

Endométriose :  
Privilégier une prise en charge  
optimale  
Place des traitements médicaux

L Boubli L Piechon  
Unité de prise en charge de l  
endométriose  
Hôpital Nord Marseille

Absence de conflit d'intérêt

# Points importants

- Des endométrioses
- Hormonodépendance
- Contexte
- Symptômes
- Fertilité
- Effets secondaires
- Articulation autres traitements

## Criteria for the ideal medication for endometriosis.

Curative rather than suppressive

Treats pain and fertility at the same time

Acceptable side effect profile

Long-term use should be safe and affordable

Noncontraceptive nature

No interference with spontaneous ovulations and normal implantation

Enhances spontaneous conception

No teratogenic potential and safe to use periconceptionally

Inhibits the growth of already existing lesions


Aborts the development of new lesions

Efficacious for all endometriosis phenotypes including superficial disease, endometriomas, deep infiltrating endometriosis, and extra-pelvic endometriosis and adenomyosis

*Bedalov. Future of endometriosis medical therapy. Fertil Steril 2017.*

PubMed  [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾ [Send to ▾](#)

**Search Tip**  
Sort by **Best Match** to display results from highest to lowest relevance to your search terms.  
[Try it Now](#)

**Search results**  
Items: 1 to 20 of 3440 [<< First](#) [< Prev](#) Page **1** of 172 [Next >](#) [Last >>](#)



# Les traitements hormonaux

# Les progestatifs

- Acetate de medroxyprogesterone
- L'acétate de chlormadinone 10 mg
- L'acétate de nomégestrol 5mg hors AMM
- La médrogestone 10
- La promégestone 0.500<sup>®</sup> hors AMM
- l'acétate de cyprotérone

# Progestatifs

Brown J, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.

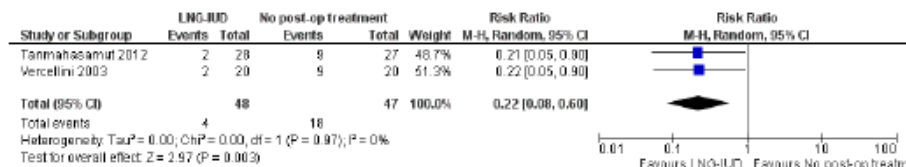
- Essentiellement MPA
  - Plus efficace que placebo (MD -0.70, 95% CI -8.61 to -5.39;  $P < 0.00001$ )
- Pas d'efficacité démontrée de la didrogesterone
- Gestrinone moins efficace qu'agonistes
  - Effet limité sur les douleurs
- Peu évalués : pregnane et non pregnane

# DIU LNG

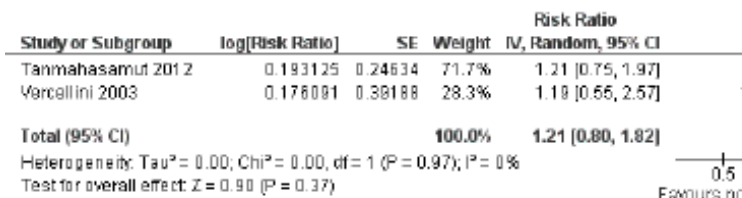
Abou-Setta Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,

- Efficace sur les douleurs chez les patientes opérées
- (RR 0.22, 95% CI 0.08 to 0.60)

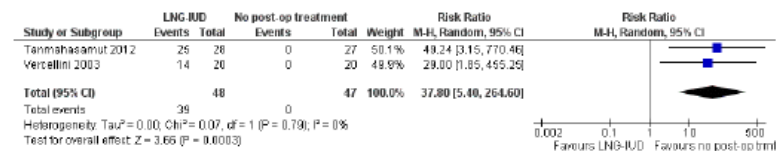
**Figure 1. Forest plot of comparison 1 Postoperative use of LNG-IUD compared with expectant management in women with endometriosis, outcome 1.1: painful symptoms.**



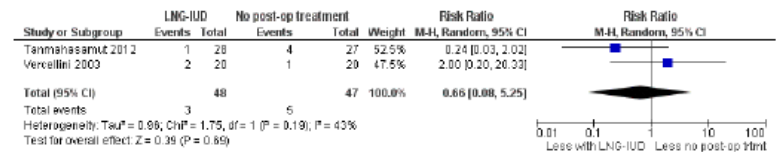
**Figure 2. Forest plot of comparison: 1 Postoperative use of LNG-IU management in women with endometriosis, outcome: 1.2 P**



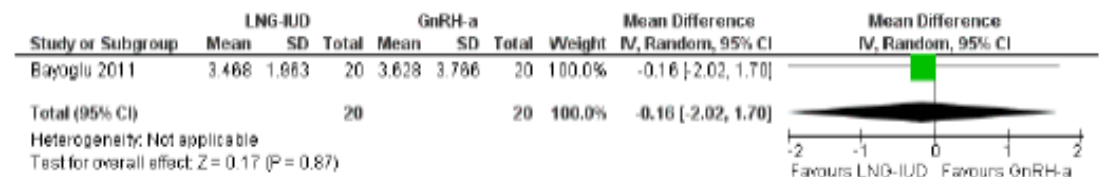
**Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Postoperative use of LNG-IUD compared with expectant management in women with endometriosis, outcome: 1.3 Menstrual changes.**



**Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Postoperative use of LNG-IUD compared with expectant management in women with endometriosis, outcome: 1.4 Study withdrawals.**



**Figure 5. Forest plot of comparison: 2 Postoperative use of LNG-IUD compared with GnRH analogue in women with endometriosis, outcome: 2.1 Painful symptoms.**



# Contraception

Davis LJ. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007,

## Comparaison avec GNRH a

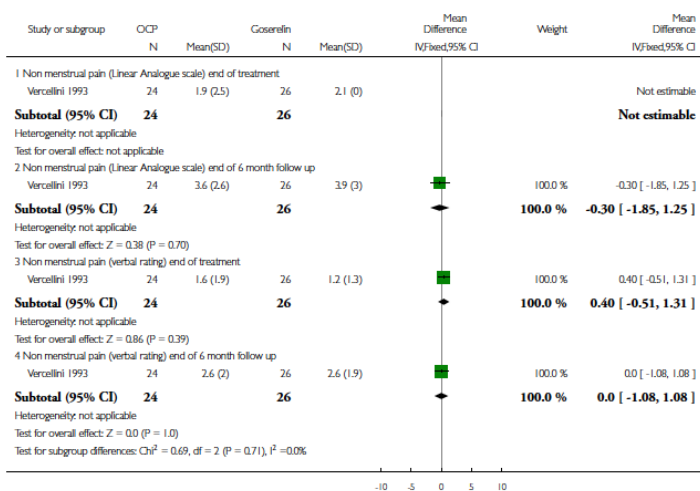
- Pas de différence a long terme pour les dysménorrhées après arrêt du traitement
- Moins efficace sur les dyspareunies a distance de l'arrêt du traitement

### Analysis 2.2. Comparison 2 OCP versus Goserelin; severity of pain, Outcome 2 Non menstrual pain.

Review: Oral contraceptives for pain associated with endometriosis

Comparison: 2 OCP versus Goserelin; severity of pain

Outcome: 2 Non menstrual pain

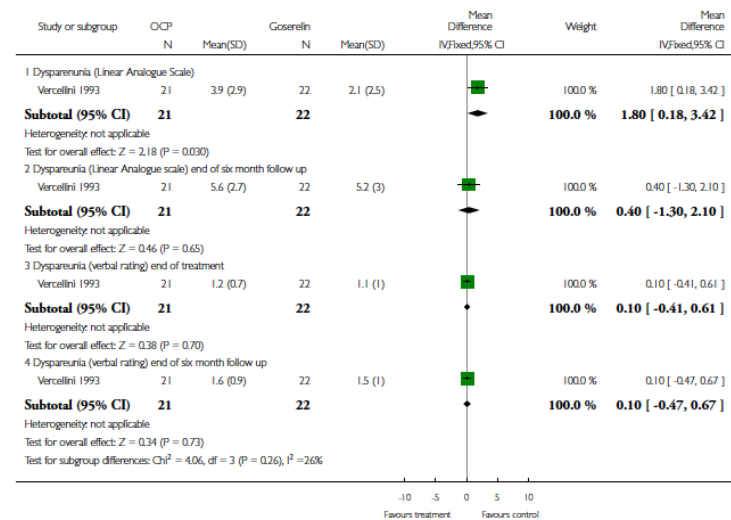


### Analysis 2.3. Comparison 2 OCP versus Goserelin; severity of pain, Outcome 3 Dyspareunia.

Review: Oral contraceptives for pain associated with endometriosis

Comparison: 2 OCP versus Goserelin; severity of pain

Outcome: 3 Dyspareunia





# Danazol

Farquhar C.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007,

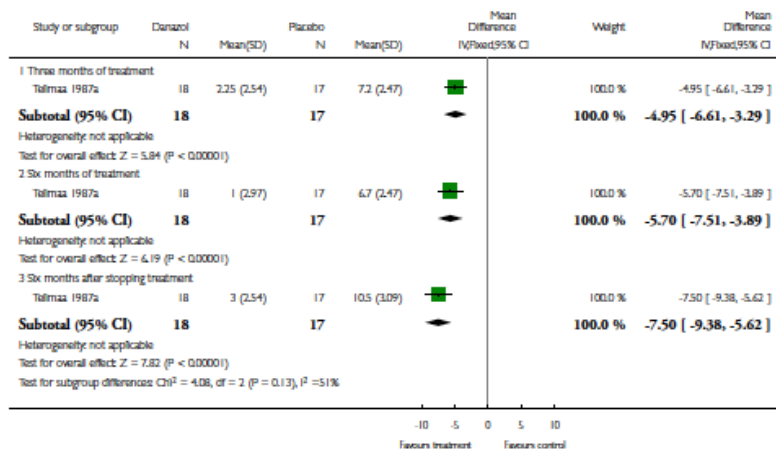
- Efficace sur les douleurs
- Effets secondaires

## Analysis 1.1. Comparison 1 Danazol versus placebo - no surgery, Outcome 1 Total pain.

Review: Danazol for pelvic pain associated with endometriosis

Comparison: 1 Danazol versus placebo - no surgery

Outcome: 1 Total pain

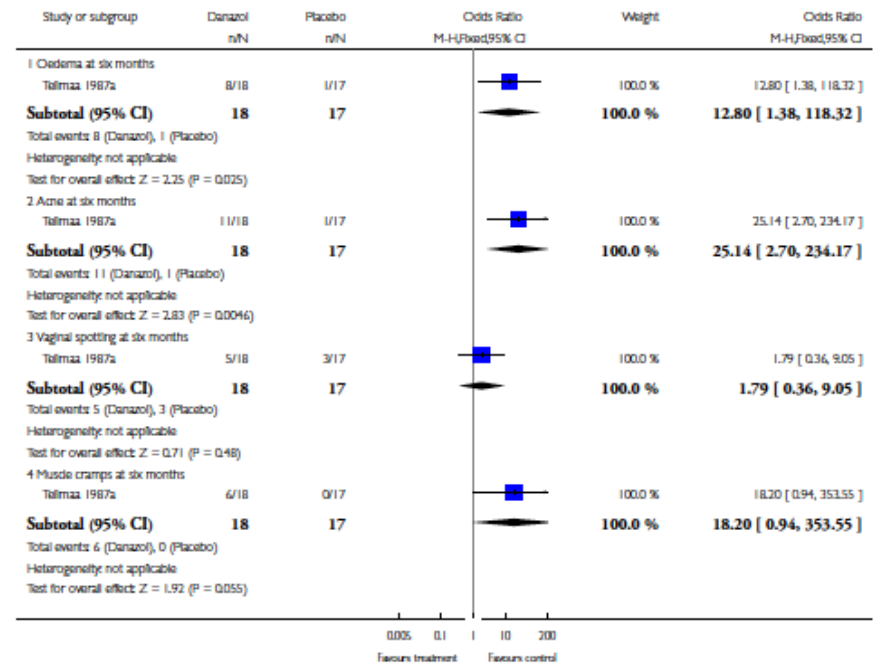


## Analysis 1.5. Comparison 1 Danazol versus placebo - no surgery, Outcome 5 Adverse events.

Review: Danazol for pelvic pain associated with endometriosis

Comparison: 1 Danazol versus placebo - no surgery

Outcome: 5 Adverse events

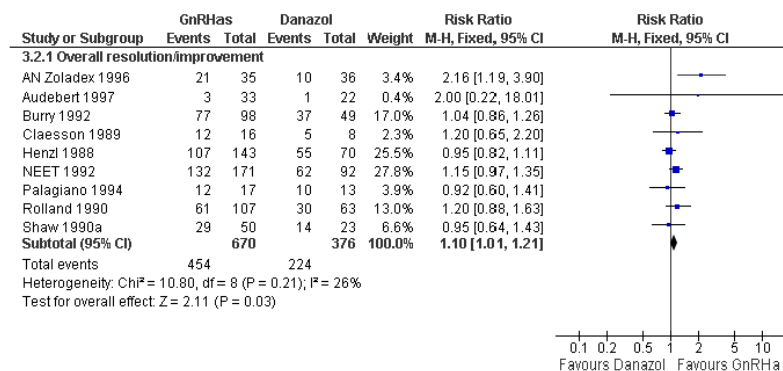


# Agoniste GnRH

## Cochrane Database of Systematic Reviews 2010

- Efficacité > placebo
- Pas de différence significative avec danazol pour la dysménorrhée RR 0.98 (95%CI 0.92 to 1.04; P = 0.53). Plus d effets secondaires
- Meilleur resultat global que danazol RR1.10 (95%CI1.01 to 1.21, P=0.03)
- Pas de difference pour la resolution des douleurs comparaison avec levonorgestrel
- Pas de durée réellement démontrée optimale de traitement
- Pas de supériorité de voie d administration

Figure 5. Forest plot of comparison: 4 GnRHs versus danazol, outcome: 4.2 Overall resolution.



# Les agonistes de la LHRH

- Le traitement par agoniste de la GnRH peut être prolongé jusqu'à 6 mois (1 an pour la leuproréline Enantone<sup>®</sup>).
- On peut l'associer à une hormonothérapie estroprogestative de substitution («add-back therapy» des anglo-saxons) selon les modalités de l'AMM à partir du 3<sup>ème</sup> mois de traitement (grade B).
- L'AMM limite l'utilisation des agonistes de la GnRH à 6 mois de traitement (sauf pour Enantone<sup>®</sup>) en raison de la perte osseuse qu'ils induisent en traitement prolongé.
- A la fin du traitement par agonistes de la GnRH, un relais par progestatifs à doses anti-gonadotropes peut être proposé.

Il n'est pas recommandé d'entreprendre chez la même patiente une seconde cure, même à distance, par agoniste de la GnRH (grade A).

# Les autres traitements hormonaux

# Antagoniste GnRH

- Inhibition de la prolifération des cellules endométriosiques tout en conservant une estradiolémie circulante suffisante pour éviter les effets secondaires.
- Douleurs : Efficacité comparable au MPA bonne tolérance
- Pas d'impact osseux
  - Melis GB, . Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12:581–8.
- Régression des lésions : 60%

- Mei L, Eur J Pharm Sci 2010;39:421–7.

# Selective progesterone receptor modulators (SPRM)

- Mifepristone
    - Inhibition de la croissance des implants endométriosiques chez le rat
      - Mei L, . Eur J Pharm Sci 2010
    - Effets cliniques sur les douleurs , aménorrhée sans hypoestrogénie mais pas de démonstration statistique vs autres trt
      - Kettel LMFertil Steril 1996
      - Kettel LMAm J Obstet Gynecol 1998.
  - Ulipristal acetate
    - Chez le rat : Régression et atrophie des lésions endométriosiques par effet pro apoptotique, diminution de la prolifération cellulaire (démontrée par régression ki67 effet anti inflammatoire (COX 2)
      - Huniadi CA,. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013.
- **Pas d AMM**
- Asoprisnil
    - réduction des douleurs pelviennes et dysménorrhée mais arrêt des essais du fait de modifications endométriales
      - Chwalisz K. Endocr Rev 2005;
  - Tanaproget: effet sur les matrix metalloproteinase, réduction des lésions endométriosiques chez la souris
    - Bruner-Tran KI. J Clin Endocrinol Metab 2006

# SERM

- Raloxifene chez le rat réduction des implants endometrioses

- Yao Z, . J Investig Surg 2005

- Amélioration des douleurs et diminution des lésions

- Stratton P, . Obstet Gynecol 2008

- Bazedoxifene chez le rat : reduction des lesions endometrioses , action antiproliferative, diminution de la receptivité hormonale

- Lyu H. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2015

# Les inhibiteurs de l'aromatase

les implants endométriosiques expriment l'aromatase

et agissent sur les implants et les VEGF

Bilotas M. Fertil Steril 2010

Letrozole effet comparable à contraception orale sur les douleurs

Almassinokiani F Med J Isl Rep 2014;28: 107..

Amélioration des scores et de la qualité de vie

Patwardhan S. BJOG 2008.

Envisagé dans les formes très sévères en association  
contraception progest GNRH A

Committee opinion no. 663 summary: aromatase inhibitors in gynecologic practice. Obstet Gynecol 2016

Effets secondaires à long terme si traitement prolongé?



# Les traitements non hormonaux

# AINS

Brown J,.

## Cochrane Database of Systematic Reviews 2017

- Pas de supériorité démontrée vs placebo sur les douleurs résiduelles(odds ratio (OR) 3.27, 95% confidence interval (CI) 0.61 to 17.69;
- Peu d'évaluation sur la qualité de vie, les paramètres sociaux et l'évitabilité de traitement plus agressif
- pas de supériorité d'un produit
- Effets secondaires

# Autres traitements

- **Anti tnf alpha**

LU D Cochrane Database of Systematic Reviews 2013

- Pas de preuve d'un effet bénéfique sur les lésions endométriosiques la dyspareunie la dysménorrhée la douleur pelvienne`

- **Medecine chinoise**

Flower A. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012,.

- Effet supérieur au danatrol , comparable à gestrinone
- Dysménorrhée surtout
- Pas d'amélioration des scores
- Méthodologie des essais

- **Pentoxifylline**

LU D Cochrane Database of Systematic Reviews 2012,.

- Pas d'efficacité démontrée pour la fertilité ni les douleurs

Endometriose douloureuse  
Les recommandations  
CNGOF AFSSAPS

- **Formes asymptomatiques** : pas de thérapeutique médicamenteuse
- **Traitement médical : effet suspensif** sur les douleurs et sur la maladie (NP1).
- Certaines lésions peuvent échapper ou ne pas répondre au traitement médical (NP4).
- Chez les patientes présentant des douleurs d'endométriose, un **traitement médical hormonal visant à l'obtention d'une aménorrhée** (contraceptifs oestroprogestatifs monophasiques en continu, progestatifs, danazol ou analogues de la Gn-RH) est recommandé dans le but de traiter les symptômes douloureux de l'endométriose (grade A).

# Douleur

- **Même sans argument formel en faveur d'une endométriose**, il ne faut pas systématiquement éliminer le diagnostic.
- **traitement symptomatique** de première intention pendant au moins 3 mois (Accord professionnel) :
  - soit par anti-infl ammatoires non stéroïdiens (AINS) en cas de dysménorrhée prédominante.
  - soit par un progestatif à dose anti-gonadotrope (administré soit en continu, soit en ) ou un contraceptifestroprogestatif (absence d'accord professionnel par absence d'essais comparatifs).
  - En tenant compte de l'âge de la patiente, du type de douleur, du besoin de contraception et des contre-indications relatives de chaque traitement

# Douleur

- **suspicion clinique d'endométriose peu évoluée** avec échographie normale Douleurs cycliques menstruelles **en dehors d'un besoin de contraception**
  - Un traitement par un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) ayant l'AMM « dysménorrhée » sera préconisé dès le début de la période douloureuse (grade C).
- les autres situations de douleur pelvienne:
  - progestatif à dose anti-gonadotrope ou une contraception estroprogestative (grade C). .

Endométriose profonde  
(avec localisations souspéritonéales)  
en dehors d'une infertilité:

- Deux choix thérapeutiques sont possibles : médical (grade A), chirurgical (grade A)
- Traitement médical antigonadotrope (grade A) instauré pour un minimum de 3 mois (Accord professionnel) pas de consensus formel sur la durée de ce traitement.
- Les progestatifs à dose anti-gonadotrope sont le plus souvent recommandés en première intention (Accord professionnel).
- Eviter des effets androgéniques trop marqués (comme l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de noréthistérone), ou ceux n'ayant pas montré d'efficacité suffisante sur l'endométriose (dydrogestérone)

En cas d'efficacité insuffisante au terme des 3 mois de traitement initial :

- Il est proposé de faire un relais par un autre traitement anti-gonadotrope (grade C).
- Le recours à des antalgiques y compris de niveau III ou la prise en charge en centre antidouleur peut être nécessaire dans les formes hyperalgiques (Accord professionnel)
- En cas d'inefficacité des traitements médicaux, un traitement chirurgical peut également être discuté.



# Traitement chirurgical visant l'exérèse des foyers d'endométriose

- Possible préparation de l'intervention par des agonistes de la GnRH seuls pendant 3 mois (grade A).
- En cas d'exérèse complète des lésions endométriosiques, un traitement médical complémentaire par progestatifs à dose anti-gonadotrope pour augmenter l'intervalle libre sans douleur est à discuter (Accord professionnel).
- En cas d'exérèse complète des lésions endométriosiques un traitement complémentaire par analogues de la GnRH n'est pas recommandé (Accord professionnel).
- En cas d'exérèse suboptimale des lésions endométriosiques, un traitement médical complémentaire est recommandé (Accord professionnel).
- Le type de traitement médical est à discuter (Accord professionnel).

# Infertilité

- A ce jour, aucun traitement médical administré seul n'a prouvé son efficacité pour améliorer la fertilité des femmes endométriosiques (grade A).
- De plus ces médicaments peuvent retarder la fertilité puisque les femmes traitées par ces médicaments sont dans l'impossibilité de concevoir.

# Conclusion

- Evaluation
- Articulation avec le traitement chirurgical
- Traitement prolongé