acteurs médico-chirurgicaux concernés, est recommandée.

Bibliographie

1. GIUDICE LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*, 2010;362:2389-2398.
2. FERNANDEZ H, DONNADIEU AC. Adénomyose. *J Gyn Obstet Biol Reprod*, 2007;36:179-185.
3. DUNDELMAN GAJ, VERMEULEN N, BECKER C *et al*. ESHRE Guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014;29:400-412.
4. AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose). *J Gyn Obstet Biol Reprod*, 2007;36:193-199.
5. FERRERO S, ALESSANDRI F, RACCA A *et al*. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril*, 2015;104:771-792.
6. VERCELLINI P, ESKENAZI B, CONSONNI D *et al*. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2011;17:159-170.
7. VERCELLINI P, CORTESI I, CROSIGNANI PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril*, 1997;68:393-401.
8. VERCELLINI P, DE GIORGI O, MOSCONI P *et al*. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*, 2002;77:52-61.
9. BAHAMONDES L, PETTA CA, FERNANDES A *et al*. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*, 2007;75(6 suppl):S134-139.
10. WU D, HU M, HONG L *et al*. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290:513-523.
11. VERCELLINI P, SOMIGLIANA E, DAGUATI R *et al*. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;198:504.
12. SHENG J, ZHANG WY, ZHANG JP *et al*. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*, 2009;79:189-193.
13. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update*, 2008;14:197-208.
14. FALK RJ, MULLIN BR. Exacerbation of adenomyosis symptomatology by estrogen-progestin therapy: a case report and histopathological observations. *Int J Fertil*, 1989;34:386-389.
15. LETHABY A, IRVINE G, CAMERON I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;23:CD001016.
16. MERVIEL P, LOURDEL E, SANGUIN S *et al*. Interest of selective progesterone receptor modulators in endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:524-528.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.