

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2006
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Le traitement médical de l'endométriose

S. CHRISTIN-MAITRE *
(Paris)

L'endométriose est connue depuis 1860, elle atteint environ 10% des femmes mais les mécanismes impliqués dans cette pathologie sont encore très mal élucidés. Les lésions seraient secondaires à un reflux menstruel dans la cavité péritonéale. Cependant, beaucoup de femmes présentent un reflux menstruel, alors que moins de 10% ont une endométriose. **Guidice et al.**, dans une revue récente du **Lancet** en 2004 ont repris toutes les théories physiopathologiques de l'endométriose évoquées à ce jour [1]. Il est classique de dire que cette pathologie est **estrogéno-dépendante** et implique de nombreux processus inflammatoires. Cependant, cette année, de nouvelles théories ont vu le jour, en particulier «le manque de sensibilité à la progestérone» du tissu **endométriosique**. Cette pathologie pourrait être la conséquence d'une

* Service d'Endocrinologie de la Reproduction – Hôpital Saint-Antoine – 75012 Paris – Université Paris VI – Paris

résistance à la progestérone. De plus, ces derniers mois ont été marqués par des progrès dans la connaissance de la génétique de l'endométriose, de nouveaux modèles animaux et enfin des avancées sur la théorie dite «environnementale» ainsi que des données nouvelles sur des facteurs de croissance. Cependant, ces avancées n'ont pas encore permis de révolutionner le traitement médical de l'endométriose. Les deux principaux problèmes thérapeutiques chez les femmes avec une endométriose sont la prise en charge de la douleur et de l'infertilité.

De nombreuses recommandations ont été établies ces dernières années pour le traitement médical de l'endométriose. Une revue de tous les traitements médicamenteux a été publiée en décembre 2005 par l'**AFSSAPS**. Elle reprend de manière exhaustive toutes les études ayant évalué les progestatifs, les **estroprogestatifs**, les agonistes de la **GnRH**, le **danazol**, les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une stratégie thérapeutique en fonction des stades de la maladie est proposée à la fin des recommandations.

Un des premiers messages pour tout médecin est de penser à l'endométriose. En effet, le délai moyen pour l'établissement du diagnostic en cas de douleurs est entre 6 et 11 ans. En cas d'infertilité, ce délai est d'environ 3 ans. Un deuxième message est qu'il est nécessaire d'évaluer le stade de la maladie et qu'en fonction de l'examen clinique et/ou de l'échographie, il est possible de réaliser un test thérapeutique de 3 mois pour la douleur. Le troisième message est que les formes profondes doivent être évaluées par un spécialiste. En effet, certaines formes d'endométriose comme les endométriomes de plus de 30 mm doivent être traités de manière chirurgicale d'emblée.

Pour la douleur, le traitement de première ligne de la dysménorrhée est la classe des antalgiques mais aussi les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces molécules sont efficaces en raison de l'effet antalgique sur la dysménorrhée. De manière surprenante, il existe peu d'études ayant comparé ce type de traitement à un placebo chez des femmes avec une endométriose. L'étude **Cochrane** a montré qu'il existait peu de preuves de l'efficacité d'un anti-inflammatoire dans l'endométriose [2].

En cas de douleurs pelviennes chroniques, les progestatifs ou les **estroprogestatifs** sont les traitements de première intention. En France, les progestatifs **macrodosés** sont disponibles et efficaces grâce à leur action **antigonadotrope**. D'autre part l'utilisation d'une contraception orale permet de diminuer les douleurs. Il n'existe pas d'étude ayant comparé directement les progestatifs et les estroprogestatifs. Une attitude thérapeutique plus nouvelle dans la prise en charge de l'endométriose est l'utilisation de contraceptifs de type continu et non discontinu.

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE L'ENDOMÉTRIOSE

Le but est de diminuer la fréquence des saignements et donc des douleurs menstruelles. Ce type de prescription est en train d'être évalué.

Le recours à un centre anti-douleur peut être conseillé en cas de douleurs rebelles aux traitements antigonadotropes. D'autre part, des programmes de « *coaching* » ont été suggérés pour une prise en charge psychologique et une amélioration de l'hygiène de vie.

Pour la fertilité, un traitement susceptible de supprimer l'ovulation quelques mois a été évalué dans de nombreuses études. Le **danazol**, l'acétate de **médroxyprogestérone**, une pilule contraceptive et les agonistes de la **GnRH** ont été testés par rapport à un placebo ou une absence de traitement. Le risque relatif de survenue d'une grossesse est de 0,74 avec un intervalle de confiance de 0,48 à 1,15. Ainsi aucun de ces traitements n'augmente le pourcentage de survenue d'une grossesse [3]. Ces patientes doivent être rapidement orientées dans des services de PMA afin de bénéficier de fécondation in vitro.

Les traitements médicaux peuvent être utilisés seuls mais aussi en pré- et/ou post-chirurgie de l'endométriose. Dans les endométrioses de stades III et IV de la classification de la Société Américaine de Fertilité (AFS) les agonistes de la GnRH en préopératoire permettent de réaliser l'intervention chirurgicale dans de meilleures conditions et d'avoir moins de récurrences de la maladie [4].

Une étude récente anglaise vient de montrer que toutes les différentes recommandations sur les traitements médicamenteux dans l'endométriose publiées depuis 20 ans ne sont pas basées sur des preuves scientifiques suffisantes [5].

Pour les traitements d'avenir de l'endométriose, il existe quelques pistes comme la classe **des inhibiteurs de l'aromatase**. En effet, comme les lésions sont **estrogéno-dépendantes**, l'activité **aromatase** qui permet la formation des estrogènes à partir des androgènes a été mesurée. Elle est augmentée dans le tissu **endométriosique** par rapport aux tissus contrôles. Cette augmentation est à la base des essais thérapeutiques qui commencent à voir le jour, utilisant les inhibiteurs de l'aromatase [6]. Il existe d'autres pistes pour de nouveaux traitements comme l'inhibition de **l'angiogénèse**. Ainsi, une première étude utilisant **l'endostatine** qui est un fragment protéolytique du collagène et un inhibiteur du VEGF, vient d'être publiée chez un modèle d'endométriose induite chez la souris. Ce traitement administré par une pompe ou par des injections quotidiennes diminue la croissance de lésions d'endométriose induites chirurgicalement d'environ 50% et n'altère pas la fertilité par rapport à celle de souris traitées par placebo

[7]. Il n'est cependant pas efficace sur les lésions déjà établies. D'autre part, si le tissu **endométriosique** est résistant à la progestérone, il est possible que les **SPRMs** (*Selective Progesterone Receptor Modulators*) représentent une voie d'avenir.

Bibliographie

1. Giudice L, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-99.
2. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* 2005; 19: CD004753.
3. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane database Syst Rev* 2003; 3: CD000155.
4. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometrioses surgery. *Cochrane database Syst Rev* 2004; 3: CD003678.
5. Appleyard T, Mann CH, Khan KS. Guidelines for the management of pelvic pain associated with endometriosis: a systematic appraisal of their quality. *BJOG* 2006; 113: 749-57.
6. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 85: 1307-18.
7. Becker C, Sampson DA, Short SM, Javaherian K, Folkman J, D'Amato RJ. Short synthetic endostatin peptides inhibit endothelial migration in vitro and endometriosis in a mouse model. *Fertil Steril* 2006; 85: 71-7.