afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Recommandation de Bonne Pratique

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE L'ENDOMÉTRIOSE GÉNITALE

(EN DEHORS DE L'ADENOMYOSE)

RECOMMANDATIONS

GENERALITES

L'endométriose se définit comme la présence de tissu endométrial hormonodépendant comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de l'endomètre et du myomètre.

L'objectif actuel principal des traitements médicaux utilisés dans l'endométriose (externe) est de bloquer la fonction gonadotrope et de provoquer une anovulation chronique (pseudo-grossesse, pseudo-ménopause) afin de faire régresser les lésions et par conséquent la symptomatologie. Néanmoins, les traitements médicamenteux ne sont que suspensifs.

L'adénomyose ou endométriose interne n'est pas abordée dans ces recommandations.

La stratégie thérapeutique dépend du contexte dans lequel est posé le plus souvent le diagnostic : syndrome douloureux et/ou infertilité. Il faut également prendre en compte l'âge de la patiente et le désir de grossesse, la sévérité des symptômes, le stade de la maladie et son retentissement socio-professionnel (Accord professionnel).

Compte tenu des effets secondaires de certaines thérapeutiques, il convient d'évaluer au cas par cas et avec la patiente le rapport bénéfice/risque des traitements.

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE DE L'ENDOMETRIOSE

La suspicion d'endométriose est basée sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

L'interrogatoire

- *Les signes cliniques* : très évocateurs s'ils sont rythmés par les règles
  - dysménorrhée,
  - dyspareunie profonde,
  - douleurs pelviennes chroniques,
  - signes urinaires : . douleur lors de la miction (dysurie),
    . pollakiurie,
  - signes digestifs : . douleur lors de la défécation (dyschésie),
    . parfois associée à des rectorragies menstruelles,
    . troubles du transit digestif.

- *Les facteurs de risque* orientant vers l'endométriose sont :
  - un antécédent familial du 1er degré,
  - certaines caractéristiques du cycle menstruel : . puberté précoce,
    . cycles courts.

L'examen clinique gynécologique

Il est à pratiquer de préférence en période menstruelle pour augmenter sa sensibilité. Il doit comporter :

- *un examen au spéculum* (examen du col, exploration des culs-de-sac vaginaux, en particulier postérieurs) *:*
  - qui peut être normal,
  - qui peut montrer une lésion rétractile et/ou bleutée souvent rétrocervicale,
  - qui peut déceler une lésion inflammatoire sous la forme d'une zone érythémateuse d'aspect cartonné saignant au contact.

- *un toucher vaginal (TV)* à la recherche :
  - d'une induration rétro-cervicale intéressant les ligaments utéro-sacrés, la face postérieure de l'isthme utérin, ou la cloison recto-vaginale,
  - d'une masse annexielle (endométriome).

Ces éléments peuvent être le siège électif de la douleur et leur palpation peut reproduire la douleur spontanée.

- de signes évocateurs d'une adénomyose associée : . douleur à la mobilisation utérine,
  . douleur à la pression utérine.

- *et un toucher rectal (TR)* en cas de suspicion de lésions postérieures ou de troubles digestifs.

Diagnostic clinique de l'endométriose

Signes cliniques très évocateurs s'ils sont prédominants pendant les règles :
- dysménorrhée (présente dans 64% des cas d'endométriose profonde),
- douleurs pelviennes chroniques (présentes dans 44% des cas d'endométriose profonde),
- dyspareunie profonde (présente dans 37% des cas d'endométriose profonde),
- dysurie,
- dyschésie ± rectorragie,
- troubles du transit digestif.

L'examen clinique gynécologique peut être normal dans l'endométriose et ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

L'échographie pelvienne

C'est l'examen complémentaire de première intention devant une suspicion d'endométriose (réalisé de préférence en première phase de cycle). L'échographie est réalisée à visée de diagnostic positif et de diagnostic différentiel. Il est nécessaire de la faire pratiquer par un échographiste formé en échographie gynécologique. Il est conseillé de l'effectuer par voie sus-pubienne et endo-vaginale, et d'analyser les voies urinaires.

- *Echographie normale*

La normalité de l'échographie n'élimine pas le diagnostic d'endométriose d'autant que les lésions péritonéales sont en général ignorées par cet examen.

- *Découverte d'une lésion pelvienne*

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée est une masse annexielle évocatrice d'endométriose (« kyste endométriosique ») :
- kyste à contenu finement échogène homogène, présentant des petits points hyperéchogènes périphériques,
- caillots intra-kystiques juxta-pariétaux, avasculaires en doppler couleur.

Cette découverte doit faire rechercher à l'échographie d'autres localisations d'endométriose, en particulier profonde (atteinte des ligaments utéro-sacrés, du vagin, de la cloison recto-vaginale).

Parmi les localisations de l'endométriose sous-péritonéale, l'atteinte des ligaments utéro-sacrés et de la partie postérieure de l'isthme (*torus uterinum*) sont les plus fréquentes. L'atteinte endométriosique des ligaments utéro-sacrés (épaississement linéaire ou nodulaire hypoéchogène), du vagin (épaississement localisé du cul de sac vaginal postérieur contenant ou non des structures microkystiques) est plus difficile à visualiser en échographie vaginale.

Parmi les localisations digestives, l'atteinte rectale, la plus fréquente (80%), est située au niveau de la charnière recto-sigmoïde en rétro-isthmique et se traduit par une masse hypoéchogène pauci-vasculaire en doppler couleur de taille variable s'impactant dans la face antérieure du tube digestif avec disparition au niveau de la lésion endométriosique de la couche musculaire hypoéchogène normale de 2-3 mm.

- *Diagnostic différentiel*

Cette imagerie contribue au diagnostic différentiel avec d'autres masses annexielles, notamment pour éliminer les kystes fonctionnels.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle est réalisée en seconde intention, après avis de spécialiste, pour étayer le diagnostic et définir la stratégie thérapeutique.

- *Les kystes endométriosiques* de taille variable unis ou bilatéraux présentent un hypersignal caractéristique ≥ au signal de la graisse sous-cutanée en pondération T1 persistant après suppression de la graisse et un hypersignal T2 ou de façon plus caractéristique un affaissement du signal plus ou moins important en pondération T2 (shading).

- *Le diagnostic des localisations d'endométriose profonde* repose sur des données topographiques morphologiques et des anomalies de signal. Elle est caractérisée par une fibrose et une hypertrophie musculaire engendrée par le tissu endométrial ectopique générant en pondération T2 des plages d'hyposignal contenant parfois de petits spots hyperintenses.

SITUATIONS CLINIQUES ASSOCIEES A UNE DOULEUR

Au décours de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de l'échographie pelvienne, les situations suivantes peuvent schématiquement se présenter.

En cas d'examen clinique et d'échographie peu contributifs

Même sans argument formel en faveur d'une endométriose, il ne faut pas systématiquement éliminer le diagnostic.

On peut alors proposer un traitement symptomatique de première intention pendant au moins 3 mois (Accord professionnel). Ce traitement symptomatique de première intention peut être réalisé :
- soit par anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas de dysménorrhée prédominante ;
- soit par un progestatif à dose anti-gonadotrope (administré soit en continu, soit en discontinu entre le 5ème ou le 6ème jour du cycle et le 25ème jour du cycle ; 1er jour du cycle = 1er jour des règles) ou un contraceptif estroprogestatif (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.

En cas de suspicion clinique et/ou échographique d'endométriose

Il convient d'orienter la patiente vers une consultation spécialisée (Accord professionnel).

D'autres examens pourront alors être réalisés en seconde intention pour étayer le diagnostic et définir la stratégie thérapeutique :

- *L'imagerie par résonance magnétique (IRM)*

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est dans ce cas l'examen de référence pour apprécier l'extension de la maladie.

- *Selon les localisations*, d'autres avis de spécialistes et examens complémentaires seront demandés : écho-endoscopie rectale, avis et/ou explorations (urologue, gastro-entérologue, avis psychologique…).

- *La coelioscopie.*

STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE L'ENDOMETRIOSE

Les formes asymptomatiques de l'endométriose ne relèvent pas d'une thérapeutique médicamenteuse.

Le traitement de l'endométriose peut être indiqué devant :
- une douleur,
- un endométriome,
- une infertilité.

Les douleurs peuvent être évaluées par une échelle visuelle analogique avant et après traitement.

Une douleur

- *Cas de 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 ayant l'AMM « dysménorrhée » sera préconisé dès le début de la période douloureuse (grade C).

◊ Dans les autres situations de douleur pelvienne

On proposera un progestatif à dose anti-gonadotrope ou une contraception estroprogestative (grade C). Cette dernière est d'usage professionnel, notamment anglo-saxon où l'on ne dispose pas de progestatifs non androgéniques.

A l'issue des trois mois de traitement symptomatique de première intention :
- en cas de succès : avec une efficacité et une bonne tolérance, il convient de continuer le même traitement (grade C),
- en cas d'échec : il convient de demander une consultation spécialisée (Accord professionnel).

- *Endométriose profonde (avec localisations sous-péritonéales) en dehors d'une infertilité:*

Deux choix thérapeutiques sont possibles : - médical (grade A)
- chirurgical (grade A).

◊ Traitement médical antigonadotrope (grade A)
Le traitement est instauré pour un minimum de 3 mois (Accord professionnel). Il n'y a 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).

Il conviendra, dans cette indication, de sélectionner un progestatif anti-gonadotrope, en évitant ceux occasionnant des effets androgéniques trop marqués (acétate de médroxyprogestérone, acétate de noréthistérone), ou ceux n'ayant pas montré d'efficacité suffisante sur l'endométriose (dydrogestérone).

Peuvent donc être proposés (par ordre alphabétique) :
- l'acétate de chlormadinone ;
- l'acétate de nomégestrol hors-AMM ;
- la médrogestone ;
- la promégestone hors-AMM.

On pourra également discuter l'acétate de cyprotérone.

Les agonistes de la GnRH constituent une autre option thérapeutique. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 6 mois (1 an pour la leuproréline). On peut l'associer à une hormonothérapie estroprogestative de substitution ("add-back therapy") selon les modalités de l'AMM, à partir du 3ème mois de traitement (grade B). L'AMM limite l'utilisation des agonistes de la GnRH à 6 mois (sauf la leuproréline) 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).

Un relais par un autre traitement anti-gonadotrope peut être proposé en cas d'efficacité insuffisante au terme des 3 mois de traitement initial (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 (grade A)
On peut recourir à une préparation de l'intervention par des agonistes de la GnRH seuls pendant 3 mois (grade A).
- En cas d'exérèse complète :
  . un traitement médical complémentaire par progestatifs à dose anti-gonadotrope pour augmenter l'intervalle libre sans douleur est à discuter (Accord professionnel) ;
  . un traitement complémentaire par analogues de la GnRH n'est pas recommandé (Accord professionnel).

- En cas d'exérèse suboptimale, un traitement médical complémentaire est recommandé (Accord professionnel).

Un endométriome (image évocatrice persistante)

- *Endométriose > 30 mm*

Après vérification par l'imagerie de la persistance de l'endométriose, le traitement est chirurgical (grade A) : exérèse des lésions endométriosiques péritonéales associées.
- en cas d'exérèse totale, un traitement médical post-chirurgical n'est pas recommandé (grade B) ;
- en cas d'exérèse suboptimale et en l'absence de désir de grossesse, un traitement par progestatifs à doses anti-gonadotropes peut être proposé.

- *Endométriome < 30 mm et symptomatique*

Le traitement de l'endométriome est alors médical (Accord professionnel) et un traitement par progestatifs à dose anti-gonadotrope peut être proposé. En cas d'échec, un avis spécialisé est recommandé.

- *Endométriome < 30 mm et non symptomatique*

Une surveillance clinique et échographique peut être proposée (Accord professionnel). La fréquence de celle-ci sera établie par un spécialiste selon l'âge de la patiente et ses antécédents familiaux. Un traitement médical n'est pas recommandé (Accord professionnel).

Une infertilité

Un bilan étiologique de l'infertilité est requis chez les couples infertiles avant de décider d'une stratégie de traitement (Accord professionnel). Ce bilan comportera au minimum une courbe de température, un test de Hühner (ou test post-coïtal), un contrôle de la perméabilité tubaire, des dosages hormonaux de base et un spermogramme (Accord professionnel).

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.

Le diagnostic et le traitement de l'endométriose sont réalisés au cours de la cœlioscopie effectuée dans le cadre du bilan de l'infertilité, après avis spécialisé.

- *Endométriose de stade I et II de la classification AFS révisée*

Le traitement chirurgical est généralement réalisé dans le même temps opératoire (grade C). Secondairement, selon l'étiologie de l'infertilité, une assistance médicale à la procréation pourra être proposée (AMP) (grade B). Il n'y a pas d'indication à un traitement médical complémentaire.

- *Endométriose de stade III et IV de la classification AFS révisée*

Les agonistes de la GnRH en pré-opératoire permettent de réaliser l'intervention chirurgicale dans de meilleures conditions et d'avoir moins d'adhérences secondaires à la chirurgie (grade B).

Les agonistes de la GnRH prescrits en post-opératoire pendant au moins 3 mois avant une AMP (FIV), par le freinage ovarien qu'ils induisent, peuvent être proposés pour améliorer les taux de succès de grossesses obtenues (grade C).

Découverte fortuite cœlioscopique de lésions péritonéales isolées d'endométriose (implants)

Ce n'est qu'au terme de la cœlioscopie que l'on peut affirmer le diagnostic (biopsies avec examen anatomo-pathologique) et classifier le stade de l'endométriose.

La stratégie thérapeutique consiste en la destruction chirurgicale des lésions. Aucun traitement médical complémentaire n'est nécessaire (Accord professionnel).

SURVEILLANCE

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance de l'endométriose traitée. Les taux moyens de récidive après chirurgie sont de 20 % à 5 ans. Le suivi de la patiente traitée variera en fonction de la symptomatologie, des lésions endométriosiques et des traitements administrés.

Le score AFSR de l'endométriose
(Score de l'American Fertility Society, révisé en 1985)

1 - Lésions péritonéales

	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6

2 - Lésions ovariennes

Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	**Superficielles**	**Profondes**
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20

3 - Adhérences

Ovaire droit	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	**Vélamenteuses**	**Denses**
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	**Vélamenteuses**	**Denses**
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	**Vélamenteuses**	**Denses**
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16

* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhèrent sur toute la circonférence), compter 16

4 - Oblitération du Douglas

Partielle	4
Totale	40

Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minime	1 - 5
Stade II	endométriose modérée	6 - 15
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 41

Les médicaments de l'endométriose

1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Leur efficacité est liée à leur effet antalgique sur la dysménorrhée.

AINS ayant l'AMM « dysménorrhée » (par ordre alphabétique)	
Acide méfénamique, Ponstyl®	2 gélules à 250 mg, 3 fois par jour, soit 1500 mg par jour
Acide tiaprofénique Flanid®, Surgam®	2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 200 mg 3 fois par jour, soit 600 mg maximum par jour
Diclofénac Voldal®, Voltarène®, Xénid®	100 mg par jour en 2 prises, soit 2 comprimés à 25 mg, soit 1 comprimé à 50 mg matin et soir
Flurbiprofène Antadys® , Cebutid®	200 à 300 mg par jour en 2 ou 3 prises
Ibuprofène Antarene®, Brufen®, Intralgis®, Nurofen®	2 comprimés à 200 mg ou 1 comprimé à 400 mg par prise à renouveler si nécessaire, sans dépasser 1 600 mg par jour
Kétoprofène Toprec®	1 comprimé à 25 mg, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 25 mg, soit 75 mg par jour
Naproxène Apranax®, Naprosyne®	2 comprimés à 550 mg ou 4 comprimés à 275 mg, soit 1 100 mg par jour 4 comprimés à 250 mg ou 2 comprimés à 500 mg, soit 1 000 mg par jour

2 Progestatifs à dose anti-gonadotrope

Leur efficacité dans cette indication réside dans leur effet anti-gonadotrope.

Progestatifs ayant l'AMM « endométriose » (par ordre alphabétique)	
Acétate de chlormadinone Lutéran® 5 mg	10 mg par jour en traitement continu
Acétate de médroxyprogestérone Dépo-Prodasone®	150 à 250 mg par mois
Acétate de noréthistérone Primolut-Nor® 10 mg	1 comprimé par jour en traitement continu pendant plusieurs mois sans interruption
Dydrogestérone Duphaston® 10 mg	3 comprimés par jour, en traitement continu ou discontinu (du 5e au 25e jour du cycle)
Lynestrénol Orgamétril® 5 mg	1 à 2 comprimés par jour, sans interruption pendant au moins 6 mois
Médrogestone Colprone® 5 mg	1 à 3 comprimés par jour du 5e au 25e jour ou traitement continu

D'autres progestatifs présentant une action anti-gonadotrope sont aussi disponibles en France :

- acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur®),
- acétate de nomégestrol 5 mg (Lutényl®) : 1 comprimé par jour au moins 20 jours par mois ;
- promégestone 0,5 mg (Surgestone®) : 1 comprimé par jour au moins 20 jours par mois.

Cependant, les dérivés largement utilisés en France, n'ont pas ou peu été étudiés dans le traitement de l'endométriose. On se trouve ainsi dans la situation suivante :

- des progestatifs largement utilisés et étudiés à l'étranger mais peu ou pas utilisés en France ;
- des progestatifs utilisés en France hors-AMM pour leur bonne tolérance métabolique et leur bon effet anti-gonadotrope mais peu étudiés dans cette indication ;
- des progestatifs utilisés en France qui bénéficient d'une AMM ancienne.

3 Agonistes de la GnRH

Agonistes de la GnRH ayant l'AMM « endométriose » (par ordre alphabétique)	
Leuproréline Enantone LP 3,75® Enantone LP 11,25®	 1 injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler toutes les 4 semaines 1 injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois
Nafaréline Synarel 0,2®	400 µg/ par jour en 2 prises à raison d'une pulvérisation dans une narine le matin et d'une pulvérisation dans l'autre narine le soir
Triptoréline Décapeptyl LP 3® Décapeptyl LP 11,25®	Voie intramusculaire uniquement 1 injection à renouveler toutes les 4 semaines 1 injection à renouveler tous les 3 mois

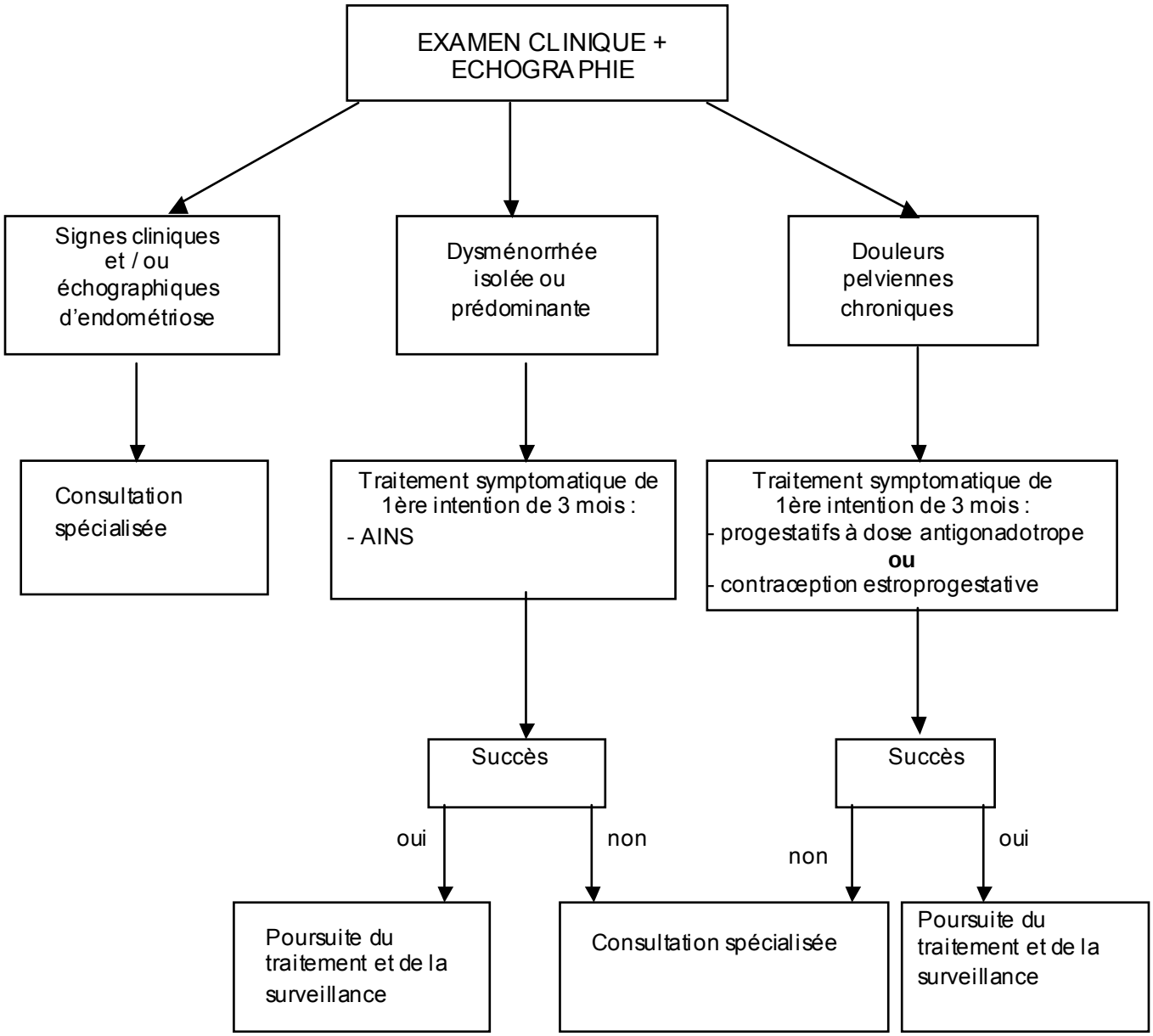
Ils sont utilisés pour leur effet anti-gonadotrope. Ils n'ont pas d'effets secondaires androgéniques, ni sur le métabolisme lipidique ni sur les enzymes hépatiques. Ils présentent des effets secondaires en rapport avec la carence oestrogénique qu'ils induisent. Ces effets secondaires peuvent être évités par l'hormonothérapie de substitution si nécessaire.

4 Danazol

Danatrol® 200 mg : 2 à 4 gélules par jour en 2 ou 3 prises. Antérieurement médicament de référence, il a pour inconvénient d'avoir des effets secondaires androgéniques, métaboliques et hépatiques.

Les progestatifs à dose anti-gonadotrope, les agonistes de la GnRH et le danazol ont une efficacité comparable dans le traitement de l'endométriose.

Arbre décisionnel des principaux symptômes de l'endométriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité)



GLOSSAIRE

Endométriose externe :	présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus.
Endométriose interne :	présence de tissu endométrial dans le myomètre.
Endométriose interne :	synonyme d'**adénomyose**.
Endométriose profonde :	pas de définition consensuelle, infiltration des espaces sous-péritonéaux et/ou des organes par les lésions endométriosiques.
Endométriose sous-péritonéale :	synonyme d'endométriose profonde.
Endométriome :	kyste ovarien d'origine endométriosique.
Kyste endométriosique :	synonyme d'endométriome.
***Torus uterinum* :**	dénommé également ligament de J.L. Petit, insertion des ligaments utéro-sacrés à la face postérieure de l'isthme utérin.
Add-back therapy :	terme anglo-saxon faisant référence à une hormonothérapie de substitution.
Test de Hühner :	test post-coïtal.
AFS :	American Fertility Society