



**HAL**  
open science

# Endométriose : prise en charge et conséquences sur la fertilité

Clémence Tuffereau

► **To cite this version:**

Clémence Tuffereau. Endométriose : prise en charge et conséquences sur la fertilité. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01986484

**HAL Id: dumas-01986484**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01986484>**

Submitted on 18 Jan 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**

**UFR DE PHARMACIE**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2017 par

Clémence Jeanne Marie TUFFEREAU

Née le 13 mars 1990 à Le Blanc Mesnil (Seine Saint-Denis)

**ENDOMETRIOSE : PRISE EN CHARGE ET CONSEQUENCES SUR LA  
FERTILITE**

Thèse n°

**Jury**

Président : Madame Isabelle SIX

Membres : Madame Sophie LIABEUF

Madame Christine POLLEUX

## REMERCIEMENTS

**A la présidente de mon jury, madame Isabelle Six,**

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

**A ma directrice de thèse, madame Sophie Liabeuf,**

Merci de m'avoir aidé à réaliser cette thèse, de m'avoir guidée et conseillée, toutes les fois où j'en ai eu besoin.

**A mon amie Christine Polleux,**

Je te remercie d'avoir accepté de juger ma thèse.

**Aux pharmaciens avec lesquels qui j'ai eu le plaisir de travailler,** et avec qui j'ai pu apprendre et aimer ce métier : Monsieur Dominique DAMIENS, Monsieur et Madame Marc et Catherine SOCRATE, Monsieur Patrick LUSSIEZ, Madame Marie-Agapanthe GOLD-CROCQUET, Madame Alice GHIGHI.

**A mes maîtres de stage,** Madame Laurence POIRET, Monsieur Jean DHEILLY, Monsieur Jean LAUDREN.

**Au professeur Jean-Marie ANTOINE et aux docteurs Adélie MICHAU et Erick PETIT**

Qui ont eu la gentillesse de prendre le temps de répondre à mes questions et de me conseiller dans mes recherches.

**A ma mère,**

Merci d'avoir toujours été là pour moi, c'est grâce à toi que j'en suis arrivée là.

**A Luc,**

Il n'y a pas assez de mots pour exprimer le bonheur de t'avoir chaque jour à mes côtés.

**A ma petite mamie,**

**A mes amis,**

## Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Aide Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CA125 : Cancer Antigen 125 ; antigène de cancer numéro 125

DCI : dénomination commune internationale

DIU : Dispositif Intra-Utérin

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EE : éthinylestradiol

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone ; hormone folliculo-stimulante

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone ; hormone de libération des gonadotrophines

Equivalent de LH-RH : Luteinizing Hormone - Releasing Hormone

hCG : human Chorionic Gonadotropin ; hormone chorionique gonadotrope humaine

ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde

IL : interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : Luteinizing Hormone ; hormone lutéinisante

LP : Libération Prolongée

OP : Oestro-Progestatif

PMA : Procréation Médicalement Assistée

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TDM : Tomodensitométrie

TNF : Tumor Necrosis Factor ; facteur de nécrose tumorale

## Liste des figures

Figure 1 : Les phases de l'endomètre en fonction du cycle menstruel .....	11
Figure 2 : Classification française FOATI aRVS de l'endométriose(23).....	17
Figure 3 : Arbre décisionnel des principaux symptômes de l'endometriose rencontrés en soins primaires (hors infertilité) (d'apres l'AFSSAPS)(57).....	31
Figure 4 : Schéma d'orientation du choix thérapeutique pour la stimulation ovarienne chez la femme endométriosique .....	56
Figure 5 : Schéma du protocole court agoniste .....	59
Figure 6 : Schéma du protocole court antagoniste .....	59
Figure 7 : Schéma du protocole court antagoniste avec ELONVA®.....	60
Figure 8 : Schéma du protocole long lutéal.....	61
Figure 9 : Schéma du protocole long folliculaire .....	61

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Le score AFSr de l'endometriose(1).....	15
Tableau 2 : Facteurs de risque de l'endométriose .....	20
Tableau 3 : Exemple de pilules contraceptives oestroprogestatives (liste non exhaustive).....	39
Tableau 4 : Exemples de compléments alimentaires contre les symptômes de la ménopause.....	87
Tableau 5 : Mémento pour la délivrance des médicaments injectables de l'AMP .....	90

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction</b> .....	<b>7</b>
<b>2. L'endométri</b> ose.....	<b>8</b>
2.1. <i>Rappels anatomiques et physiologiques</i> .....	8
2.1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin(4).....	8
2.1.2. Physiologie du cycle menstruel(5).....	9
2.1.3. physiologie de l'endometre (6,7).....	10
2.2. <i>Généralités sur l'endometriose</i> .....	11
2.2.1. Définition.....	11
2.2.2. Symptomatologie.....	11
2.2.3. Localisations.....	12
2.2.3.1. L'endométriose péritonéale superficielle.....	13
2.2.3.2. L'endométriose ovarienne kystique.....	13
2.2.3.3. L'endométriose pelvienne profonde.....	13
2.2.3.4. L'adénomyose.....	14
2.2.4. Classifications.....	14
2.2.4.1. Le score AFSr.....	14
2.2.4.2. La classification FOATI.....	16
2.2.5. Epidémiologie.....	17
2.2.5.1. Prévalence.....	17
2.2.5.2. Incidence.....	18
2.2.5.3. facteurs de risque et facteurs protecteurs.....	18
2.2.5.4. Evolution.....	21
2.2.5.5. Retard de diagnostic.....	22
2.2.5.6. Mécanismes physiopathologiques.....	22
2.2.6. Diagnostic.....	24
2.2.6.1. Interrogatoire.....	24
2.2.6.2. Examens gynécologiques.....	24
2.2.6.3. Biologie.....	25
2.2.6.4. Histologie.....	26
2.2.6.5. Echographie.....	27
2.2.6.6. Imagerie par Résonance Magnétique.....	27
2.2.6.7. Coelioscopie.....	28
2.3. <i>Prise en charge</i> .....	29
2.3.1. Protocoles de prise en charge.....	29
2.3.2. Prise en charge médicamenteuse.....	32
2.3.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	32
2.3.2.2. Progestatifs à dose antigonadotrope.....	35
2.3.2.3. Oestroprogestatifs en continu.....	38
2.3.2.4. Agonistes de la GnRH.....	42
2.3.2.5. Dispositif Intra-Utérin au levonorgestrel.....	45
2.3.2.6. Danazol.....	47
2.3.2.7. Inhibiteurs de l'aromatase.....	49
2.3.3. Traitement chirurgical.....	51
<b>3. Conséquences sur la fertilité et prise en charge À l'officine</b> .....	<b>53</b>
3.1. <i>Conséquences sur la fertilité</i> .....	53
3.2. <i>Prise en charge de l'infertilité</i> .....	53

3.2.1. Assistance médicale à la procréation .....	53
3.2.1.1. Législation .....	53
3.2.1.2. Protocoles (103-105).....	54
3.2.2. Les traitements médicamenteux (70) .....	62
3.2.2.1. Les analogues de la GnRH .....	62
3.2.2.2. Le citrate de clomifène .....	65
3.2.2.3. Les gonadotrophines .....	67
3.3. <i>Rôles du pharmacien d'officine</i> .....	82
3.3.1. Conseils généraux des maux de l'endométriose .....	82
3.3.2. Conseils liés à une ordonnance d'endométriose .....	84
3.3.3. Conseils liés à une ordonnance d'assistance médicale à la procréation .....	89
<b>Conclusion</b> .....	<b>94</b>
<b>Témoignage : Ressenti d'une patiente atteinte d'endométriose</b> .....	<b>95</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>97</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>107</b>

## 1. INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie répandue bien que méconnue des professionnels de santé. Cependant, depuis quelques années, le monde médical se penche de façon plus importante sur cette maladie, mise en avant notamment par les associations de patientes qui font de plus en plus entendre leurs voix. Des campagnes d'informations sont régulièrement mises en place, par exemple, grâce à des affichages publics, des conférences (grand public et pour les professionnels de santé) et des groupes de paroles. L'endométriose est un réel problème de santé publique : sa prévalence est estimée entre 10 et 15%(1,2). Sa mauvaise connaissance par les professionnels de santé aboutit à des retards diagnostics, d'en moyenne 8 à 9 ans (3). La prise en charge de cette pathologie est pluridisciplinaire.

Le présent travail exposera la physiopathologie de l'endométriose, en rappelant d'abord l'anatomie et la physiologie de l'appareil génital féminin. Puis seront abordées la physiopathologie de l'endométriose, ses conséquences et sa prise en charge. L'accent sera mis sur l'infertilité qui peut en découler et sur les traitements de l'aide médicale à la procréation.

Enfin, le pharmacien d'officine est un maillon indispensable dans le parcours des femmes traitées pour une endométriose. Il a un rôle incontournable, tant pour la délivrance des médicaments, mais aussi un rôle d'écoute et de conseil. L'endométriose peut avoir des conséquences importantes sur l'adolescente, la femme, le couple, la future mère, et la connaissance de cette pathologie par les professionnels de santé semble primordiale.



## 2. L'ENDOMETRIOSE

### 2.1. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

#### 2.1.1. ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ(4)

L'appareil génital féminin se compose de 6 parties : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus, le vagin et les lèvres et le clitoris pour la partie externe.

**Les ovaires** : Au nombre de deux, ce sont les organes qui ont à la fois une fonction exocrine (production d'ovocytes) et endocrine (production hormonale).

**Les trompes de Fallope** : Egalement nommées trompes utérines, elles sont toutes deux constituées de quatre portions : le pavillon, l'ampoule, l'isthme et la portion interstitielle et acheminent l'ovocyte vers l'utérus.

**L'utérus** : L'utérus est un petit organe creux, unique, d'environ 7 centimètres de hauteur. Il est situé dans le pelvis, entre la vessie et le rectum. Il se compose de trois parties : le corps (partie principale), l'isthme (partie rétrécie) et le col (partie externe en communication avec le vagin). Sa paroi comporte trois tuniques : l'endomètre (muqueuse utérine), le myomètre (muscle) et l'adventice (séreuse enveloppant l'organe). Pendant le cycle menstruel, c'est l'endomètre qui augmente d'épaisseur petit à petit pour ensuite se désagréger. Ce phénomène se caractérise par un écoulement de sang : ce sont les règles (ou menstruations).

**Le vagin** : C'est un organe creux, aux parois extensibles, qui relie l'utérus à la vulve. Il a pour rôle de recevoir la verge durant les rapports sexuels, mais aussi de permettre au sang de s'écouler pendant les menstruations.

**Les lèvres et le clitoris** : C'est la partie externe des organes génitaux féminins. On les appelle également la vulve. Les lèvres n'ont pas de fonction à proprement parler, hormis une protection de l'orifice vaginal. Le clitoris quant à lui n'a pas de fonction de reproduction, mais une fonction de plaisir.

### 2.1.2. PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL(5)

Le cycle menstruel, ou cycle ovarien, est composé de deux phases, séparées par l'ovulation :

- Une phase avant l'ovulation, ou phase folliculaire, où la production des œstrogènes est croissante.
- Une phase après l'ovulation, ou phase lutéale, où œstrogènes et progestérone sont produits par le corps jaune.

L'hypothalamus sécrète par le biais de ses neurones, une hormone, l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone en anglais), libérée dans le sang jusqu'à une glande, l'hypophyse. La GnRH stimule l'hypophyse pour lui faire produire deux hormones : l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH).

La FSH est responsable de la croissance et de la maturation des follicules et de la sécrétion d'œstradiol par les cellules folliculaires (cellules entourant l'ovocyte).

Vers le treizième jour du cycle, de la LH est libérée en grande quantité : c'est le pic de LH. Il permet de déclencher l'ovulation. L'importante sécrétion de cette hormone induit la transformation des cellules du follicule mûr (follicule de De Graaf) en corps jaune, qui lui-même sécrètera de la progestérone et de l'œstradiol.

Durant la phase folliculaire, l'augmentation progressive des taux sanguins d'œstradiol induit une diminution de la concentration sanguine de LH : c'est un rétrocontrôle négatif.

Aux alentours du douzième jour du cycle, le follicule de De Graaf produit un pic d'œstrogènes, ce qui déclenche, par rétrocontrôle positif, le pic de LH.

Pendant la phase lutéale, grâce à la LH, le corps jaune sécrète œstrogène et progestérone, qui exercent ensemble un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Puis le corps jaune dégénère pour permettre à un nouveau cycle de commencer.

En cas de grossesse, le corps jaune va persister et continuer de sécréter de l'œstradiol et de la progestérone pendant les huit premières semaines environ. Le relai est ensuite pris par le placenta.

### 2.1.3. PHYSIOLOGIE DE L'ENDOMETRE (6,7)

L'endomètre a pour fonction d'accueillir l'œuf fécondé. Au stade le plus complet de son développement, il est constitué d'une partie basale, qui est la partie qui subsiste en permanence, et d'une partie fonctionnelle, qui se développe tous les mois et qui est éliminée lors des règles. A ce stade, l'endomètre comporte plusieurs éléments : le stroma (ou chorion), un épithélium cylindrique à une assise de cellules sécrétrices (qui forment également des glandes) et des artérioles spiralées (sensibles aux variations hormonales).

La vie de l'endomètre se déroule en cinq temps :

- les menstruations : elles correspondent à l'élimination de la couche superficielle de l'endomètre, nécrosée par vasoconstriction des artérioles spiralées, faisant suite à la décroissance des sécrétions d'estrogènes et de progestérone. Sont éliminés des glandes et du chorion.
- Sous l'effet des estrogènes, pendant la phase folliculaire :
  - o la phase de régénération : la partie basale restante reconstitue son assise cellulaire, les glandes et les artérioles reprennent doucement leur croissance.
  - o la phase de prolifération : le stroma prolifère, mais moins vite que les glandes (qui deviennent sinueuses) et que les artérioles (qui deviennent spiralées).
- Sous l'effet des estrogènes et de la progestérone, pendant la phase lutéale :
  - o la transformation glandulaire : la prolifération continue, et grâce à la progestérone, les glandes commencent à sécréter du glycogène
  - o phase de sécrétion : La prolifération continue encore, les glandes sont à ce moment-là très contournées, les artères très spiralées, et les cellules des glandes excrètent le glycogène

La figure 1 qui suit se base sur le modèle d'un cycle de 28 jours, avec des règles de 5 à 6 jours. Le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles. Les images qui sont associées sont des observations histologiques au cours d'un cycle menstruel(6).

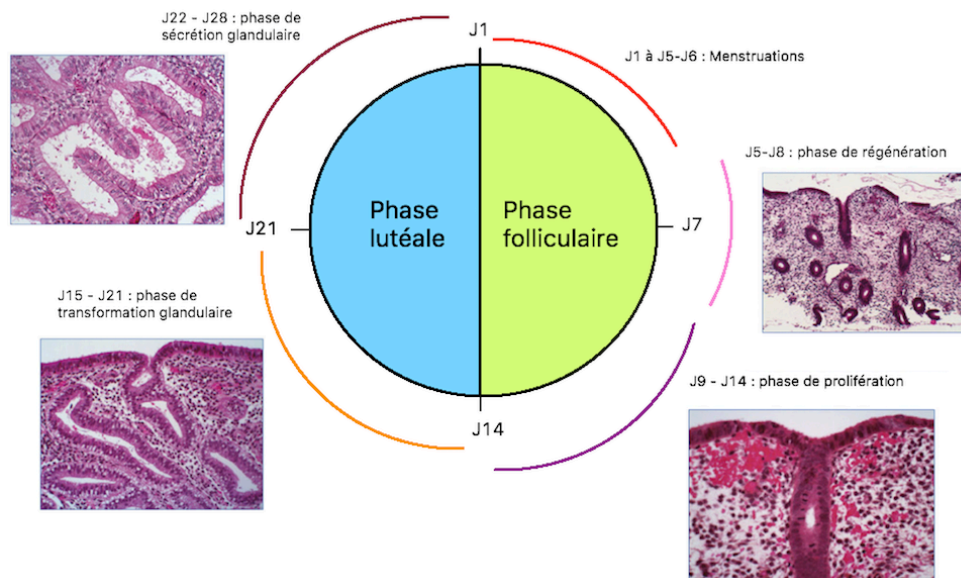


FIGURE 1 : LES PHASES DE L'ENDOMETRE EN FONCTION DU CYCLE MENSTRUEL

## 2.2. GENERALITES SUR L'ENDOMETRIOSE

### 2.2.1. DEFINITION

C'est en 1860 que la maladie fut décrite pour la première fois par Carl Von Rokitansky, un anatomo-pathologiste autrichien. Puis le terme d'endométriose fut proposé par le Dr. Sampson, un gynécologue américain, en 1921(7). Il l'a définie comme étant la « présence de tissu endométrial comportant à la fois des glandes et du stroma, en dehors de la cavité utérine »(8)(9).

Ce tissu conserve les mêmes propriétés que le tissu endométrial intra-utérin, à savoir les mêmes rythmes de prolifération et d'atrophie dus aux variations hormonales du cycle menstruel.

### 2.2.2. SYMPTOMATOLOGIE

Les douleurs de l'endométriose sont caractérisées par le termes « les 5 D », faisant référence à : dysménorrhées (douleurs pendant les règles), dyspareunies (douleurs pendant

les rapports sexuels), dysurie (douleurs lors de la miction), dyschésie (douleur à la défécation) et douleurs pelviennes chroniques(7).

Les douleurs sont causées par les saignements des lésions endométriosiques lors des règles, provoquant ainsi des hémorragies, puis dans un second temps une inflammation puis une fibrose réactionnelle(10)(11).

Une relation entre les lieux de l'atteinte et les types de symptômes est établie(12) : par exemple, des douleurs pelviennes non cycliques résulteraient d'une atteinte digestive, ou encore des dyschésies seraient dues à une atteinte de la paroi vaginale postérieure.

### 2.2.3. LOCALISATIONS

On distingue deux types d'endométriose (8) (13) (14) :

- interne, au sein du muscle utérin, c'est l'adénomyose.
- Externe (ou extra-utérine), qui est localisée en dehors de la cavité utérine. Elle est généralement située dans le pelvis, mais peut intéresser des localisations extragénitales (diaphragme, appendice, plèvre, poumon, paroi abdominale, et ne représentent que 5% des cas d'endométriose)(14).

Trois types d'endométriose externe se distinguent(7) :

- L'endométriose péritonéale superficielle
- L'endométriose ovarienne kystique : les kystes sont appelés « endométriomes »
- L'endométriose pelvienne profonde qui infiltre les ligaments utérosacrés ou la paroi des organes pelviens.

L'annexe 1 montre un schéma des différents lieux d'atteinte et le score de l'American Fertility Society (AFS) qui y est associé(1). Ce score est détaillé dans la partie « classifications » dans la suite du manuscrit.

#### 2.2.3.1. L'ENDOMETRIOSE PERITONEALE SUPERFICIELLE

Comme son nom l'indique, les lésions endométriosiques sont situées sur le péritoine ou sur les organes du pelvis, en surface(15).

La lésion la plus caractéristique est celle dite « en poudre brûlée » qui ressemble à un coup de feu, elle va du bleu-noir à la couleur chocolat et a la forme d'étoile ou de petit nodule. Les autres lésions sont des taches rouges, des vésicules claires, des plaques blanches, des cicatrices, des poches péritonéales ou des zones décolorées en jaune-brun(16).

#### 2.2.3.2. L'ENDOMETRIOSE OVARIENNE KYSTIQUE

Les kystes ovariens endométriosiques sont appelés endométriomes. Il s'agit d'une petite cavité contenant un liquide épais couleur brun, adhérente le plus souvent aux organes adjacents (péritoine, utérus, trompe, appendice, intestin grêle ou rectum)(16).

#### 2.2.3.3. L'ENDOMETRIOSE PELVIENNE PROFONDE

Elle est définie par la « pénétration du tissu endométrial ectopique sous la surface du péritoine ou à l'intérieur de la paroi d'un organe pelvien, à une profondeur supérieure à 5 mm »(16,17). Les localisations sont nombreuses(16) :

- les ligaments utérosacrés, qui est plus fréquente, avec notamment des dyspareunies,
- la paroi vaginale postérieure, qui donne des dyspareunies et des dyschésies,
- le cul-de-sac de Douglas (repli du péritoine entre l'utérus et le rectum), qui provoque dysménorrhées et dyspareunies intenses,
- la vessie, provoquant dysurie et hématurie (présence de sang dans les urines),
- les intestins, qui provoque des douleurs pelviennes et des signes digestifs tels que diarrhées, constipation, dyschésie et rectorragies.

Les lésions sous-péritonéales profondes prennent la forme de nodules fibreux mal délimités(16).

#### 2.2.3.4. L'ADENOMYOSE

L'adénomyose est une forme d'endométriose qui touche la partie musculaire de l'utérus, le myomètre une pathologie utérine bénigne fréquente définie par la « présence d'îlots d'endomètre ectopique au sein du myomètre »(18).

Elle est souvent considérée comme une pathologie bien différente de l'endométriose, de par la différence des lésions qui caractérisent chacune d'elles. Il semblerait que l'atteinte se fasse par la zone de jonction entre l'endomètre et le myomètre. Des glandes et du chorion endométrial se retrouvent au sein du muscle utérin, et les cellules musculaires deviennent hypertrophiées(19).

Elle est asymptomatique la plupart du temps, mais peut provoquer des dysménorrhées (en lien avec la profondeur de l'atteinte), des ménorragies (règles particulièrement abondantes), des métrorragies (saignements en dehors des règles), et une augmentation du volume de l'utérus(18–21). Peu d'études montre un lien entre adénomyose et une infertilité, mais l'adénomyose aurait un effet délétère sur l'implantation(18).

#### 2.2.4. CLASSIFICATIONS

Il existe différentes classifications de l'endométriose. Plusieurs auteurs en proposent. Voici les deux exemples les plus pertinents, car ce sont ces classifications qui sont utilisées en France(1).

##### 2.2.4.1. LE SCORE AFSR

Le score de l'American Fertility Society révisé en 1985 (AFSr) (tableau 1) est l'échelle de référence utilisée par les médecins(22). Ce score permet de classer l'endométriose en 4 stades du stade I, où l'endométriose est minime, au stade IV, où l'endométriose est sévère. Il permet de faire le lien entre la sévérité des lésions (selon le score obtenu) et l'infertilité qui peut y être associée (symptôme observé). Cependant, elle ne prend pas en considération le caractère inflammatoire de ces lésions. De plus, le score AFSr ne permet pas d'établir de lien direct

entre l'intensité des douleurs et le score lui-même : un score élevé peut ne pas être associé à des douleurs sévères(12).

Le score AFSr, bien qu'échelle de référence, a ses limites, car elle ne tient pas compte de la taille ni de la forme des lésions, de l'évaluation et du degré de profondeur des lésions, de l'extension aux différents organes de la progression de la maladie.

TABLEAU 1 : LE SCORE AFSR DE L'ENDOMETRIOSE(1)

1 – Lésions péritonéales		
	Superficielles	Profondes
< 1cm	1	2
1 à 3cm	2	4
> 3cm	4	6

2 – Lésions ovariennes		
Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1cm	1	4
1 à 3cm	2	16
> 3cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1cm	1	4
1 à 3cm	2	16
> 3cm	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 (adhérents sur toute la circonférence), compter 16		

4 – Oblitération du cul de sac de 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

#### 2.2.4.2. LA CLASSIFICATION FOATI

La classification FOATI (pour Foyer, Ovaire, Adhérence, Trompe, Inflammation) (figure 2) est une classification française établie en 1994 par le Groupe d'Etude de l'Endométriose (GEE), révisée en 2010 et renommée FOATlaRVS (a pour adénomyose et RVS pour Recto Vaginal Space, espace recto-vaginal en français)(23). Elle a l'avantage de prendre en compte la composante inflammatoire des lésions. L'inconvénient est que cette classification est peu diffusée à l'international, mais l'est plutôt en France, ce qui en fait une classification peu utilisée(24).

Son utilisation ne donne pas un score chiffré, mais une formule où les items sont associés aux coefficients 0, 1 ou 2. Cette formule s'établit après les analyses complètes qui poseront le diagnostic d'endométriose. Une formule peut être attribuée à chacune des lésions et permet de faire une comparaison avant et après traitement. Par exemple, la formule « O2 A2 T2 RVS 1 », sans diminution de la réserve ovarienne, permet au médecin de se prononcer en faveur d'une chirurgie. Les items F2 et I+ indiquent la recommandation d'un traitement

médicamenteux avant chirurgie. Une formule contenant les items F2 et I+ pourrait être traitée uniquement avec des médicaments. Les items A2, T2, O2 et a2 sont des facteurs de mauvais pronostic chez les femmes jeunes(23).

Lésions	0	1	2
<b>F = Foyer (péritoine superficiel). Diamètres cumulés</b>	Pas de lésions	1 – 6cm	> 6cm
<b>O = Ovaire (endométriome, mesuré à l'imagerie)</b>	Pas de lésions	1 – 6cm	> 6cm Si baisse de la réserve ovarienne : alerte
<b>A = Adhérences</b>	Pas de lésions	Préservation incomplète de la mobilité des annexes	Manque de mobilité des annexes
<b>T = Trompes</b>	Pas de lésions	Obstruction incomplète des trompes (distal ou proximal)	Obstruction complète des trompes
<b>I = Inflammation</b>	(-) = Pas d'inflammation	(+) = Hyper-vascularisation, prédominance de lésions rouges, exsudations péritonéales	(+) = Tissu inflammatoire à l'analyse histologique (+) = Paramètres biologiques
<b>a = adénomyose</b>	Zone jonctionnelle normale	Zone jonctionnelle anormale	Présence d'îlots endométriosiques dans le myomètre
<b>RVS = Espace Recto Vaginal</b>	Pas de lésions	Lésions dans l'espace recto-vaginal	Lésions dans l'espace recto-vaginal + urinaires (2U) ou + rectal (2R) ou les deux (2RU)

FIGURE 2 : CLASSIFICATION FRANCAISE FOATI ARVS DE L'ENDOMETRIOSE(23)

Qu'il s'agisse de la classification AFSr ou FOATIaRVS, leur utilisation ne sert que d'indicateur, et leur intérêt réel pour le diagnostic et le suivi thérapeutique n'a pas encore été démontré(24).

## 2.2.5. ÉPIDÉMIOLOGIE

### 2.2.5.1. PRÉVALENCE

La prévalence de cette pathologie est difficile à évaluer, du fait de la banalisation des douleurs pelviennes, mais on estime qu'elle touche environ 10 à 15% des femmes en âge de

procréer(25) et se retrouve dans 25 à 50% des cas de stérilité(26)(1). Le congrès mondial de l'endométriose de l'année 2014 fait le rapport d'une prévalence sous-évaluée, qui serait en fait plus près de 20% que de 10%(2) . Sa fréquence est plus importante entre l'âge de 30 et 40 ans(12).

#### 2.2.5.2. INCIDENCE

L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas par an) ne donne pas lieu à nombre d'études. Une étude ayant recueilli des données en France fait néanmoins la constatation d'une augmentation du nombre d'hospitalisation en lien avec l'endométriose (+6,9% entre 2008 et 2012), et 4,2% en moyenne des patientes concernées ont été hospitalisées de nouveau au moins une fois durant l'année qui a suivi la précédente hospitalisation(27). Est également précisé dans cette étude que les hospitalisations concernent pour 40 à 50% des endométriomes, 20 à 30% des lésions péritonéale, 10 à 20% des atteintes intestinales et moins de 10% une atteinte urétrale ou vésicale.

#### 2.2.5.3. FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS PROTECTEURS

Un certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés au moyen d'études épidémiologiques portant sur des patientes atteintes d'endométriose, on note parmi eux :

- Des femmes avec un indice de masse corporelle (IMC) faible,
- Des femmes n'ayant jamais eu d'enfant(28),
- Des femmes ayant des règles longues, fréquentes, des cycles courts, une puberté précoce(29), même si ces caractéristiques peuvent représenter les symptômes de la maladie.
- Des femmes issues de la classe socio-économique supérieure : une étude rétrospective(29) réalisée sur 2777 patientes opérées (coelioscopie diagnostique, ligature des trompes ou hystérectomie) dont 896 ont été diagnostiquées endométriosiques suite à cette chirurgie. Elle démontre de façon plutôt fiable que l'endométriose se retrouve davantage chez des femmes ayant un niveau socio-économique plus haut, et qui ont fait des études. Cependant, ces chiffres peuvent être

biaisés : ces femmes ont peut-être davantage l'opportunité de consulter un gynécologue.

- Le rôle de la consommation de tabac et d'alcool n'est pas clairement établi, et les conclusions des différentes études divergent : une étude(29) arrive à la conclusion que cela n'a aucune influence, alors qu'une autre étude montre le contraire(30).
- L'utilisation de contraceptifs oestro-progestatif est, elle aussi mise en cause, bien qu'en continu, il s'agisse d'un des traitements de la maladie. Plus précisément, c'est l'utilisation des estrogènes qui serait un facteur de risque, en contrecarrant l'effet bénéfique de la progestérone. (31).

Ces études doivent être mentionnées, mais leur niveau de preuve scientifique est faible(12). Concernant l'influence de l'ethnie, les études n'arrivent pas aux mêmes conclusions et n'apportent pas suffisamment de preuves(28).

L'équipe de F. Parazzini a publié une revue en 2016 et y dresse le tableau suivant, qui récapitule les facteurs de risque et leur impact sur la maladie, en fonction des études menées et de leur fiabilité(31) . La flèche vers le haut signifie que le facteur de risque augmente le risque de développer la maladie ; deux flèches, de façon plus importante. La flèche vers le bas signifie que le facteur est protecteur; deux flèches, de façon plus importante. Les termes « cohérent » et « incohérent » font référence à la fiabilité des études : une étude cohérente est fiable. Lorsque les études sont limitées, les données sont à considérer avec précaution.

TABLEAU 2 : FACTEURS DE RISQUE DE L'ENDOMETRIOSE

Facteur de risque	Impact et fiabilité des études
Statut socio-économique	↑ Etudes limitées
Histoire familiale	↑↑
Facteurs constitutionnels	
Poids	↓ Incohérent
Distribution périphérique des graisses	↑ Etudes limitées
Pigmentation cutanée et habitudes d'exposition solaire	↑ Etudes limitées
Habitudes personnelles	
Régime	↓ Etudes limitées
Activité physique	↓ Etudes limitées
Tabagisme	↑ Etudes limitées
Prise d'alcool	(pas d'études)
Facteurs reproductifs et gynécologiques	
Age d'apparition des premières règles	↑↑ Cohérent
Longueur des cycles menstruels	↑↑ Cohérent
Durée des menstruations	↑ Etudes limitées
Grossesses	↓↓ Cohérent
Contraception	
Utilisation de pilule contraceptive	Incohérent
Facteurs environnementaux	
Exposition aux bisphénols polychlorés et dioxine	↑ Etudes limitées/incohérent
Comorbidités	
Pathologies gastro-intestinales	↑ Etudes limitées
Pathologies immunologiques	↑ Etudes limitées
Pathologies cardiovasculaires	↑ Etudes limitées

L'influence des facteurs génétiques a été établie(32,33). Des études ont montré le lien entre endométriose et lien familial : le risque d'être atteinte d'endométriose est 5,2 fois plus élevé que dans la population générale quand on a une sœur atteinte, et 1,6 fois plus de chance s'il s'agit d'une cousine. Une question est cependant soulevée : l'influence de savoir

une de ses parentes atteintes sur le questionnement de son propre état de santé(34). Une étude australienne met en lumière l'atteinte familiale avec un échantillon constitué de sœurs jumelles (3298 femmes), révélant ainsi que la composante génétique représenterait 51% des facteurs de risque(35). Dans une revue parue en 2015, huit variantes génétiques importantes du génome étaient associées à l'endométriose, mais selon les auteurs, la population étudiée devrait être plus grande pour identifier tous les gènes et les mutations impliquées, et le séquençage de ceux-ci est nécessaire(36). La composante génétique serait davantage présente aux stades III et IV de l'endométriose selon le score AFSr(35). Une revue française de 2010 révèle que les gènes impliqués seraient en lien avec des voies de signalisation hormonale : des modifications structurelles des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone seraient en cause(37).

Au contraire, des facteurs protecteurs ont été identifiés, il s'agit de l'activité physique(31), la multiparité, l'allaitement prolongé. Là encore, les études sont trop peu nombreuses pour tirer des conclusions fiables.

#### 2.2.5.4. EVOLUTION

C'est une pathologie qui ne cesse de progresser tant que la fonction ovarienne perdure. L'endométriose étant une pathologie hormonodépendante, elle disparaît à la ménopause. Des traitements de substitution hormonale seraient donc à proscrire en cas d'antécédents d'endométriose.

Des hypothèses sont régulièrement émises quant au lien entre endométriose et développement d'un cancer de l'ovaire. À ce jour, les études à grande échelle montrent qu'une patiente ayant connu une endométriose a 1,5 fois plus de risque (en comparaison avec la population générale) de développer un cancer de l'ovaire(38,39). Ce lien est cependant accompagné de l'hypothèse suivante : l'endométriose est-elle génératrice de cancers de l'ovaire, ou bien ces deux pathologies sont-elles reliées par les mêmes facteurs de risque (38,39)? Cela pourrait expliquer la comorbidité. Il en serait de même pour l'augmentation du risque de cancer du sein(40).

#### 2.2.5.5. RETARD DE DIAGNOSTIC

Le retard de diagnostic est évalué en moyenne à 10 ans mais varie selon les pays. Une étude anglaise(41) s'intéresse au retard de diagnostic au Royaume-Uni et aux Etats-Unis et montre un retard diagnostic moyen de près de 12 ans pour les Etats-Unis et de près de 8 ans pour le Royaume-Uni. En Norvège, ce retard oscille entre 5 et 7 ans selon les groupes étudiés(42).

Il serait dû à plusieurs facteurs : méconnaissance de la maladie par les médecins généralistes (qui sont en première ligne du suivi des patientes), une mauvaise formation des médecins spécialistes de l'imagerie médicale, et une banalisation matriarcale qui enseigne très souvent que la douleur est normale(2). Pour lutter contre cet *a priori*, et informer un large public, une campagne presse, TV et affichage public, émise par les associations de patientes (EndoMIND et EndoFrance) a pris un slogan explicite : « Les règles, c'est naturel. Pas la douleur ».

#### 2.2.5.6. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus(7,15) :

- La théorie d'implantation par reflux ou dissémination par voie génitale lors des menstruations est la théorie la plus plausible(44) : le sang menstruel reflue via les trompes de Fallope vers la cavité péritonéale. C'est un phénomène qui se retrouve chez 76% des femmes. Cette théorie fut proposée par le Dr Sampson en 1920(45).

- La théorie métaplasique, où les cellules endométriales en position ectopique seraient originaires de cellules indifférenciées du péritoine (de par une origine commune avec les canaux de Müller), et non pas de cellules endométriales déjà différenciées. Le tissu péritonéal évoluerait donc en tissu endométriosique soit spontanément, soit à cause de facteurs hormonaux. La métaplasie est le seul mécanisme pouvant expliquer certaines localisations de l'endométriose (cutanée, pulmonaire).

- La théorie métastatique ou dissémination par voie hématogène et lymphatique : elle est prouvée cliniquement et expérimentalement et explique le fait que des lésions puissent être observées dans tous les viscères de l'organisme.

- La théorie d'induction : des cellules indifférenciées du mésenchyme (tissu embryonnaire) se différencient en cellules endométriales fonctionnelles grâce à des substances sécrétées par l'endomètre.

- Dissémination iatrogène suite à un acte chirurgical : césarienne, laparotomie, coelioscopie par exemple(7,15).

Les mécanismes exacts de la pathogénèse sont encore méconnus. Cependant, plusieurs travaux de recherche ont été effectués. Une revue de la littérature (46) fait un bilan de plusieurs études et liste les différents phénomènes immunologiques et inflammatoires susceptibles d'être impliqués dans la pathogénèse. Dans cette revue, on apprend que les patientes atteintes d'endométriose présenteraient des anomalies immunologiques au niveau péritonéal, à savoir l'activation des macrophages avec une augmentation de la production de cytokines inflammatoires, et une diminution de l'activité phagocytaire. De plus, une protéine qui a été nommée « Endo1 » se retrouverait dans l'épithélium endométriosique mais serait totalement exclue du tissu endométrial sain. Cette protéine augmenterait la production d'interleukine 6 dans l'espace péritonéal. Le liquide péritonéal des femmes endométriosiques serait davantage concentré en cytokines, en facteurs de croissance, en facteurs angiogéniques et serait produit par les lésions elles-mêmes. Le liquide péritonéal produirait lui-même des oxydants stimulant la croissance des lésions. Concernant ces oxydants, une étude basée sur un modèle murin fait intervenir un traitement par glitazones (ou thiazolidinediones), un antidiabétique qui possède également une activité immunosuppressive, a montré une inhibition de la migration des monocytes, ainsi qu'une inhibition de l'accumulation de cellules péritonéales inflammatoires.

Une étude française(45), plus récente (2004) s'intéresse plus particulièrement aux interleukines  $1\beta$  et 1sRII (IL- $1\beta$  et IL-1sRII). Dans les cas d'endométriose profonde, c'est l'IL- $1\beta$  qui prédominait (avec respectivement une concentration sérique moyenne 17 et 20 fois plus élevée que chez des femmes atteintes d'endométriose superficielle et chez les femmes non atteintes). Dans les cas d'endométriose superficielle, c'est l'IL-1sRII qui



prédominait (avec une concentration moyenne 2,8 plus élevée que chez des femmes atteintes d'endométriose profonde et chez les femmes non atteintes). Les résultats de cette étude font supposer qu'un défaut de régulation de l'IL-1 peut interférer dans la physiopathologie de l'endométriose.

## 2.2.6. DIAGNOSTIC

### 2.2.6.1. INTERROGATOIRE

C'est l'interrogatoire qui va permettre d'évoquer l'atteinte par la pathologie. Il va prendre en compte tous les symptômes qui peuvent y être liés : dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes chroniques, dyschésies, et avant tout le caractère cyclique et concomitant des menstruations.

Les dysménorrhées sont les douleurs pelviennes que peut ressentir une femme pendant les règles. Souvent, ces douleurs apparaissent un ou deux jours avant le début des saignements, pour s'atténuer petit à petit. Elles sont d'intensité variable et ne durent le plus souvent que trois à quatre jours.

Les douleurs ressenties sont à type de crampes. Pour les cas les plus importants, elles s'accompagnent de maux de tête (pouvant aller jusqu'à la migraine, dite cataméniale), des nausées voire des vomissements, une constipation ou des diarrhées, ainsi que des troubles de l'humeur (dysphoriques).

Le facteur ayant la plus grande part de responsabilité dans les dysménorrhées est la sécrétion de prostaglandines par l'endomètre(47). Cette sécrétion est augmentée par l'œstradiol et abaissée par la progestérone (48). Elles sont responsables de la contractilité du muscle utérin et de la vasoconstriction de ses artérioles.

### 2.2.6.2. EXAMENS GYNECOLOGIQUES

Les examens gynécologiques doivent être réalisés de préférence pendant les menstruations pour augmenter leur sensibilité(9,12,49).

#### 2.2.6.2.1. L'EXAMEN AU SPECULUM

Il est réalisé avec un spéculum et étudie le col, le vagin, les culs-de-sac vaginaux, et permet de déceler la présence de lésions et de préciser leur couleur, leur aspect et leur caractère inflammatoire(9,13,49).

#### 2.2.6.2.2. LE TOUCHER VAGINAL

Cet examen permet de vérifier l'atteinte des ligaments utéro-sacrés ou de la cloison recto-vaginale par leur mise en tension, ce qui pour effet de déclencher la douleur qui apparaît habituellement spontanément.

Il met également en évidence une rétroversion (utérus en position verticale au lieu d'être penché vers l'avant) ou une rétroflexion (utérus en position verticale et fléchi vers l'arrière)(50) de l'utérus, laissant suspecter des adhérences du cul-de-sac postérieur(9,12,13,49).

#### 2.2.6.2.3. TOUCHER RECTAL

Le toucher rectal s'intéresse à de potentielles lésions au niveau du septum recto-vaginal(49).

#### 2.2.6.3. BIOLOGIE

L'antigène CA-125 (Cancer Antigen 125) est un marqueur biologique utilisé pour le diagnostic de plusieurs maladies comme le cancer du sein et l'endométriose. Il s'agit d'un antigène tumoral présent à la surface des cellules(13), produit principalement par des cellules cancéreuses de l'ovaire, mais il est également exprimé en petite quantité sur des tissus sains, comme par exemple le col utérin, l'endomètre, les trompes de Fallope, le péritoine, la plèvre ou encore le péricarde(13). Sa concentration normale dans le sang est de 35 UI (Unité Internationale) par millilitre(13).

Sa concentration plasmatique peut être augmentée pendant les menstruations, une grossesse ou en cas d'inflammation pelvienne (51,52).

Cet antigène étant présent dans de nombreuses localisations, la spécificité du dosage est faible. Quant à la sensibilité du test, elle varie en fonction du stade de la pathologie et selon la période du cycle. Les concentrations seraient un peu plus élevées pendant les règles et ce pour toutes les femmes (avec ou sans endométriose), et elles seraient plus élevées tout au long du cycle chez les femmes présentant une endométriose à un stade sévère(12).

De ce fait, on ne peut utiliser son dosage plasmatique pour diagnostiquer une endométriose(49). Le dosage du CA-125 peut se révéler intéressant pour effectuer un suivi postopératoire(12,49).

D'autres marqueurs biologiques ont été étudiés : marqueurs tumoraux, immunologiques, génétiques et tissulaires.

Une étude portant sur l'antigène de Thomsen-Friedenreich, et mettant en jeu des patientes ayant une endométriose prouvée par coelioscopie versus des patientes sans endométriose, a montré que le dosage de ce marqueur a une bonne spécificité ainsi qu'une bonne sensibilité(53).

Plus récemment, une étude a montré que l'interleukine IL-1 et son récepteur soluble IL-1sRII étaient augmentés chez les patientes présentant une endométriose par rapport à des patientes-témoins. (45).

Un test sanguin (nommé EndoDTect®) à visée diagnostique, qui analyse des combinaisons de marqueurs biologiques est en cours d'étude. L'identité des marqueurs utilisés n'est pas rendue publique à ce jour. C'est le niveau d'expression de ces biomarqueurs qui va indiquer si la patiente est atteinte ou non(54).

#### 2.2.6.4. HISTOLOGIE

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence de glandes endométriales et de stroma au sein des tissus prélevés lors d'une coelioscopie. L'analyse est réalisée grâce à une coloration HES (Hématéine, Eosine, Safran)(55). Une histologie négative ne permet pas d'exclure la maladie(56).

#### 2.2.6.5. ECHOGRAPHIE

Deux types d'échographie pelvienne sont réalisées : par voie classique transpariétale ou par voie endovaginale(9,57,58). C'est un examen performant, facile à réaliser et non invasif, donc de première intention(59).

L'imagerie de l'endométriose va rechercher les signes liés à la prolifération inflammatoire réactionnelle(60).

L'utilisation de l'échographie endovaginale est le plus souvent réservée à des atteintes superficielles, par exemple pour détecter une endométriose ovarienne ou vésicale. Cette échographie endovaginale est pratiquée en introduisant une sonde dans le vagin. Elle est introduite à différentes profondeurs, et avec des mouvements de rotation pour localiser les lésions endométriosiques.

Il existe également la technique de l'écho-endoscopie rectale, qui s'intéresse plus précisément l'endométriose pelvienne postérieure, en évaluant l'atteinte des ligaments utéro-sacrés et/ou recto-vaginaux(59), et est également utilisée pour un bilan préopératoire d'une endométriose profonde postérieure(61).

#### 2.2.6.6. IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE

L'imagerie par résonance magnétique (I.R.M.), plus sensible(61) est destinée aux diagnostic de lésions plus profondes, à la confirmation du diagnostic et au choix d'une stratégie thérapeutique(9,59,60).

L'I.R.M. repose sur le principe de l'orientation de l'axe de rotation des atomes d'hydrogène dans corps humain. Lors de l'examen, le patient est allongé dans l'appareil (de forme cylindrique). La zone à examiner est ciblée par le médecin via un ordinateur. L'appareil va faire passer un champ magnétique au niveau de cette zone, ce qui va avoir pour conséquence d'aligner tous les axes de rotation des atomes d'hydrogène dans le même sens. A l'arrêt de ce champ magnétique, les atomes d'hydrogène vont revenir dans leur axe naturel. Le retour à cette position va émettre un signal qui sera capté par l'appareil. En fonction du tissu, le temps que mettront les atomes d'hydrogène pour revenir dans leur position initiale sera différent. Cette différence de temps de retour à la normale se constate à l'image par des

zones claires et des zones sombres(62,63). C'est ainsi qu'on peut identifier les différents organes, et dans le cas de de l'endométriose, les lésions, les kystes et les adhérences.

Cet examen possède une bonne sensibilité ainsi qu'une bonne spécificité, ce qui en fait un examen primordial pour l'évaluation de l'endométriose pelvienne, en particulier pour des lésions profondes(49,59–61).

#### 2.2.6.7. COELIOSCOPIE

La coelioscopie permet d'examiner l'abdomen. La première étape est l'injection de gaz pour détendre la paroi abdominale, puis, au moyen d'une caméra, en observer le contenu(13). Elle se fait sous anesthésie générale(60) . Le chirurgien réalise trois à quatre incisions : une pour l'insufflation de gaz, et les autres pour y introduire la caméra et les instruments chirurgicaux(58,64).

Elle est utile au diagnostic en permettant de visualiser les lésions. Elle est également réalisée dans un but thérapeutique car on peut alors retirer les lésions. Cet examen doit être plutôt réservé aux seuls cas où un rôle thérapeutique est attendu, plutôt qu'au diagnostic, car c'est un examen invasif.

Une étude(24) menée sur 25 ans (de 1981 à 2006) apporte beaucoup d'éléments sur cet examen. Premièrement, les critères pour la coelioscopie diagnostique sont :

- la présence des symptômes de la maladie, le caractère cyclique de ces symptômes, des douleurs pelviennes chroniques, parfois l'association des trois.
- L'infertilité
- Des ménométrorragies (saignements abondants pendant et en dehors des règles)
- Une échographie révélant un endométriome.

Si infertilité est le seul problème, un bilan d'infertilité (prise de sang pour dosages hormonaux, échographie pelvienne, hystérosalpingographie) est à préférer car les résultats sont similaires et l'acte beaucoup moins invasif. L'hystérosalpingographie est un examen qui permet de visualiser la cavité utérine et les trompes par rayons X après remplissage avec un produit de contraste. Deviennent alors visibles des anomalies morphologiques, l'obstruction des trompes, par exemple, expliquant ainsi la cause de l'infertilité(65).

Si des lésions endométriosiques profondes sont découvertes fortuitement lors d'une coelioscopie dont le but était tout autre, l'ablation des lésions ne doit pas se faire lors de cette coelioscopie. Il existe des contre-indications à la coelioscopie diagnostique : femme déjà opéré à maintes reprises, et opérateur inexpérimenté dans le diagnostic coelioscopique de l'endométriose. La valeur du diagnostic dépend surtout des lésions : ce sont les lésions atypiques qui posent problème car elles sont moins reconnaissables.

L'exploration doit être minutieuse et concerne différentes localisations comme l'espace sous diaphragmatique, le tube digestif (qui doit être déplié entièrement et visualiser chaque repli), l'appendice, l'utérus, les trompes, les ovaires, les uretères, le cul-de-sac de Douglas, les ligaments utéro-sacrés, le cul de sac vésico-utérin etc. Une biopsie est souhaitable après opération mais l'analyse histologique peut se révéler négative même s'il s'agit bien de lésions endométriosiques, surtout pour les lésions atypiques.

Enfin, un compte rendu opératoire est rédigé à la fin de l'examen et doit décrire la taille, le type et la profondeur des lésions ainsi que leur localisation et la présence ou non d'adhérences. Sont généralement réalisées des photos et/ou vidéo de l'intervention.

## 2.3. PRISE EN CHARGE

### 2.3.1. PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE

En 2006, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a émis un guide des recommandations de bonne pratique sur les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose)(9).

Tout d'abord, les formes silencieuses, c'est à dire asymptomatiques, ne justifient pas une thérapie médicamenteuse, et les symptômes douloureux nécessitent un traitement antidouleur (selon leur intensité).

Il est expliqué que l'objectif des traitements médicamenteux propres à l'endométriose ont pour objectif de « bloquer la fonction gonadotrope et de provoquer une anovulation chronique » (état de pseudo-ménopause). Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte pour

orienter la prise en charge : l'âge, la sévérité des symptômes, le stade de la maladie, le désir de grossesse et le retentissement socioprofessionnel.

Le traitement médicamenteux de l'endométriose est indiqué en cas de douleurs, d'endométriome et d'infertilité. La figure 3 décrit l'arbre décisionnel thérapeutique en fonction des principaux symptômes de l'endométriose (hors infertilité).

- concernant les douleurs :
  - Si l'échographie est normale et les symptômes de bon pronostic:
    - Si les douleurs sont présentes uniquement au moment des règles et qu'une contraception n'est pas souhaitée, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est préconisée.
    - Si les douleurs sont chroniques, l'utilisation d'un progestatif à dose antigonadotrope ou une contraception oestroprogestatives pendant 3 mois sera d'abord prescrite. En cas de succès, ce traitement devra être continué. En cas d'échec, une consultation spécialisée s'impose.
  - Si l'endométriose est profonde (hors infertilité), le traitement peut être médical ou chirurgical :
    - Médical : en première intention, les progestatifs à dose antigonadotrope sont recommandés. Les agonistes de la GnRH constituent une autre option, et leur utilisation se fait pendant trois à six mois (1 an pour la leuproréline). A partir du troisième mois de traitement pourra être ajoutée une hormonothérapie œstroprogestative de substitution. En cas d'échec ou à l'issue de la période maximale de traitement, un relais avec un autre traitement antigonadotrope peut être proposé.
    - En cas de nécessité de traitement chirurgical, il est recommandé d'effectuer un traitement complémentaire par progestatifs à dose antigonadotrope, mais les agonistes de la GnRH ne sont pas recommandés.
- En cas d'endométriome, le traitement sera choisi en fonction de sa taille et de la symptomatologie.
  - Pour un endométriome de taille supérieure à 30 mm, le traitement doit être chirurgical. Soit l'ablation est totale, et ne nécessite pas de traitement

médicamenteux ; soit l'ablation est partielle et un traitement par progestatif à dose antigonadotrope est proposé.

- Pour un endométriome de taille inférieure à 30 mm et symptomatique, le traitement est médicamenteux et fait appel aux progestatifs à dose antigonadotrope. En cas d'échec un avis spécialisé est recommandé.
  - Pour un endométriome de taille inférieure à 30 mm mais asymptomatique, une simple surveillance est de rigueur.
- En cas d'infertilité, la prise en charge (avant la prise en charge de l'infertilité proprement dite), est fonction du stade (AFSr) de la maladie :
- Stades I et II : exérèse chirurgicale des lésions
  - Stades III et IV : traitement préopératoire avec un agoniste de la GnRH puis exérèse chirurgicale.

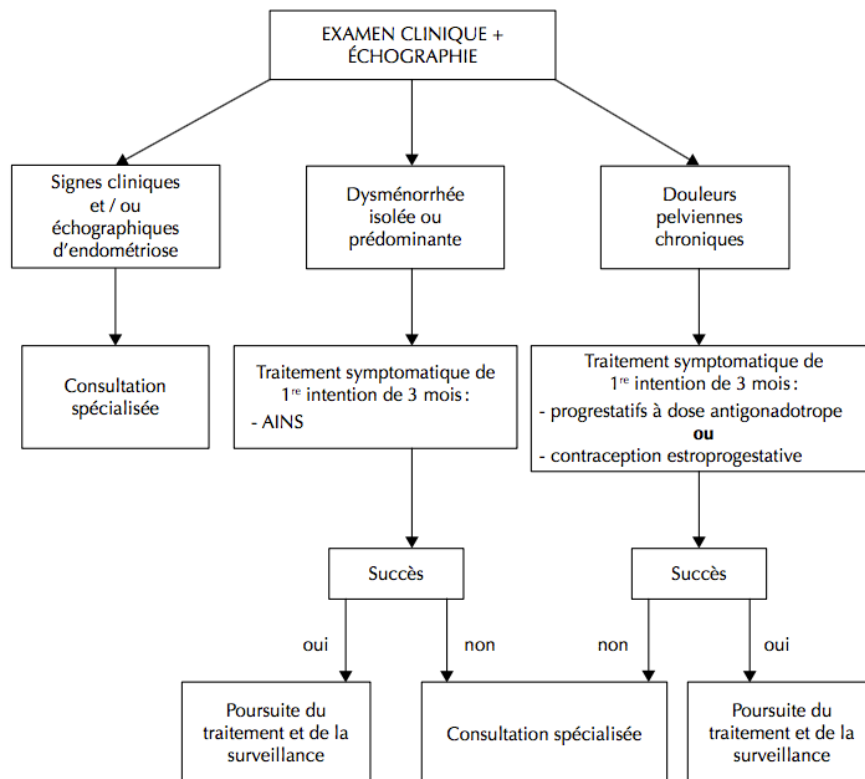


FIGURE 3 : ARBRE DÉCISIONNEL DES PRINCIPAUX SYMPTÔMES DE L'ENDOMETRIOSE RENCONTRES EN SOINS PRIMAIRES (HORS INFERTILITE) (D'APRES L'AFSSAPS)(57)



Dans le cas de l'adénomyose, la prise en charge peut se faire avec les traitements médicamenteux (analogues de la GnRH, progestatifs, danazol, dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel) mais aussi par chirurgie soit conservatrice (ablation des lésions avec laparotomie, ablation de l'endomètre voire de la partie du myomètre touchée) soit totale pour les cas les plus sévères (hystérectomie)(20). Le traitement de l'adénomyose sera donc choisi en fonction du désir de grossesse, de l'ampleur des symptômes et de l'atteinte. Une patiente qui a un désir de grossesse aura d'abord un traitement médicamenteux, la chirurgie étant réservée aux patientes ne souhaitant plus avoir d'enfant. L'ablation de zones précises par laparoscopie offre une chance de maintenir la fonction reproductrice grâce à une conservation de la structure de l'utérus(32).

### 2.3.2. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

Le choix du traitement par le gynécologue dépend de l'étendue des lésions, des symptômes ressentis, de l'âge de la patiente et prend en compte également un éventuel désir de grossesse.

Les posologies prescrites pour les différents traitements médicamenteux sont résumées dans un tableau en annexe 3.

#### 2.3.2.1. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

##### 2.3.2.1.1. MODE D'ACTION

Les AINS sont représentés par plusieurs catégories chimiques. Cependant, ils présentent un mode d'action commun : ils inhibent de façon non spécifique une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX – de type 1 et de type 2), ce qui a pour effet d'inhiber la synthèse de prostaglandine et de thromboxane, molécules médiatrices responsables à elles deux de l'inflammation, de la douleur, de l'hémostase et de la protection gastrique et rénale(66,67).

Les anti-inflammatoires n'ont pas d'action sur les lésions endométriosiques, mais leur utilité dans la prise en charge des dysménorrhées est largement reconnue(43,68).

#### 2.3.2.1.2. DCI ET SPECIALITES

Médicaments ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les dysménorrhées(43) :

Ibuprofène ADVIL<sup>®</sup>, ANTARENE<sup>®</sup>, NUROFEN<sup>®</sup>, SPIFEN<sup>®</sup>, BRUFEN<sup>®</sup>

Kétoprofène TOPREC<sup>®</sup>

Flurbiprofène ANTADYS<sup>®</sup>, CEBUTID<sup>®</sup>

Naproxène APRANAX<sup>®</sup>, NAPROSYNE<sup>®</sup>

Alminoprofène MINALFENE<sup>®</sup>

Diclofénac VOLTARENE<sup>®</sup>

Acide tiaprofénique FLANID<sup>®</sup>, SURGAM<sup>®</sup>

Acide méfénamique PONSTYL<sup>®</sup>

#### 2.3.2.1.3. EFFETS INDESIRABLES

Ils sont fréquents, multiples et dépendants de la dose et de la fréquence d'administration(66,69,70) :

- Digestifs : gastralgies (pouvant aller jusqu'à l'ulcère), douleurs abdominales, nausées et troubles du transit.
- Rénaux : hypoperfusion des glomérules rénaux, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale fonctionnelle.
- Troubles hydro-électrolytiques : rétention hydrosodée avec aggravation d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance cardiaque.
- Réactions allergiques cutanées : elles sont graves et imposent l'arrêt du traitement : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson

#### 2.3.2.1.4. CONTRE-INDICATIONS

Sont absolument contre-indiqués : allergie aux AINS (tous), insuffisance rénale ou hépatique sévère, ulcère gastroduodéal en évolution, maladie hémorragique et autres troubles de l'hémostase, ou encore de lupus érythémateux disséminé(69,70).

#### 2.3.2.1.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'utilisation doit se faire avec précaution dans les cas suivants : antécédent l'ulcère gastroduodéal, de reflux-oesophagien sévère, d'hépatopathie, de néphropathie ou d'insuffisance rénale(69,70).

#### 2.3.2.1.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les AINS ne doivent pas être associés entre eux, ainsi qu'aux anticoagulants, à la digoxine, au lithium, au méthotrexate et à la ticlopidine(66,69,71).

#### 2.3.2.1.7. EFFICACITE

L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans les dysménorrhées a été étudiée par une méta-analyse regroupant 80 essais (72), sur 5820 patientes, et pour vingt AINS différents. Les essais comparatifs concernaient l'utilisation d'AINS versus placebo ou versus paracétamol. Les résultats indiquent une diminution des douleurs supérieures avec une prise d'AINS qu'avec le paracétamol est encore plus qu'avec le placebo.

## 2.3.2.2. PROGESTATIFS A DOSE ANTIGONADOTROPE

### 2.3.2.2.1. MODE D'ACTION

Pour traiter une endométriose avec des progestatifs, ils doivent être prescrits à dose antigonadotrope, c'est à dire à une dose suffisante pour inhiber les sécrétions de FSH et de LH, et ainsi freiner la production d'œstrogène (donc de mettre les ovaires au repos) et induire une aménorrhée(43,68). Ainsi, l'endomètre et le tissu endométriosique cessent de croître et on obtient chez la patiente une aménorrhée et un freinage de la progression de la maladie.

### 2.3.2.2.2. DCI ET SPECIALITES

Progestatifs ayant reçu l'AMM pour l'endométriose(68) :

Chlormadinone LUTERAN®

DiénoGEST VISANNE®

Dydrogestérone DUPHASTON®

Médrogestone COLPRONE®

Médroxyprogestérone DEPO-PRODASONE® (voie injectable uniquement).

Progestatifs utilisés hors AMM pour l'endométriose(68) :

Cyprotérone ANDROCUR®

Désogestrel CERAZETTE®, OPTIMIZETTE®

Etonogestrel NEXPLANON® (implant sous-cutané)

Lévonorgestrel MICROVAL®, MIRENA® (stérilet imprégné, traité dans un autre paragraphe)

Nomegestrol LUTENYL®

Promegestone SURGESTONE®

### 2.3.2.2.3. EFFETS INDESIRABLES

Ils sont multiples et les effets indésirables sont principalement androgéniques : métrorragies, prise de poids, rétention hydrosodée, hirsutisme, acné et tension mammaire.

On peut aussi constater des troubles de l'humeur, des effets indésirables hépatiques, de type cholestase ou hépatite cytolitique (rares).

Rarement, avec le diénogest (VISANNE®), des troubles comme une anémie, une perte de poids, des troubles de l'attention, une sécheresse oculaire, des acouphènes ou des palpitations peuvent survenir.

A noter que la dydrogestérone (DUPHASTON®) possède une activité antigonadotrope peu puissante et n'est donc pas recommandée en première intention.

L'aménorrhée et l'atrophie de l'endomètre sont les effets recherchés, ils ne sont donc pas considérés comme effets indésirables dans le cadre du traitement de l'endométriose(68,69).

#### 2.3.2.2.4. CONTRE-INDICATIONS

Antécédents ou maladie thromboembolique, hémorragies génitales non identifiées, insuffisance hépatique sévère, allaitement.

Avec le diénogest (VISANNE®), des contre-indications viennent s'ajouter : affections cardiovasculaires, diabète sucré avec atteinte rénale, tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou suspectées, présence ou antécédents d'affections hépatiques sévères, saignement vaginal d'origine inconnue.

Avec la dydrogestérone (DUPHASTON®), sont contre-indiqués les altérations graves de la fonction hépatique et un méningiome (tumeur intracrânienne bénigne dans 95% des cas(73)).

#### 2.3.2.2.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Utiliser avec prudence en cas d'antécédents coronariens ou d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertension artérielle, d'altération des fonctions hépatiques, de diabète ou d'hyperlipidémie.

Avec le diénogest (VISANNE®), interruption du traitement en cas d'apparition de symptômes ou de suspicion d'accident thrombotique artériel ou veineux, ainsi qu'en cas d'apparition de tumeurs hépatiques ou hormono-dépendantes.

#### 2.3.2.2.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Sont déconseillées les substances ayant des activités d'induction (diminution des concentrations d'hormones avec perte de leur efficacité) ou d'inhibition (augmentation des concentrations d'hormones avec augmentation des effets indésirables) enzymatique(69,71,74).

Quelques exemples (69,71,74):

- inducteurs enzymatiques :

- des antiépileptiques : la carbamazépine, la fosphénytoïne, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, le rufinamide
- des antibactériens : la rifabutine, la rifampicine
- des antirétroviraux y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'éfavirenz, l'étravirine, le lopinavir, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir
- un antidépresseur : le millepertuis
- un vasodilatateur : le bosentan

Et à un moindre degré :

- des antiépileptiques : l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, le lacosamide
- un psychostimulant : le modafinil
- un sédatif : le méprobamate
- un antifongique : la griséofulvine
- tabac

- inhibiteurs enzymatiques (surtout pour le cytochrome P450 3A4)(69,75) :

- des médicaments cardiovasculaires : l'amiodarone, la dronédarone, le diltiazem, le vérapamil, la ranolazine, et à un moindre degré la nifédipine ;
- la plupart des macrolides sauf la spiramycine ;
- des antifongiques azolés : le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le miconazole, le posaconazole, le voriconazole
- un antiparasitaire : le triclabendazole

- des antirétroviraux : l'atazanavir, le darunavir, la délavirdine, le fosamprénavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le tipranavir
- l'association antibiotique dalfopristine et quinupristine
- un antihistaminique H2 : la cimétidine
- des anticancéreux : l'imatinib, le lapatinib, le nilotinib, le pazopanib
- un antiandrogène non stéroïdien : le bicalutamide
- un androgène : le danazol
- des antiémétiques : l'aprépitant, et son précurseur le fosaprépitant
- des antiépileptiques : le stiripentol, le lacosamide
- un antiagrégant plaquettaire : le ticagrélor
- le jus de pamplemousse
- et à un moindre degré : un antidépresseur : la fluoxétine

#### 2.3.2.2.7. EFFICACITE

Une équipe de chercheurs a publié une étude(76) menée sur cinq ans, et a observé le degré de satisfaction (amélioration des symptômes) des patientes ainsi que l'évolution des lésions à l'IRM. Le traitement administré dans le cadre d'endométriose rectovaginale était de l'acétate de noréthindrone à la dose de 2,5 à 5mg/j). Les résultats ont montré une amélioration des symptômes :

- A 1 an : - 28% de douleurs pelviennes chroniques, - 22% de dyspareunies profondes et – 23% de dyschésies.
- A 5 ans : -52% de douleurs pelviennes chroniques et de dyspareunies profondes et - 33% de dyschésies.
- IRM de contrôle à 5 ans : réduction significative du volume des nodules endométriosiques.

#### 2.3.2.3. OESTROPROGESTATIFS EN CONTINU

##### 2.3.2.3.1. MODE D'ACTION

Les oestroprogestatifs exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, pour bloquer le cycle ovarien, donc l'ovulation, et la prolifération de l'endomètre. L'endomètre et les lésions endométriosiques deviennent atrophiques en quelques mois(43,68). Dans l'endométriose, ils sont prescrits hors AMM en traitement continu.

### 2.3.2.3.2. DCI ET SPECIALITES

Dans cette indication, la posologie est d'un comprimé par jour, tous les jours, sans effectuer les sept jours d'arrêt et sans prendre les comprimés placebos contenus dans la plaquette si la spécialité en contient. Une liste non exhaustive des pilules oestroprogestatives est dressée dans le tableau suivant :

TABLEAU 3 : EXEMPLE DE PILULES CONTRACEPTIVES OESTROPROGESTATIVES (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Génération progestatif	DCI du progestatif	Phase	Œstrogène associé	Spécialité(s)
1	Norethistérone	Triphasique	EE	TRIELLA®
2	Lévonorgestrel	Monophasique	EE	OPTILOVA®, OPTIDRIL®, LEELOO®, MINIDRIL®, LUDEAL®
		Biphasique		ADEPAL®, PACILIA®
		Triphasique		TRINORDIOL®, DAILYGÉ®
	Norgestrel	Monophasique	EE	STEDIRIL®
3	Désogestrel	Monophasique	EE	VARNOLINE®,



				DESOBEL <sup>®</sup> , MERCILON <sup>®</sup>
	Gestodène	Monophasique	EE	MELODIA <sup>®</sup> , MINESSE <sup>®</sup> , EFEZIAL <sup>®</sup> , HARMONET <sup>®</sup> , MINULET <sup>®</sup> , CARLIN <sup>®</sup>
		Triphasique		TRI-MINULET <sup>®</sup> , PHAEVA <sup>®</sup> , PERLEANE <sup>®</sup>
	Norgestimate	Monophasique	EE	EFFIPREV <sup>®</sup> ,
		Triphasique		TRIAFEMI <sup>®</sup>
	Diénogest	Quadriphasique	Valérate d'estradiol	QLAIRA <sup>®</sup>
	Nomegestrol	Monophasique	Valérate d'estradiol	ZOELY <sup>®</sup>
	Drospirénone	Monophasique	EE	JASMINE <sup>®</sup> , JASMINELLE <sup>®</sup> , YAZ <sup>®</sup>

#### 2.3.2.3.3. EFFETS INDESIRABLES

L'effet indésirable associé le plus grave est l'augmentation du risque d'accident thromboembolique. Le risque est augmenté avec l'âge, le tabagisme et l'obésité.

Les effets indésirables les plus courants sont : nausées, céphalées, augmentation de l'appétit avec prise de poids, tension mammaire, acné, troubles émotionnels, tendance dépressive, candidose vaginale, lithiase biliaire, ménorragies, métrorragies(69,70).

#### 2.3.2.3.4. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications absolues sont les suivantes : cancer du sein ou de l'utérus, tumeur hypophysaire, hémorragies génitales non diagnostiquées, antécédent de thrombose veineuse ou artérielle, hypertension artérielle, cardiopathie thrombogène ou décompensée, insuffisance coronarienne, affection hépatique sévère ou récente, insuffisance rénale

chronique, porphyries, lupus érythémateux disséminé, hyperlipidémies, diabète compliqué, affections vasculaires cérébrales ou oculaires, migraine avec aura et/ou avec antécédents familiaux d'AVC, tabagisme important, grossesse(69,70).

Les contre-indications relatives sont les suivantes : tabagisme modéré, épilepsie, obésité, varices, prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses, fibrome utérin, tumeur bénigne du sein, mastopathies bénignes, formes graves d'otospongiose, migraine sans aura, femme de plus de 40 ans, allaitement(69,70).

#### 2.3.2.3.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Un bilan sanguin préalable est requis, et analysera la glycémie et un bilan lipidique à jeun. Il doit être renouvelé annuellement. En pratique, lors d'une primo-prescription, un deuxième bilan lipidique est effectué trois ou six mois après le début du traitement.

Un examen clinique des seins est recommandé tous les ans ainsi que des frottis cervicaux tous les deux à trois ans.

La conduite à tenir en cas d'oubli est traitée dans la partie « conseil à l'officine ».

#### 2.3.2.3.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses des pilules œstroprogestatives sont les mêmes que pour les progestatifs.

Elles sont à utiliser avec précaution en cas d'association à la ciclosporine, la cholestyramine, la flunarizine, le lanzoprazole. Les pilules œstroprogestatives diminuent également l'efficacité du lamotrigine avec comme conséquence le risque d'augmentation des crises épileptiques en cas d'association(69,71).

#### 2.3.2.3.7. EFFICACITE

Une étude(77) s'est penchée sur les effets des pilules oestroprogestatives (OP) en cas d'endométriose. L'étude a été réalisée sur 2 ans sur 239 Femmes , et a comparé la prise de contraceptif OP en continu *versus* de manière cyclique *versus* placebo. L'équipe scientifique a observé une amélioration des symptômes avec la prise du contraceptif OP en comparaison avec le placebo. En revanche, la différence d'efficacité entre la prise continue et la prise cyclique n'est pas significative. Cependant, la prise continue est à l'heure actuelle privilégiée pour obtenir une aménorrhée et une anovulation complètes.

Une autre étude(78) réalisée sur 57 femmes compare deux traitements administrés pendant 6 mois : un analogue de la GnRH (goséréline) contre un contraceptif OP administré de façon cyclique. Dans les deux cas, on observe une diminution des dyspareunies profondes, mais la diminution est plus importante avec l'analogue de la GnRH. Les douleurs pelviennes chroniques diminuent de la même façon dans les deux groupes. Les dysménorrhées sont nettement diminuées avec la prise du contraceptif OP. A l'issue des 6 mois, l'arrêt des traitements a entraîné la réapparition des symptômes, dans les deux groupes.

#### 2.3.2.4. AGONISTES DE LA GNRH

##### 2.3.2.4.1. MODE D'ACTION

Les analogues de la GnRH vont mimer l'action de celle-ci pour induire une ménopause artificielle, obtenue en une quinzaine de jours(68). Les effets de ces molécules sont réversibles à l'arrêt du traitement, en quatre semaines environ(69). L'action pharmacologique se fait en deux étapes(43,68) :

- La première, qui dure quinze à vingt jours, nommée « effet *flare-up* », où les récepteurs hypophysaires à la GnRH sont fortement stimulés, augmentant alors les productions de FSH et de LH, et donc de stéroïdes sexuels.

- La deuxième réalise la castration sexuelle et provoque la ménopause artificielle recherchée par désensibilisation des récepteurs hypophysaires à la GnRH. La production des stéroïdes sexuels est donc inhibée.

#### 2.3.2.4.2. DCI ET SPECIALITES

Médicaments ayant reçu l'AMM pour l'endométriose :

Leuproréline ENANTONE®

Triptoréline DECAPEPTYL®, GONAPEPTYL®

Nafaréline SYNAREL®

#### 2.3.2.4.3. EFFETS INDESIRABLES

Le traitement par un analogue de la GnRH peut révéler un adénome de l'hypophyse et provoquer une hémorragie de cette glande : en cas d'apparition de maux de tête violents, de troubles visuels, obtenir un avis médical en urgence.

Des précautions sont nécessaires chez les personnes souffrant de dépression.

Effets indésirables très fréquents : bouffées de chaleur, hyperhidrose, douleurs dorsales, asthénie, paresthésie du membre inférieur, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, maux de tête, pousse excessive des poils, règles douloureuses, diminution de la libido, sécheresse vaginale, stimulation excessive des ovaires.

Effets indésirables fréquents : nausées, sensations vertigineuses, douleurs abdominales, douleurs musculo-squelettiques, crampes, tension des seins, douleur/rougeur au point d'injection(70,79,80).

#### 2.3.2.4.4. CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation des analogues de la GnRH ne doit pas se faire en cas de grossesse ou d'allaitement, d'ostéoporose grave, en cas d'allergie aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants, ni en cas d'hémorragie génitale de cause indéterminée(70).

#### 2.3.2.4.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il faut d'abord vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription et commencer le traitement dans les cinq premiers jours du cycle. Évitez les traitements de plus de six mois pour réduire les risques de déminéralisation osseuse(69,70).

#### 2.3.2.4.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les analogues de la GnRH interagissent peu avec les autres médicaments. Seule l'association avec d'autres médicaments modifiant la sécrétion pituitaire des gonadotrophines est à prendre en compte, mais elle n'est pas commune(70).

Pour la nafaréline (SYNAREL®), du fait de son mode d'administration par voie nasale, l'usage d'une solution nasale contenant un décongestionnant peut freiner l'absorption de ce médicament par la muqueuse nasale ; il faut respecter un intervalle d'au moins 30 minutes après la prise de celui-ci(70).

#### 2.3.2.4.7. EFFICACITE

Une étude(81) a observé l'évolution de la maladie chez 55 patientes atteintes d'endométriose de stades III et IV (score établi suite à une coelioscopie) , en fonction des schémas suivants :

- Groupe 1 : administration de nafaréline pendant 6 mois (200mg matin et soir) avant une chirurgie coelioscopique,
- Groupe 2 : administration de nafaréline pendant 6 mois (200mg matin et soir) après une chirurgie coelioscopique.

L'efficacité et la tolérance sont identiques dans les deux groupes, mais il semblerait que le score AFSr serait davantage amélioré si l'analogue de la GnRH est administré avant l'exérèse chirurgicale (sans forcément la faciliter).

Une seconde étude(82) analyse l'efficacité du traitement par triptoréline (pendant en moyenne 3,4 mois) avec thérapie « add-back » avant une chirurgie coelioscopique. Une thérapie « add-back » consiste à administrer une pilule oestroprogestative en plus du traitement par analogue de la GnRH afin de limiter les effets indésirables (notamment la perte osseuse et les symptômes ménopausiques comme les bouffées de chaleur)(83).

Le recueil des données s'est fait avant l'administration du traitement et la veille de l'opération. Les résultats ont montré l'amélioration significative des symptômes (dyschésies, ballonnements, diarrhées, constipation). L'équipe scientifique estime que ce traitement peut être, dans certains cas, une alternative à la chirurgie, qui pourrait présenter de nombreuses complications.

#### 2.3.2.5. DISPOSITIF INTRA-UTERIN AU LEVONORGESTREL

##### 2.3.2.5.1. MODE D'ACTION

La libération de lévonorgestrel au niveau local entraîne blocage des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone à la surface de l'endomètre, qui devient relativement insensible aux estrogènes. Ce phénomène induit une atrophie de l'endomètre, donc une baisse des ménorragies et de la taille des foyers endométriosiques (70,84).

##### 2.3.2.5.2. SPECIALITE

La spécialité est le stérilet MIRENA®.

#### 2.3.2.5.3. EFFETS INDESIRABLES

Il est fréquent que des douleurs persistent les quelques jours suivant son insertion. Le risque infectieux est rare, tout comme les expulsions ou les perforations de l'utérus. Les risques de grossesse sont très rares, mais MIRENA® augmente la fréquence de grossesses ectopiques(70).

#### 2.3.2.5.4. CONTRE-INDICATIONS

Valvulopathie, traitement anticoagulant, cancer de l'utérus, infections génitales évolutives ou à répétition, fibrome(70).

#### 2.3.2.5.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le stérilet MIRENA® doit être inséré immédiatement après les règles (en première partie de cycle), suivi d'une surveillance clinique au bout de trois mois puis une fois par an. La patiente doit être en mesure de savoir repérer les fils (leur absence peut-être signe d'expulsion de migration). Des symptômes anormaux comme des douleurs, des saignements fréquents, et des pertes malodorantes doivent amener à consulter(85).

#### 2.3.2.5.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'utilisation d'aspirine ou d'AINS à forte dose est déconseillée(70). Cependant, de nos jours, aucune étude n'a appuyé cette théorie et la présence d'un stérilet ne doit pas s'opposer à la prescription d'anti-inflammatoire si nécessaire(86).

#### 2.3.2.5.7. EFFICACITE

Une revue de la littérature(87), qui s'intéresse à son utilisation dans le cas de l'adénomyose, indique que le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG) diminue l'intensité des dysménorrhées et des ménorragies. La qualité de vie serait aussi améliorée. Il réduirait également le volume de l'utérus, mais des études ne parviennent pas à la même conclusion.

En France, ce dispositif possède l'AMM pour le traitement des ménorragies, et son efficacité a été démontrée pour les adénomyoses(69), et son utilisation pour les autres formes d'endométriose est encore à l'étude(84).

#### 2.3.2.6. DANAZOL

##### 2.3.2.6.1. MODE D'ACTION

Le danazol est une molécule antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée et dénuée de propriétés estrogéniques et progestatives.

Il inhibe la synthèse et la libération de FSH et de LH, entraînant un freinage de l'activité ovarienne avec suppression de l'ovulation, atrophie de l'endomètre et hypoestrogénie. L'aménorrhée obtenue et l'effet atrophique du danazol sont utilisés dans le traitement de l'endométriose(85).

##### 2.3.2.6.2. SPECIALITE

La spécialité contenant du danazol est DANATROL®. A ce jour, ce médicament est toujours commercialisé, mais la place dans la stratégie thérapeutique est limitée. Par conséquent ce médicament est très peu utilisé (notamment à cause de ses effets indésirables)(69).



#### 2.3.2.6.3. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables sont très fréquents et sont surtout de type androgéniques : prise de poids, diminution du volume des seins, peau grasse, rétention hydrosodée et œdème des membres inférieurs, acné, modification de la voix, hypertrophie clitoridienne, diminution du cholestérol HDL (High Density Lipoprotein).

Viennent également s'y ajouter des effets hypoœstrogéniques : sécheresse vaginale, bouffées de chaleur, aménorrhée, spotting.

Les autres effets indésirables sont des crampes musculaires, des troubles de l'humeur, une asthénie, une diminution de la libido, des nausées, des céphalées. Plus rarement, on peut avoir des atteintes hépatiques, imposant l'arrêt du traitement(70).

#### 2.3.2.6.4. CONTRE-INDICATIONS

Sont contre-indiqués : thrombose évolutive ou antécédents de maladie thromboembolique, porphyrie, insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente, insuffisance rénale ou cardiaque sévère, tumeurs androgène-dépendantes, hémorragies génitales pathologiques d'étiologie non précisée, grossesse et allaitement(70).

#### 2.3.2.6.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le rapport bénéfice/risque doit être bien évalué avant la prescription de danazol. Il conserve une activité modérée de même type que la testostérone et peut donc présenter des effets androgéniques irréversibles. Une méthode de contraception non hormonale efficace est recommandée. Il faut être prudent lorsque le traitement doit être répété ou de longue durée (plus de six mois), du fait de l'absence de données de tolérance relative à des traitements répétés dans le temps.

Des contrôles biologiques périodiques de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine (NFS) et des plaquettes sont à prévoir ainsi qu'une échographie hépatique et splénique biannuelle pour tout traitement dépassant six mois et pour les traitements répétés. Dans tous les cas la dose minimale efficace du danazol devrait être recherchée(70).

#### 2.3.2.6.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Est déconseillée l'association aux antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiants) car le danazol a un effet diabéto-gène. Est également déconseillée l'utilisation concomitante de simvastatine, sous peine d'augmenter considérablement le risque de rhabdomyolyse.

Certains médicaments sont à utiliser précaution avec le danazol : les anti vitamine K, La carbamazépine, le tacrolimus et la ciclosporine. L'effet de ces molécules risquerait d'être potentialisé, les effets indésirables également(70).

#### 2.3.2.6.7. EFFICACITE

Une revue(88) sur l'utilisation du danazol étudie plusieurs publications concernant son efficacité. Les essais sélectionnés pour cette publication comparent l'utilisation du danazol *versus* placebo, sans autre thérapeutique, ainsi que l'utilisation du danazol versus placebo en pré-opératoire. La conclusion est faite que le danazol est efficace pour soulager les symptômes douloureux et améliorer le score coelioscopique. Cependant, le rapport de la commission de transparence rédigé par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2009 estime que les études menées sur ce médicament sont insuffisantes pour juger son réel bénéfice(89).

#### 2.3.2.7. INHIBITEURS DE L'AROMATASE

##### 2.3.2.7.1. MODE D'ACTION

L'aromatase est une enzyme qui permet la transformation d'estrone en estradiol au niveau des cellules de la granulosa, dans l'ovaire. Les inhibiteurs de cette enzyme vont empêcher la formation d'estradiol, donc induire une hypoestrogénie, et éviter ainsi le développement de lésions endométriosiques(90).

#### 2.3.2.7.2. DCI ET SPECIALITES(70)

Les spécialités contenant des inhibiteurs de l'aromatase sont :

Létrozole : FEMARA® 2,5mg

Anastrozole : ARIMIDEX® 1mg

Exemestane : AROMASINE® 25mg

Les posologies employées dans l'endométriose sont de 1 comprimé par jour de l'une des trois spécialités.

#### 2.3.2.7.3. EFFETS INDESIRABLES(70)

Arthralgies dans plus de 20% des cas (pouvant conduire à l'interruption du traitement), asthénie, céphalées, bouffées de chaleur, perte de cheveux, hémorragies vaginales ou utérines, troubles digestifs, variation du poids (perte ou prise), sécheresse vaginale, oedèmes périphériques, éruptions cutanées de diverses sévérités.

#### 2.3.2.7.4. CONTRE-INDICATIONS(70)

Allergie à l'un des constituants, grossesse, allaitement.

#### 2.3.2.7.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI(70)

Le risque est essentiellement celui du développement d'ostéoporose dont la surveillance devra être réalisée, surtout en cas de traitement long.

#### 2.3.2.7.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'administration d'un médicament inhibiteur de l'aromatase est bien évidemment contre-indiquée avec une oestrogénothérapie(70).

#### 2.3.2.7.7. EFFICACITE

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase est encore à l'étude et se fait hors AMM. Cependant, les résultats obtenus avec ce traitement sont très encourageants.

Dans une revue de la littérature(90) se dégagent les données suivantes :

- A propos d'une étude menée en 2009, sur un échantillon de 82 patientes atteintes de douleurs provoquées par une endométriose colorectale. Un premier groupe recevant du létrozole et de l'acétate de noréthistérone et un deuxième groupe ne recevant que l'acétate de noréthistérone. Au bout de 6 mois de traitement, l'équipe a constaté une amélioration significative des douleurs pelviennes et des dyspareunies dans le groupe ayant reçu létrozole et acétate de noréthistérone.
- L'équipe de Sosyal (2005) a effectué une étude sur 80 patientes, divisées en deux groupes : un premier groupe recevant de l'anastrozole et de la goséréline (analogue de la GnRH) et un deuxième groupe ne recevant que la goséréline, pendant 6 mois. Il en est ressorti une amélioration des douleurs pelviennes dans le groupe associant anastrozole et goséréline.
- Une étude de cas a décrit la situation d'une patiente ayant reçu du létrozole pendant 18 mois. Elle présentait des douleurs à type de sciatique, causées par un endométriome. *In fine*, l'endométriome de la patiente a régressé et ses douleurs ont été soulagées.

#### 2.3.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical est le seul traitement qui peut éradiquer la maladie et est indiqué en cas de symptomatologie douloureuse (pour toutes les formes d'endométriose), surtout chez une femme qui a un désir de grossesse(91). Une étude estime que le taux de récurrence après chirurgie est de 19% à cinq ans(92).

La technique chirurgicale utilisée dans la majorité des cas est la coelioscopie, bien que la laparotomie soit également pratiquée (93–96). L'importance de la place de la coelioscopie a été démontrée et présente de nombreux avantages (par rapport à la laparotomie) : utilisation possible dans les cas d'endométriose superficielle comme profonde, diminution du risque infectieux, aspect esthétique conservé (pas de grande cicatrice), durées d'hospitalisation et de convalescence diminuées(92). En revanche, le temps d'opération est supérieur en coelioscopie. La laparotomie est réservée aux cas d'endométriose profonde(92).

L'efficacité a été démontrée concernant l'amélioration des symptômes douloureux(91,92,94,95). L'effet bénéfique sur la fonction reproductrice et l'augmentation de chances de grossesse varie selon les études : une étude montre un effet bénéfique sur l'apparition de grossesses spontanées(94), et une autre conclue que l'exérèse chirurgicale avant fécondation *in vitro* n'améliore pas le pronostic de réussite(93).

Comme nombre d'actes chirurgicaux, ceux de l'endométriose peuvent apporter leur lot de complications, par exemple : nécrose urétrale, fistule rectale, rétention urinaire, hématome du cul de sac de Douglas(94) (pouvant aller jusqu'à l'infection(97)) abcès pelvien, présence de sang ou d'urine dans le péritoine (92)

Des récurrences peuvent apparaître en cas d'exérèse incomplète. En cas d'absence de désir de grossesse, un traitement post-chirurgical antigonadotrope semble intéressant pour diminuer le risque de récurrences(33).

### 3. CONSEQUENCES SUR LA FERTILITE ET PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

#### 3.1. CONSEQUENCES SUR LA FERTILITE

Bien que le lien direct entre endométriose et infertilité ne soit pas clairement établi, on observe de nombreux cas d'infertilité chez les patientes, environ 30%. De plus, les patientes infertiles présentent pour 20 à 50% d'entre elles une endométriose(25).

L'infertilité peut avoir pour origines :

- Les dyspareunies (le fait d'avoir mal pendant les rapports empêchent ceux-ci d'avoir lieu),
- Des adhérences péri-annexielles,
- Des obstructions tubaires uni- ou bilatérales,
- Des causes inflammatoires (angiogéniques, prostaglandines, cytokines) qui modifient l'environnement utérin et qui ont un effet délétère sur les spermatozoïdes.
- Altérations de l'ovaire (ovulation absente ou de mauvaise qualité).
- Hypothèses sur une altération de l'implantation.

La fréquence des fausses couches est augmentée d'environ 10% lorsqu'une femme est atteinte d'endométriose(98).

#### 3.2. PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE

##### 3.2.1. ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

###### 3.2.1.1. LEGISLATION

En France, en 2010, 104 centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) existent(99).

L'AMP est régie selon la loi de bioéthique(100). Il s'agit d'un ensemble d'articles et de décrets faisant partie du code de la santé publique, qui conditionne les questions éthiques et morales soulevées par la recherche biologique, médicale ou génétique et ses applications. En ce qui concerne l'AMP, la loi de bioéthique définit sa finalité, les conditions et le cadre dans lesquels elle doit s'effectuer (établissements autorisés à la pratiquer, histoire médicale du couple, âge des participants, nécessité d'un bon encadrement médical, risques, réussites et échecs, par exemple)(101).

Les prescriptions de médicaments de la stérilité sont réservées aux spécialistes : gynécologue, obstétricien ou endocrinologue, sauf le clomifène qui peut être prescrit par un médecin généraliste (un suivi strict est fortement recommandé).

Une demande de prise en charge d'affection longue durée (ALD) peut être faite par le médecin. La patiente bénéficiera alors d'une prise en charge à 100% d'une insémination artificielle par cycle, pendant 6 cycles ou bien 4 tentatives de FIV, jusqu'à l'âge 43 ans maximum. Dès la naissance d'un enfant, cette comptabilisation recommence à nouveau (102).

### 3.2.1.2. PROTOCOLES (103–105)

#### 3.2.1.2.1. CHOIX DU PROTOCOLE

- Choix entre stimulation monofolliculaire et plurifolliculaire (fécondation *in vitro*): Le choix s'oriente directement pour la fécondation *in vitro* (FIV) en cas d'infertilité tubaire (une insémination ne sert à rien si les trompes sont obstruées) ou d'endométriose sévère, ou encore chez des patientes avec un âge avancé avec une réserve ovarienne un peu faible. La FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) sera réalisée d'emblée en cas d'anomalie spermatique. Si a priori rien n'explique l'infertilité, le choix s'orientera vers une stimulation monofolliculaire.
- Stimulation monofolliculaire(106) : le citrate de clomifène sera choisi en première intention chez des femmes qui reçoivent leur premier traitement de stimulation, de

moins de 35 ans. En cas d'échec au clomifène ou en cas d'effets indésirables trop importants, le choix sera orienté vers les gonadotrophines seules (c'est à dire sans ajout d'analogues de la GnRH). Les gonadotrophines prescrites en première intention sont les spécialités contenant uniquement de la FSH (FOSTIMON®, GONAL-f® ou PUREGON®). En cas d'anovulation d'origine hypothalamique ou hypophysaire, il s'agira des spécialités contenant FSH et LH (MENOPUR® ou PERGOVERIS®) ou LUVERIS® (LH) en association avec de la FSH. Il existe plusieurs façons d'administrer les gonadotrophines :

- protocole « step-up » avec des doses croissantes en fonction de la réponse ovarienne. Les premières injections sont débutées avec la dose la plus faible, puis augmentées par paliers si besoin. Les injections débutent au 2<sup>ème</sup> jour du cycle chez les patientes anovulatoires, ou au 5<sup>ème</sup>-6<sup>ème</sup> jour pour les autres.
- Protocole « step-down » avec injection de haut dosage puis diminution de moitié dès que la taille des follicules est satisfaisante.

Il est fréquent sur des ordonnances de protocoles antagonistes de voir également prescrite la spécialité PROVAMES® (estradiol) à raison de 1 comprimé par jour à partir du 20<sup>ème</sup> jour du cycle précédent afin d'homogénéiser la cohorte folliculaire, améliorer la qualité de la glaire cervicale, et augmenter l'épaisseur d'un endomètre trop fin(106),cette pratique de prescription est réalisée, bien que son efficacité n'ai pas été prouvée(107).

- Choix entre protocole utilisant soit les agonistes, soit les antagonistes (108): le protocole le plus fréquemment utilisé est le protocole long agoniste, y compris dans les cas d'endométriose. Il est plus fréquemment instauré chez les patientes les plus jeunes (moins de 35 ans), alors que les protocoles utilisant des antagonistes (protocoles courts ou longs) sont plutôt observés chez des patientes plus âgées. Les protocoles longs sont plus fréquents que les protocoles courts. La fonction ovulatoire oriente également le choix du protocole : une patiente ovulatoire recevra préférentiellement des agonistes ; les antagonistes étant davantage prescrits dans les cas d'anovulation ou de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). En cas d'échec, les femmes recevant un protocole long seront orientées vers un protocole court, tandis que les femmes recevant un protocole court seront orientées vers un protocole sans agoniste (gonadotrophines seules).



- La figure 4 résume les différentes prises en charge de l'aide à la procréation dans le cadre de femme avec une endométriose.

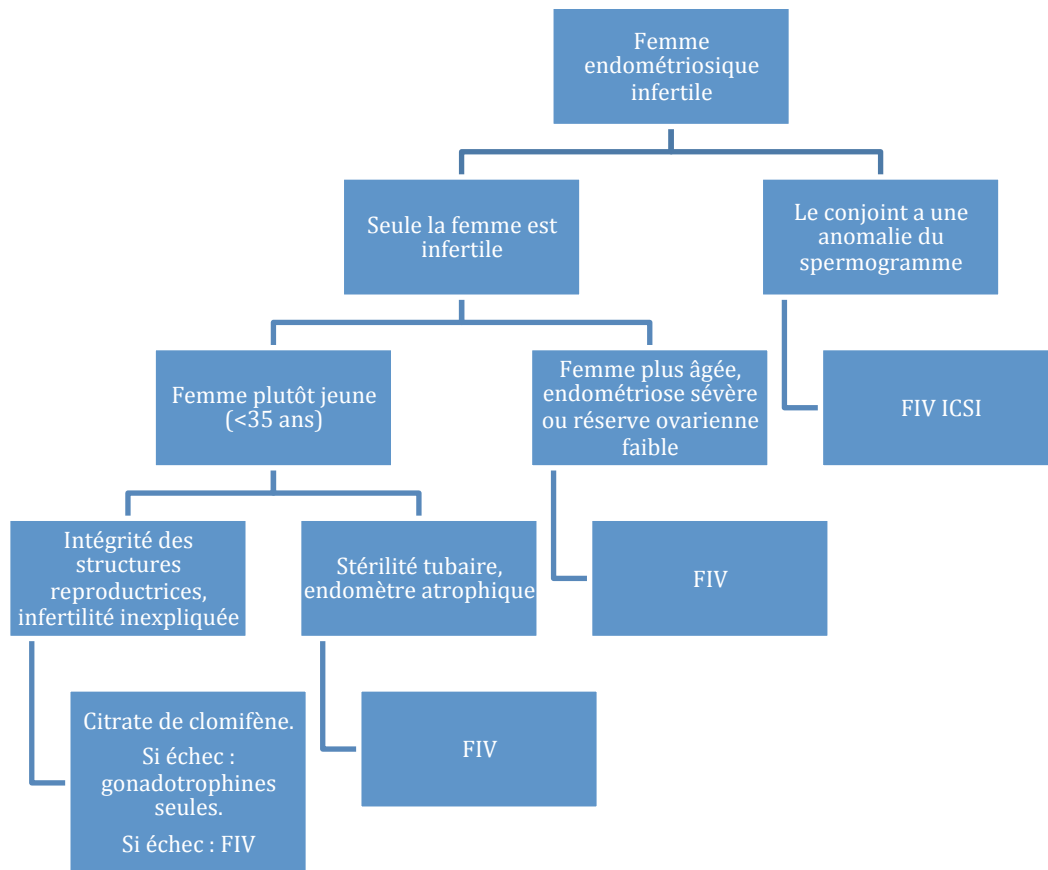


FIGURE 4 : SCHEMA D'ORIENTATION DU CHOIX THERAPEUTIQUE POUR LA STIMULATION OVARIENNE CHEZ LA FEMME ENDOMETRIOSIQUE

FIV : fécondation in vitro ; ICSI : intracytoplasmique sperm injection

### 3.2.1.2.2. STIMULATION MONOFOLLICULAIRE

Comme son nom l'indique, le but est d'avoir une ovulation monofolliculaire. Il se peut qu'il y ait maturation de deux voire trois follicules, mais ce n'est pas l'effet recherché.

Pour la stimulation folliculaire simple (sans ponction d'ovocytes), les modes de fécondation sont les rapports sexuels ou l'insémination intra-utérine. L'insémination intra-

utérine se déroule de la manière suivante : le jour de la ponction ovocytaire, le conjoint effectue une masturbation afin de procéder au recueil de sa semence, puis le sperme est centrifugé. C'est dans le culot que se trouvent les cellules reproductrices. Ce traitement dure environ deux heures. Ensuite, le médecin prélève les spermatozoïdes dans une seringue, et les injecte dans le fond de l'utérus via un cathéter fin(109).

#### 3.2.1.2.2.1. CITRATE DE CLOMIFENE

Le citrate de clomifène inhibe le rétrocontrôle des estrogènes de façon compétitive, entraînant une augmentation de la libération de FSH par l'hypophyse. L'effet souhaité est la maturation folliculaire et l'induction de l'ovulation. La spécialité contenant le citrate de clomifène est le CLOMID®.

Le traitement doit être commencé entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle à raison de 1 à 2 comprimés de 50mg par jour pendant 5 jours. Chez certaines femmes, la stimulation de la maturation folliculaire se réalise, mais pas l'ovulation. Dans ce cas, l'ovulation sera induite par hCG (OVITRELLE® ou GONADOTROPHNE CHORIONIQUE ENDO®)(107). Le traitement par citrate de clomifène ne doit pas excéder 6 mois(107).

#### 3.2.1.2.2.2. GONADOTROPHINES

Les gonadotrophines peuvent être utilisées seules, pour une stimulation simple. Le protocole est d'une injection par jour entre le cinquième et le quinzième jour du cycle, sans injection de gonadotrophine chorionique humaine au 16ème jour.

Les spécialités utilisées sont : FOSTIMON®, MENOPUR®, ELONVA®, GONAL-f®, PERGOVERIS® et LUVERIS®.

### 3.2.1.2.3. STIMULATION PLURIFOLLICULAIRE

La stimulation plurifolliculaire n'est indiquée que pour les fécondations *in vitro*. Elle se déroule par étapes dans l'ordre suivant(110) :

- a. Stimulation ovarienne.
- b. Déclenchement de l'ovulation.
- c. Ponction ovocytaire et recueil des spermatozoïdes.
- d. Culture embryonnaire (peu de FIV avec micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) qui est réservé aux cas de stérilité masculine).
- e. Transfert des embryons.
- f. Test de grossesse 12 jours après le transfert.

Les différents protocoles de stimulation plurifolliculaire ont un objectif commun : l'obtention du développement simultané de plusieurs follicules afin d'augmenter les chances d'obtenir des embryons(111).

#### 3.2.1.2.3.1. PROTOCOLES COURTS

##### 3.2.1.2.3.1.1. AVEC AGONISTE

Le protocole débute au 2<sup>ème</sup> jour du cycle avec l'injection simultanée des gonadotrophines et de l'antagoniste de la GnRH. L'hCG est injectée 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines. La ponction ovocytaire est réalisée 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par hCG.

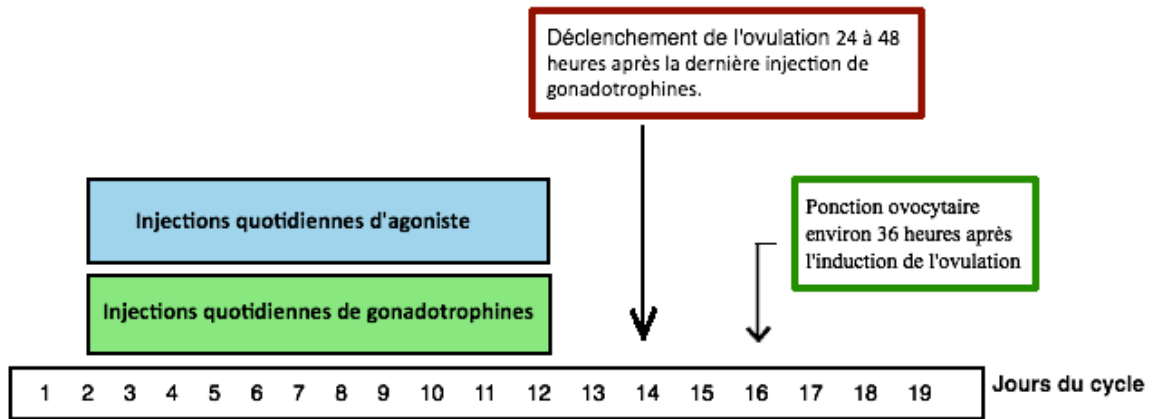


FIGURE 5 : SCHEMA DU PROTOCOLE COURT AGONISTE

### 3.2.1.2.3.1.2. AVEC ANTAGONISTE

Le protocole débute au 2<sup>ème</sup> jour du cycle avec l'injection des gonadotrophines jusqu'au 17<sup>ème</sup> jour. L'antagoniste de la GnRH est injecté du 8<sup>ème</sup> jour au 17<sup>ème</sup> jour. L'hCG est injecté 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines. La ponction ovocytaire est réalisée 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par hCG.

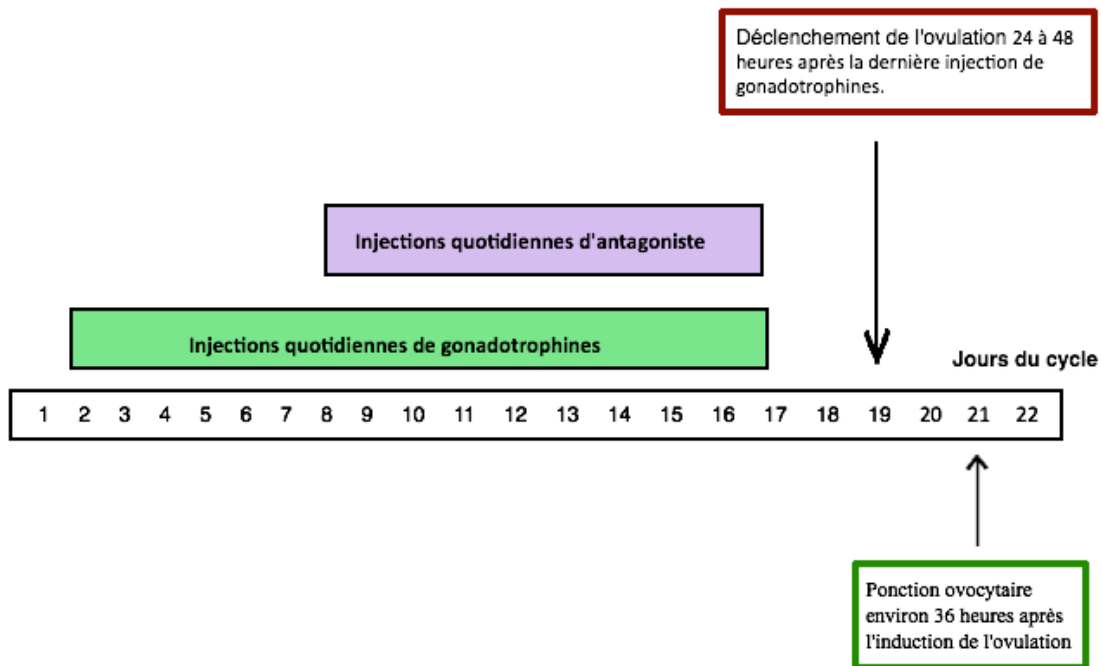


FIGURE 6 : SCHEMA DU PROTOCOLE COURT ANTAGONISTE

### 3.2.1.2.3.1.3. AVEC ELONVA®(112)

Ce protocole fait intervenir une injection unique d'ELONVA. Son injection se réalise au tout début de la phase folliculaire (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> jour). Les injections d'un antagoniste de la GnRH sont débutées au 5<sup>ème</sup> ou au 6<sup>ème</sup> jour du cycle. A partir du 8<sup>ème</sup> jour de la stimulation ovarienne, si nécessaire, des injections quotidiennes de FSH sont réalisées (en relai de l'ELONVA dont l'action ne dure que 7 jours). La stimulation dure en moyenne 9 jours. C'est le temps qu'il faut pour obtenir un développement folliculaire adéquat. L'hCG est injectée 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines. La ponction ovocytaire est réalisée 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par hCG.

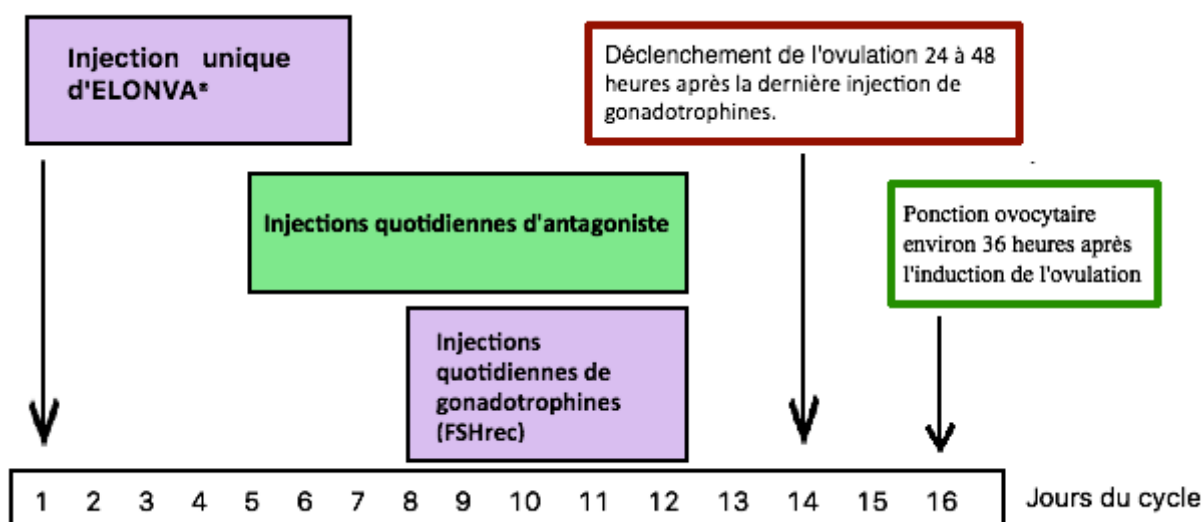


FIGURE 7 : SCHEMA DU PROTOCOLE COURT ANTAGONISTE AVEC ELONVA®

### 3.2.1.2.3.2. PROTOCOLES LONGS

#### 3.2.1.2.3.2.1. LUTEAL

Ce protocole débute lors de la phase lutéale du cycle précédent, vers le 21<sup>ème</sup> jour, avec l'injection d'agoniste de la GnRH (SUPREFACT®, SYNAREL® ou DECAPEPTYL®), pendant environ 3 semaines. Les gonadotrophines sont injectées 10 à 20 jours après le début des

injections d'agoniste (quand la désensibilisation est obtenue). L'hCG est injectée 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines. La ponction ovocytaire est réalisée environ 36 heures après le déclenchement de l'ovulation par hCG.

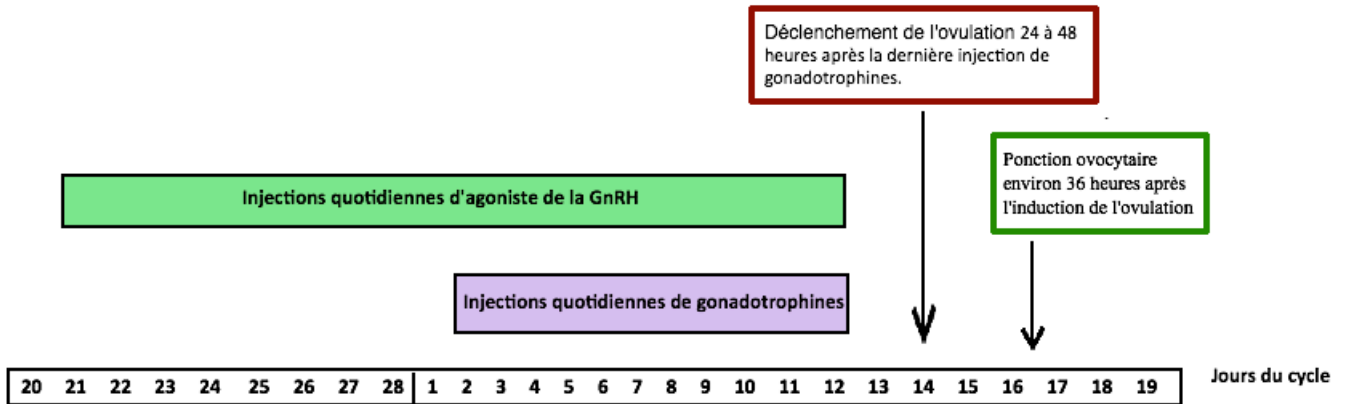


FIGURE 8 : SCHEMA DU PROTOCOLE LONG LUTEAL

### 3.2.1.2.3.2.2. FOLLICULAIRE

Ce protocole est identique au précédent, à la différence qu'il débute au 2<sup>ème</sup> jour du cycle.

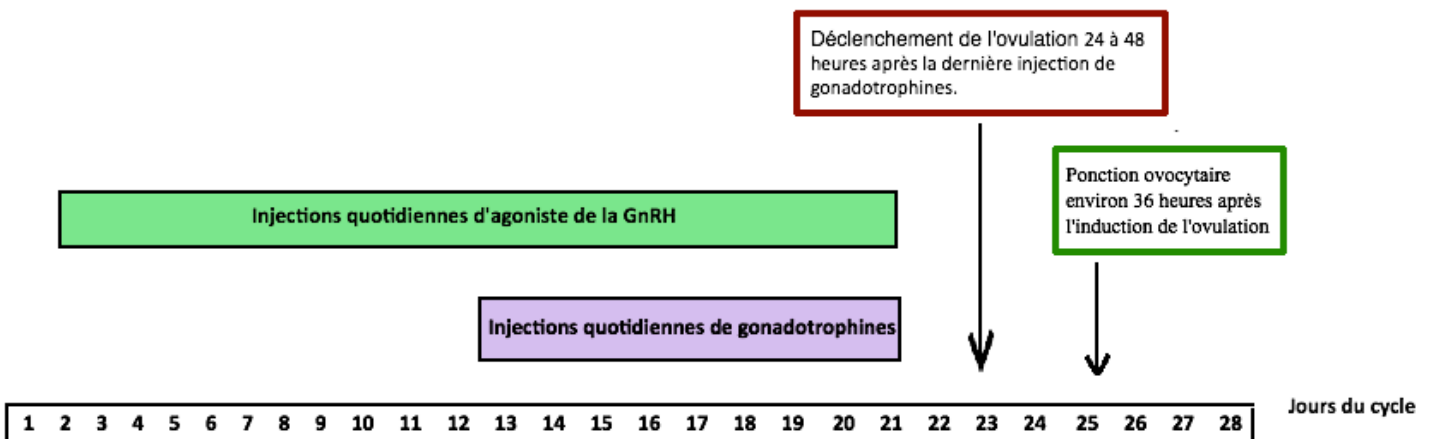


FIGURE 9 : SCHEMA DU PROTOCOLE LONG FOLLICULAIRE

## 3.2.2. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX (70)

### 3.2.2.1. LES ANALOGUES DE LA GNRH

#### 3.2.2.1.1. AGONISTES

Spécialités :

Buséréline : SUPREFACT® solution injectable sous-cutanée 1mg/ml.

Nafaréline : SYNAREL® solution pour pulvérisation nasale à 0,2mg/dose.

Triptoréline : DECAPEPTYL® 0,1mg et LP 3mg.

Indications :

- Désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV).
- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade 1 à 4) (SYNAREL®)

Mode d'action : Les agonistes de la GnRH miment l'action de celle-ci. En se fixant sur ses récepteurs, ils ont une action positive sur la libération de FSH et de LH : c'est l'effet *flare-up*, c'est à dire une libération endogène en grande quantité de FSH et de LH. Par la suite, les récepteurs deviennent saturés lorsque le traitement se prolonge, l'effet antagoniste est ainsi obtenu et les taux de FSH et de LH chutent : l'ovulation est bloquée.

Posologies :

- SUPREFACT® : 0,3mg matin et soir par voie sous-cutanée, dès le premier ou deuxième jour du cycle en même temps que la stimulation par gonadotrophines, et ce jusqu'au déclenchement de l'ovulation par hCG.
- SYNAREL® :
  - En protocole court : une pulvérisation (200 microgrammes) dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir.
  - En protocole long : une pulvérisation (200 microgrammes) dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir en première intention avec augmentation jusqu'à 800 microgrammes par jour (deux pulvérisations le matin et deux le soir) en cas d'échec au cycle précédent.

Le traitement doit se faire soit dès le deuxième jour du cycle, soit au 21<sup>ème</sup> jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à désensibilisation hypophysaire (diminution puis arrêt des sécrétions hypophysaires de FSH et de LH).

- DECAPEPTYL 0,1mg : 1 injection sous-cutanée par jour, dès le deuxième jour du cycle en même temps que la stimulation par gonadotrophines, et ce jusqu'à la veille du déclenchement de l'ovulation par hCG.
- DECAPEPTYL LP 3mg : 1 injection intramusculaire unique dès le deuxième jour du cycle. L'association aux gonadotrophines commence après l'obtention de la désensibilisation hypophysaire, soit environ quinze jours après.

#### Effets indésirables :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) en cas d'association avec des gonadotrophines. Le SHO est détaillé plus loin.
- Bouffées de chaleur, asthénie, réaction prurigineuse et maculopapuleuse au point d'injection, troubles de l'humeur, hémorragies génitales, douleurs pelviennes, sécheresse vaginale, sécheresse et tension oculaire.
- Douleurs thoraciques, éruptions cutanées, prurit, dyspnée, diminution de la densité osseuse, apparition de kystes ovariens.
- Œdème de la muqueuse nasale et gêne respiratoire due à la présence de chlorure de benzalkonium (SYNAREL®).

Contre-indications : hypersensibilité à l'un des composants, grossesse, allaitement, hémorragie génitale de cause indéterminée (SYNAREL®)

Précautions d'emploi : la surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable. Chez les patientes ayant des antécédents de dépression, une surveillance supplémentaire doit se faire.

Interactions médicamenteuses : L'association avec des gonadotrophines peut provoquer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. La nafaréline, n'étant liée qu'à 80% aux protéines



plasmatiques, et la dégradation n'étant pas liée aux systèmes enzymatiques faisant intervenir les cytochromes P450, n'est pas susceptible de participer à des interactions avec d'autres médicaments.

#### 3.2.2.1.2. ANTAGONISTES

Spécialités :

CETROTIDE® poudre et solvant pour préparation injectable 0,25mg/ml.

ORGALUTRAN® solution injectable pour administration sous-cutanée, en seringues préremplies dosées à 0,25mg/ml.

Indication : prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes suivant un protocole de stimulation ovarienne.

Mode d'action : L'effet souhaité est le même qu'avec les agonistes de la GnRH, cependant, avec les antagonistes, l'effet est immédiat. Les antagonistes de la GnRH entrent en compétition avec la GnRH endogène, inhibent les sécrétions de FSH et de LH : l'ovulation est bloquée.

Posologies :

- CETROTIDE® : en raison du risque de réaction anaphylactique, la première injection doit impérativement se faire sous la surveillance d'un médecin pour une prise en charge immédiate. Par la suite, la patiente pourra réaliser elle-même les injections, en ayant connaissance du risque allergique. La posologie est d'une injection sous-cutanée de 0,25mg une fois par jour (le matin ou le soir) à vingt-quatre heures d'intervalle.
- ORGALUTRAN : une injection sous-cutanée de 0,25mg par jour dès que la croissance folliculaire est satisfaisante, soit dès le cinquième ou le sixième jour du cycle, et jusqu'à ce que la taille et le nombre de follicules matures soient satisfaisants.

Effets indésirables :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) en cas d'association avec des gonadotrophines.
- Réaction au point d'injection fréquente.

- Maux de tête, nausées, réactions allergiques, malaises peu fréquents.

Contre-indications : Hypersensibilité à l'un des constituants, grossesse, allaitement, insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Précautions d'emploi : la surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable. Chez les patientes ayant un terrain allergique connu ou des signes d'allergie active, une surveillance supplémentaire doit se faire.

Interactions médicamenteuses : aucune observée à ce jour, mais on ne peut exclure la possibilité d'une interaction y compris avec les médicaments libérateurs d'histamine.

#### 3.2.2.2. LE CITRATE DE CLOMIFENE

Spécialité : CLOMID® comprimé dosé à 50mg.

Indications :

- Induction de l'ovulation chez les femmes incluses dans un protocole d'assistance médicale à la procréation.
- Traitement des stérilités dues à des troubles ou des absences d'ovulation.
- Test diagnostique de certaines aménorrhées.

Mode d'action : le citrate de clomifène inhibe le rétrocontrôle des estrogènes de façon compétitive, entraînant une augmentation de la libération de FSH par l'hypophyse, donc la maturation folliculaire et l'ovulation.

Posologies :

- Chez les femmes anovulatoires, le traitement doit être commencé entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle à raison de 1 comprimé de 50mg par jour pendant 5 jours.
- En vue d'une fécondation in vitro, la posologie est de deux comprimés par jour entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour du cycle, avant un relais par FSH pendant plusieurs jours pour obtenir la maturation de plusieurs follicules.

#### Effets indésirables :

- Hyperstimulation ovarienne.
- Baisse de la production de la glaire cervicale (adjonction d'une oestrogénothérapie locale si nécessaire).
- Saignements intermenstruels, sensibilité mammaire, gêne pelvienne, qui peuvent indiquer une aggravation de l'endométriose.
- Risque de grossesse multiple.
- Troubles de la vision tels que phosphènes, vision trouble, scotomes scintillants et persistance des images lumineuses, réversibles si la posologie et la durée du traitement sont supérieures à celles recommandées. Le suivi par un ophtalmologiste est recommandé.
- Réactions cutanées à type d'urticaire, alopecie, bouffées de chaleur.
- Apparition ou aggravation de tumeurs hormono-dépendantes.
- Nausées, vomissements, ballonnements.
- Nervosité, insomnie, états asthéo-dépressifs, psychose (apparition ou aggravation).

#### Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Affections hépatiques récentes ou sévères
- Hémorragies gynécologiques d'origine mal établie
- Tumeurs hormono-dépendantes
- Kystes de l'ovaire
- Troubles de la vision au cours du traitement ou lors des traitements précédents.

Précautions d'emploi : un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut apparaître sous CLOMID®, souvent modéré, rarement sévère, quelques jours après l'arrêt du traitement. En cas de grossesse, le SHO peut progresser vers une forme sévère. Comme avec tous les traitements de stimulation ovarienne, une surveillance médicale est indispensable. Avant de commencer chaque traitement, il faut vérifier l'absence de grossesse.

Interactions médicamenteuses : L'association avec les gonadotrophines (protocole en vue d'une FIV rarement utilisé) peut conduire à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

### 3.2.2.3. LES GONADOTROPHINES

#### 3.2.2.3.1. EXTRACTIVES

##### 3.2.2.3.1.1. CHORIONIQUE

Spécialité : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO® poudre et solvant pour solution injectable intramusculaire, dosages 1500 UI/ml et 5000 UI/ml

Indication :

- Dans le cadre d'une aide médicale à la procréation, GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO® sert au déclenchement de l'ovulation en vue d'une ponction des ovocytes.
- Traitement de la stérilité par dysovulation ou anovulation.
- Chez l'homme en cas de stérilité par insuffisance spermatique, cryptorchidie ou exploration de la fonction testiculaire.

Mode d'action : les gonadotrophines chorioniques humaines (hCG) possèdent les mêmes effets sur l'organisme que la LH, à savoir le déclenchement de l'ovulation, le développement du corps jaune et stimulation des sécrétions de progestérone.

Posologie : dans le cas qui nous intéresse ici, c'est à dire dans le cadre d'une aide médicale à la procréation, la posologie est d'une injection de 3000 à 10000 UI 24 à 48 heures après la dernière injection de FSH, quelques heures avant la ponction ovocytaire, sous contrôle d'un médecin ayant l'expérience de ces traitements.

Effets indésirables :

- Très rares cas de réactions d'hypersensibilité, éruptions cutanées, fièvre, réaction au point d'injection.
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Contre-indications :

- hypersensibilité à l'un des constituants.
- Tumeur hormonodépendante connue ou suspectée.
- Tumeur hypothalamique ou hypophysaire.
- Insuffisance gonadique primaire.

- Pathologie endocrine non contrôlée.
- Accident thromboembolique en évolution.
- Pathologies génitales rendant impossible une grossesse (malformations, myomes).
- Kyste ou hypertrophie des ovaires.
- Saignement gynécologique origine inconnue.

Précautions d'emploi :

- Les patientes sportives doivent être averties que ce produit peut rendre positifs des tests de contrôle antidopage.
- De plus, les risques de grossesse multiple sont accrus, et le nombre de fausses couches est plus important que chez les femmes ne recevant pas de traitement.
- L'injection de hCG peut rendre les tests de grossesse faussement positifs pendant 8 à 15 jours, nécessitant un nouveau test.
- Du fait de la prise en charge globale de la stimulation ovarienne et du risque de SHO, une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable.
- Surveillance accrue des paramètres hématologiques chez les patientes ayant des antécédents de troubles de la coagulation (thrombophilie, thrombose).

Interactions médicamenteuses : Aucune étude concernant les interactions n'a été faite.

### 3.2.2.3.1.2. FSH : UROFOLLITROPINE

Spécialité : FOSTIMONKIT® poudre et solvant pour solution injectables. Dosages : 75 UI/ml, 150 UI/ml, 225 UI/ml et 300 UI/ml.

Indications :

- traitement de l'anovulation en cas de non-réponse au citrate de clomifène.
- Stimulation ovarienne dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation.

Mode d'action : la FSH permet la croissance folliculaire et la maturation de follicules de De Graaf.

Posologie :

- Anovulation : une injection quotidienne, la première ayant lieu au cours des 7 premiers jours du cycle menstruel. La durée du traitement oscille entre 7 et 14 jours, selon la réponse au traitement. La réponse sera considérée comme satisfaisante s'il y a un seul follicule dominant (plusieurs follicules mûrs étant un signe de grossesse multiple, risquée). Une fois que le follicule est mûr, l'ovulation est déclenchée avec l'hCG 24 à 48 heures après la dernière administration de FOSTIMONKIT®. Toutes ces opérations doivent se faire sous surveillance médicale (cf. précautions d'emploi). En première intention seront administrées des doses quotidiennes de 75 à 150 UI. Elles pourront être augmentées de 37,5 UI par intervalles de 7 à 14 jours afin d'obtenir une réponse optimale mais non excessive. La dose maximale quotidienne recommandée est de 225UI.
- Stimulation ovarienne de l'AMP :
  - Dans le cas où il s'agit d'un protocole incluant une désensibilisation avec un agoniste de la GnRH : 150 à 225 UI par jour, deux semaines après le début du traitement par agoniste de la GnRH (les deux sont administrés simultanément), pendant 7 jours, puis le dosage est réadapté en fonction de la réponse.
  - Sans agoniste de la GnRH : 150 à 225 UI par jour à partir du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle, jusqu'à une croissance folliculaire satisfaisante (maximum 450 UI par jour en général), qui se fait souvent au bout du 10<sup>ème</sup> jour de traitement. L'ovulation est déclenchée avec l'hCG 24 à 48 heures après la dernière administration de FOSTIMONKIT®. Les ovocytes sont ponctionnés 34 à 35 heures plus tard.

Effets indésirables :

- Fréquents : douleur au point d'injection, constipation, distension abdominale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, céphalées.
- Peu fréquents : hyperthyroïdisme, humeur labile, léthargie, vertiges, fatigue, dyspnée, épistaxis, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, érythème, prurit, cystite,

gonflement et/ou douleur des seins, bouffées de chaleur, temps de saignement augmenté.

Contre-indications : hypersensibilité à l'un des constituants, ovaires hypertrophiés, kystes non imputables au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), saignements gynécologiques d'origine inconnue, carcinomes ovariens, mammaires, ou utérins. Tumeurs hypophysaires ou hypothalamiques. Insuffisance ovarienne primaire. Anatomie gynécologique non adaptée à une grossesse (malformations, fibrome utérin).

Précautions d'emploi :

- La première injection de FOSTIMONKIT® doit être réalisée sous contrôle médical strict. C'est à ce moment que la technique de l'auto-injection doit être expliquée à la patiente si elle le souhaite.
- Une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable pour prévenir l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Fausses couches et grossesses ectopiques sont un peu plus élevées que dans la population générale.

Interactions médicamenteuses : aucune étude d'incompatibilités n'a été réalisée. Une utilisation simultanée avec du citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire.

### 3.2.2.3.1.3. FSH-LH : MENOTROPINE

Spécialité : MENOPUR® poudre et solvant pour préparation injectable intramusculaire ou sous cutanée. Deux dosages existent : 75 UI/ml et 600 UI/ml.

Indications :

- Dans le cadre d'une aide médicale à la procréation, MENOPUR® sert au déclenchement de l'ovulation en vue d'une ponction des ovocytes.
- Traitement de la stérilité dans le cas où seule l'anovulation est l'origine.
- Stérilité due à une insuffisance de production de glaire
- Chez l'homme en cas de troubles de la spermatogénèse.

Mode d'action : la FSH et la LH sont associées pour permettre une maturation normale des cellules reproductrices (croissance folliculaire et spermatogénèse) et à la production hormonale ovarienne et testiculaire. L'activité FSH domine.

Posologie : une injection sous-cutanée ou intramusculaire par jour, initialement de 75 à 150 UI. La posologie peut être augmentée jusqu'à obtention d'une réponse adéquate mais non excessive, jusqu'à 300 UI par jour,

Effets indésirables :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (détaillé plus loin).
- Grossesses multiples fréquentes (environ 30%)

Contre-indications :

- Chez l'homme et la femme : hypersensibilité à l'un des constituants, tumeurs hypothalamo-hypophysaires.
- Chez la femme : tumeurs ovariennes, cancer du sein, hémorragies gynécologiques d'origine indéterminée.
- Chez l'homme : tumeurs testiculaires et stérilité d'origine mécanique.

Précautions d'emploi : du fait de la prise en charge globale de la stimulation ovarienne et du risque de SHO, une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable.

Interactions médicamenteuses : Une utilisation simultanée avec du citrate de clomifène peut accroître la réponse folliculaire.



### 3.2.2.3.2. RECOMBINANTES

#### 3.2.2.3.2.1. CHORIONIQUE ALFA

Spécialité : OVITRELLE® solution injectable sous-cutanée en stylo prérempli 250µg/0,5ml.

Indications : déclenchement de la maturation folliculaire en phase finale et de l'ovulation après une stimulation folliculaire, chez les femmes dans le cadre d'une aide médicale à la procréation et les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires.

Mode d'action : la gonadotrophine chorionique alfa se fixe sur ses récepteurs (récepteurs hCG/LH), situés dans l'ovaire, entraînant la reprise de la méiose ovocytaire, l'ovulation et la formation du corps jaune. Elle agit donc en mimant le pic de LH.

Posologie : dans le cas qui nous intéresse ici, c'est à dire dans le cadre d'une aide médicale à la procréation, la posologie est d'une injection d'un stylo prérempli, soit 250 µg, 24 à 48 heures après la dernière administration de FSH, soit quand la croissance folliculaire est satisfaisante. L'injection doit être réalisée sous la surveillance du médecin expérimenté dans les techniques d'aide médicale à la procréation.

Effets indésirables :

- Les syndromes d'hyperstimulation ovarienne apparus durant les essais cliniques sont considérés comme étant liés à l'administration d'OVITRELLE.
- Réactions d'hypersensibilité très rares.
- Affections psychiatriques comme dépression, nervosité ou irritabilité.
- Céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements.
- Eruptions cutanées de légère gravité.

Contre-indications : hypersensibilité à l'un des constituants, tumeur hypothalamique ou hypophysaire, saignements gynécologiques d'origine inconnue, carcinome du sein, de l'utérus ou des ovaires, insuffisance ovarienne primaire, accident thromboembolique en évolution,

malformations génitales rendant incompatible une grossesse, fibrome utérin, grossesse extra-utérine au troisième trimestre.

Précautions d'emploi :

- De plus, les risques de grossesse multiple sont accrus, et le nombre de fausses couches est plus important que chez les femmes ne recevant pas de traitement.
- Les patientes doivent être averties que l'injection de hCG peut rendre les tests de grossesse faussement positifs pendant une dizaine de jours, nécessitant un nouveau test.
- Du fait du risque de SHO, une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable.
- Surveillance accrue des paramètres hématologiques chez les patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux de troubles de la coagulation (thrombophilie, thrombose).

Interactions médicamenteuses : aucune étude concernant d'éventuelles interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Cependant, aucune interaction significative cliniquement n'a été décrite à ce jour.

#### 3.2.2.3.2.2. FSH

##### 3.2.2.3.2.2.1. CORIFOLLITROPINE ALFA

Spécialité : ELONVA® (corifollitropine alfa) solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie, dosages 100 µg/0,5ml ou 150 µg/0,5ml.

Indication : stimulation ovarienne dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation en association avec un antagoniste de la GnRH.

Mode d'action : la corifollitropine alfa possède le même profil que les autres FSH recombinantes, mais avec une modification de sa structure, ce qui lui confère une activité prolongée. Ainsi son administration ne nécessite qu'une seule injection qui peut remplacer les injections quotidiennes durant les sept premiers jours de la stimulation. Tout comme les

autres FSH recombinantes, la corifollitropine alfa permet le développement et la maturation folliculaire.

Posologie : elle est à dose unique et fonction du poids corporel, au début de la phase folliculaire (premiers jours du cycle). La posologie est d'une injection sous cutanée de 100 µg pour les patientes pesant moins de 60kg et de 150 µg pour les patientes pesant plus de 60kg. Le protocole de stimulation est détaillé dans la partie « protocoles ».

Effets indésirables :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Nausées, fatigue, tensions mammaires, sensations d'inconfort pelvien, troubles digestifs.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Tumeur ovarienne, utérine, hypothalamique, hypophysaire, ou tumeur du sein.
- Saignements vaginaux anormaux de cause inconnue, hors menstruation.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Kyste ou hypertrophie de l'ovaire.
- Antécédents d'hyperstimulation ovarienne.
- SOPK.
- Malformation des organes génitaux rendant impossible une grossesse.

Précautions d'emploi :

- Une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable pour prévenir l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Une fois l'injection d'ELONVA® réalisée, attendre au moins le 8ème jour de la stimulation avant injection de tout autre produit contenant de la FSH. De plus, une seule injection doit être réalisée par cycle de traitement.
- L'élimination du médicament étant plus faible en cas d'insuffisance rénale, son utilisation est déconseillée chez les patientes qui en souffrent.

- ELONVA® ne peut être associé avec un agoniste de la GnRH, la réponse ovarienne pouvant être excessive.

Interactions médicamenteuses : aucune étude d'interactions n'a été effectuée. Cependant, ELONVA® n'est pas substrat des enzymes du cytochrome P450 et aucune interaction avec des médicaments agissant sur cet enzyme n'est attendue.

### **3.2.2.3.2.2. FOLLITROPINE BETA**

Spécialité : PUREGON® (follitropine bêta) solution injectable sous-cutanée ou intramusculaire à 50 UI/0,5ml ou à 75 UI/0,5ml, en flacon. Existe également en cartouches à usage multiple pour injection sous-cutanée, à un dosage unique (100UI/0,12ml), à des volumes variés : 300 UI/0,36ml, 600 UI/0,72ml et 900 UI / 1,08ml.

Indications chez la femme:

- Anovulation chez les patientes ne répondant pas au citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

Mode d'action : La FSH sert à la croissance et à la maturation folliculaire.

Posologie :

- Anovulation : la posologie recommandée est d'une injection par jour jusqu'à obtention des conditions pré-ovulatoires. Les injections doivent débuter à la dose la plus faible (50 UI par jour), pendant au moins 7 jours, et si besoin elle peut être augmentée ensuite de 40 à 100%. Le traitement est suivi en moyenne pendant 7 à 14 jours.
- Hyperstimulation ovarienne : la dose quotidienne initiale est de 100 à 225 UI pendant au moins 4 jours. La dose peut être augmentée pour obtenir une réponse ovarienne optimale.

Effets indésirables :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Réactions au point d'injection, céphalées, douleurs abdominales, douleurs pelviennes.

- Réactions allergiques, nausées, diarrhées et constipation peu fréquentes.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Tumeurs ovariennes, utérines, mammaires, hypophysaires ou hypothalamiques
- Insuffisance gonadique primaire
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Kystes ovariens, hypertrophie de l'ovaire (hors SOPK).
- Malformations des organes génitaux et myomes de l'utérus, incompatibles avec une grossesse.

Précautions d'emploi :

- PUREGON® peut déclencher des réactions allergiques car il peut contenir des traces de néomycine et de streptomycine.
- Une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable pour prévenir l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Interactions médicamenteuses : l'utilisation concomitante avec le citrate de clomifène peut augmenter la réponse folliculaire.

### **3.2.2.3.2.2.3. FOLLITROPINE**

Spécialité : GONAL-F® (follitropine) flacon de poudre et solvant en seringue préremplie pour les dosages 75 UI/1ml (monodose), 450 UI/0,75ml (6 doses) et 1050 UI/1,75ml (15 doses); cartouche en seringue préremplie pour les dosages 300 UI/0,5ml (8 doses), 450 UI/0,75ml (12 doses) et 900 UI/1,5ml (20 doses).

Indications chez la femme :

- Anovulation chez les patientes ne répondant pas au citrate de clomifène.
- Hyperstimulation ovarienne dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

- En association avec une spécialité à base de LH, stimulation du développement folliculaire chez les patientes qui ont un déficit sévère en FSH et en LH.

Mode d'action : La FSH sert à la croissance et à la maturation folliculaire.

Posologie :

- Anovulation : la première injection commence à la dose de 75 ou 150 UI dans les 7 premiers jours du cycle, et sera adaptée si besoin en augmentant la dose par intervalle de 37,5 à 75 UI (à 7 ou 14 jours d'intervalle) jusqu'à une réponse adéquate, sans dépasser 225 UI/j.
- Hyperstimulation ovarienne : la première injection commence à la dose de 150 ou 225 UI le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle, et sera adaptée si besoin en augmentant la dose une réponse adéquate, sans dépasser 450 UI/j.
- Déficit sévère en FSH et en LH : ces patientes présentant une aménorrhée, le traitement peut être initié à n'importe quel moment. La première injection commence à la dose de 75 ou 150 UI, et sera adaptée si besoin en augmentant la dose par intervalle de 37,5 à 75 UI (à 7 ou 14 jours d'intervalle) jusqu'à une réponse adéquate. La stimulation peut durer jusqu'à 5 semaines.

Effets indésirables :

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée.
- Réactions au point d'injection, céphalées, kystes ovariens.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Carcinomes de l'ovaire, de l'utérus, du sein.
- Insuffisance gonadique primaire
- Saignements vaginaux d'origine inconnue.
- Kystes ovariens, hypertrophie de l'ovaire (hors SOPK).
- Malformations des organes génitaux et myomes de l'utérus, incompatibles avec une grossesse.

Précautions d'emploi :

- Une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable pour prévenir l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Surveillance accrue chez les patientes atteintes de porphyrie.

Interactions médicamenteuses : l'effet de GONAL-F peut être potentialisé en cas d'utilisation simultanée avec du citrate de clomifène. A l'inverse, son action peut nécessiter une augmentation de sa posologie en cas d'association avec des analogues de la GnRH. Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

#### 3.2.2.3.2.3. FSH-LH : FOLLITROPINE ALFA ET LUTROPINE ALFA

Spécialité : PERGOVERIS® 150 UI/ 75 UI flacon de poudre et flacon de solvant (1ml) pour préparation injectable.

Indication : stimulation du développement folliculaire chez des femmes qui présentent un déficit sévère en FSH et en LH.

Mode d'action : l'administration de FSH stimule la croissance folliculaire et la lutropine alfa a pour effet d'augmenter la sécrétion d'estradiol par les follicules.

Posologie : Les femmes recevant ce traitement étant aménorrhéiques, il peut être initié quel que soit le moment du cycle. Initialement, la dose est d'un flacon par jour, soit 150 UI de follitropine alfa et 75 UI de lutropine alfa. Si la quantité de FSH est insuffisante, le médecin peut décider d'ajuster les doses avec une spécialité contenant de la follitropine alfa seule jusqu'à l'obtention d'une réponse adéquate mais non excessive. Alors, l'ovulation sera induite avec OVITRELLE® ou GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO® 24 à 48 heures après la dernière injection de PERGOVERIS®.

Effets indésirables :

- Les plus fréquents : réactions au point d'injection, céphalées et kystes de l'ovaires.
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée.
- Très rares exacerbations de l'asthme.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Saignements gynécologiques d'origine inconnue.
- Hypertrophie ou kyste de l'ovaire hors SOPK.
- Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Fibrome utérin ou malformations de l'appareil reproducteur rendant une grossesse incompatible.

Précautions d'emploi :

- Une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable pour prévenir l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Le couple doit être informé que des rapports sexuels devront avoir lieu le jour et le lendemain de l'induction de l'ovulation. Une insémination intra-utérine peut être une autre possibilité, selon l'historique médical du couple.
- Surveillance accrue chez les patientes atteintes de porphyrie

Interactions médicamenteuses : PERGOVERIS® ne doit pas être co-administré au sein d'une même seringue avec un autre médicament, excepté avec de la follitropine alfa pour laquelle l'innocuité du mélange a été étudiée et ne montre pas de modifications des propriétés pharmacocinétiques.

3.2.2.3.2.4. LH : LUTROPINE ALFA

Spécialité : LUVERIS® poudre et solvant pour préparation injectable sous-cutanée dosée à 75UI/ml.



Indication : stimulation de la croissance folliculaire, en association avec un médicament à base de FSH, dans le cadre d'une aide médicale à la procréation chez les femmes présentant un déficit sévère en LH.

Mode d'action : la lutropine alfa se fixe aux cellules ovariennes de la thèque et de la granulosa, entraînant ainsi une sécrétion d'estradiol par les follicules, dont la croissance est également stimulée par la FSH.

Posologie : Les femmes recevant ce traitement ce traitement étant aménorrhéiques, le traitement peut être initié à n'importe quel moment du cycle. Le médicament est administré une fois par jour, soit 75 UI, au même moment que la FSH.

Effets indésirables :

- Les plus fréquents : réactions au point d'injection, céphalées.
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne d'intensité légère à modérée.
- Très rares réactions d'hypersensibilité y compris chocs anaphylactiques.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- Hypertrophie ou kystes ovariens hors SOPK d'origine inconnue.
- Saignements gynécologiques d'origine inconnue.
- Carcinome de l'ovaire, de l'utérus ou du sein.
- Insuffisance ovarienne primaire.
- Fibrome utérin ou malformations de l'appareil reproducteur rendant une grossesse incompatible.

Précautions d'emploi :

- Une surveillance médicale (dosages hormonaux, échographie des ovaires) est indispensable pour prévenir l'apparition du syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

- Le couple doit être informé que des rapports sexuels devront avoir lieu le jour et le lendemain de l'induction de l'ovulation. Une insémination intra-utérine peut être une autre possibilité, selon l'historique médical du couple.
- Surveillance accrue chez les patientes atteintes de porphyrie

Interactions médicamenteuses : aucune étude concernant d'éventuelles interactions médicamenteuses n'ont été réalisées.

**Syndrome d'hyperstimulation ovarienne(113,114)** : il s'agit d'un effet indésirable dû à une réponse excessive des ovaires. Il survient lors de l'introduction d'hormone gonadotrophine chorionique (hCG), soit de façon exogène (traitements inducteurs de l'ovulation des protocoles de stimulation ovarienne) ou endogène (grossesse débutante). Il serait dû à une augmentation de la perméabilité vasculaire par libération excessive de molécules vasoactives (prostaglandines et cytokines (VEGF), provoquant ainsi une fuite de liquide du compartiment vasculaire vers le compartiment interstitiel.

Il en résulte différents symptômes tels que distension et douleurs abdominales, nausées, diarrhées, augmentation du volume des ovaires. Dans les formes sévères, on observe en plus une hypovolémie, un risque thromboembolique accru, détresse respiratoire, épanchement pleural, ascite, oligurie, insuffisance rénale fonctionnelle etc.(70,113).

Le risque thromboembolique est dû à une augmentation de la perméabilité capillaire, d'une augmentation de la concentration sanguine en plaquettes, d'une hémococoncentration et d'une augmentation des facteurs de coagulation. Il concerne les veines (thromboses veineuses profondes des membres (TVP) ou d'embolies pulmonaires (EP) mais le plus souvent ce sont les veines jugulaires et sous-clavières qui sont concernées), ainsi que les artères : artères cérébrales (accident vasculaire cérébral), artères coronaires (infarctus du myocarde) , artères des membres inférieurs ou encore artères mésentériques (dans l'abdomen)(115).

Le risque de thrombose doit avant tout être prévenu en identifiant les facteurs de risque (tabagisme, antécédents personnels et familiaux, oestrogénothérapie) et en effectuant une surveillance biologique et échographique pour éviter l'apparition d'un SHO(115).

Si une patiente sous traitement de stimulation ovarienne se plaint d'un ou de plusieurs de ces symptômes, il faut l'orienter vers son gynécologue. Les formes les plus sévères nécessitent une hospitalisation en urgence car le pronostic vital peut être engagé. En cas d'hyperstimulation ovarienne, le traitement doit être interrompu.

### 3.3. ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Il est important de bien expliquer l'importance de l'observance quel que soit le traitement que prend la patiente. Le pharmacien joue un rôle essentiel de conseil et d'écoute face à des patientes très souvent pleines d'interrogations et parfois d'angoisses.

Pour tous les traitements, il faut systématiquement prévenir la patiente des effets indésirables les plus courants qui pourront survenir, vérifier son historique médicamenteux pour éviter toute interaction, donner des conseils sur l'utilisation des médicaments et déconseiller l'automédication sans l'avis d'un professionnel de santé.

#### 3.3.1. CONSEILS GENERAUX DES MAUX DE L'ENDOMETRIOSE

Avant toute délivrance, il y aura un interrogatoire discret à réaliser, pour orienter le conseil. Le pharmacien se doit de demander si les symptômes sont présents à chaque cycle, avec quelle intensité, si des douleurs apparaissent en dehors des règles et si la patiente a déjà eu recours à un traitement pour ces douleurs et son efficacité. D'autres points qui ne sont pas évoqués spontanément peuvent être demandés, par exemple les douleurs lors de l'exonération (dyschésies), lors de la miction (dysurie) et lors des rapports (dyspareunies). Ces éléments, au delà d'une première prise en charge officinale, permettent d'orienter vers un gynécologue si besoin.

Il faut également s'assurer de l'absence de fièvre, de pertes vaginales ou de nausées. Dans ce cas, orienter vers le médecin traitant.

Les conseils liés à une demande spontanée pour des dysménorrhées sont les mêmes lors de la dispensation d'une ordonnance d'endométriose, puisque des conseils peuvent toujours être apportés tout au long de la maladie.

Seules quelques molécules sont disponibles sans ordonnance : l'ibuprofène, le paracétamol (seul ou associé à de la codéine), le phloroglucinol et la trimébutine.

- L'ibuprofène doit être pris dès le premier jour des règles, au milieu des repas pour éviter les brûlures d'estomac et remontées acides, et être avalé entier avec un grand verre d'eau, à raison de 200 à 400mg trois fois par jour. On peut conseiller un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pour protéger l'estomac.
- Le paracétamol, dans la limite de 1 gramme 3 à 4 fois par jour, en respectant un intervalle de 6h entre chaque prise. S'il est pris en association avec de la codéine (400mg de paracétamol et 20mg de codéine), la posologie sera de 1 à 2 comprimés par prise, dans la limite de 3 prises par jour, soit 6 comprimés. On peut y associer 500mg de paracétamol seulement si on prend 1 comprimé par prise (sans dépasser 4 grammes de paracétamol pour 24 heures).
- Le phloroglucinol et la trimébutine sont des antispasmodiques : ils inhibent les contractions des muscles lisses, ici les cellules musculaires utérines et digestives. Le phloroglucinol se prend à raison de 80 à 160mg trois fois par jour ; la trimébutine 100mg trois fois par jour. Favoriser la forme « lyoc » qui existe pour le phloroglucinol, dont l'action est un peu plus rapide.

Il faut prévenir des dangers de l'automédication et dire à la patiente de toujours demander l'avis du pharmacien ou de son médecin, et vérifier son historique médicamenteux et pathologique afin d'éviter toute interaction. Fréquents sont les médicaments à base de paracétamol seul ou en association et les anti-inflammatoires présents dans l'armoire à pharmacie familiale.

D'autres conseils peuvent être apportés en fonction de chaque demande :

- Les bouillottes chaudes, très demandées. Elles se présentent soit sous forme de sachets de grains de blé ou de graines de lin, souvent parfumées à la lavande, à faire réchauffer au four à micro-ondes pendant 1 à 2 minutes selon sa puissance. Elles peuvent également se présenter sous forme de gel emprisonné dans un plastique

souple et résistant, ce sont les bouillottes dites « hot and cold », qui sont soit vectrices de chaleur, soit de froid et utilisables pour tous types de douleurs, de la contusion à la douleur lombaire, en passant bien évidemment par les douleurs de règles.

- Les massages
- L'aromathérapie, la phytothérapie et l'homéopathie peuvent se révéler utiles, mais rares et peu précises sont les études qui démontrent leur réelle efficacité.
- Acupuncture
- Kinésithérapie
- Ostéopathie
- L'activité physique, bien que souvent difficile lors des douleurs de règles, est bénéfique pour atténuer les douleurs.
- D'une manière générale et pour le bien-être de la patiente, éviter le tabac et l'alcool, qui ne sont pas toujours compatibles avec des traitements médicamenteux, et avoir une alimentation variée et équilibrée.
- En cas de dyschésies, favoriser les aliments qui améliorent le transit intestinal (légumes verts, son, graines de lin) et éviter ceux qui constipent (riz, carotte, pommes de terre, banane, pâtes, produits carnés, chocolat). En cas de demande d'antidouleurs, proscrire la codéine. Proposer un laxatif doux comme du macrogol ou du lactulose (1 sachet le matin à jeun dans un grand verre d'eau fraîche).

### 3.3.2. CONSEILS LIES A UNE ORDONNANCE D'ENDOMETRIOSE

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les anti-inflammatoires doivent être pris au milieu des repas pour éviter les brûlures d'estomac, il ne faut pas associer différents anti-inflammatoires (ibuprofène, aspirine). En cas de brûlures de l'estomac, des antiacides ou des topiques gastriques peuvent être conseillés.
- Progestatifs à dose antigonadotrope : ils se prennent le plus souvent en continu. Chaque comprimé doit être pris à heure fixe. En cas de vomissements et/ou de diarrhées dans les 3 heures suivant la prise du comprimé, la patiente devra en reprendre un, l'absorption ne pouvant pas se produire dans ces situations là. Il est

nécessaire d'informer que l'ovulation est bloquée avec ce traitement, mais l'effet contraceptif ne doit pas être la finalité de ces traitements. En cas de troubles de la vision, de dépression, d'acné, il faut réorienter la patiente vers le médecin. En cas de sécheresse oculaire, il faut déconseiller le port de lentille et l'application de lubrifiants oculaires.

- Oestroprogestatifs en continu : tout comme pour les progestatifs à dose antigonadotrope, ils se prennent le plus souvent en continu.
  - Chaque comprimé doit être pris à heure fixe. En cas de vomissements et/ou de diarrhées dans les 3 heures suivant la prise du comprimé, la patiente devra en reprendre un, l'absorption ne pouvant pas se produire dans ces situations là.
  - L'observance peut être améliorée en associant la prise du comprimé à un geste quotidien comme le petit déjeuner, le brossage des dents ou mettre une alarme sur le téléphone portable. La prise le matin est conseillée, car en cas d'oubli, la prise peut ainsi être rattrapée dans la journée (doit se faire dans les 12 heures). En cas d'oubli, l'effet contraceptif peut être compromis.
  - En cas d'oubli, le comprimé oublié doit être pris immédiatement. Si l'oubli date de plus de 12 heures, un mode de contraception mécanique (préservatif masculin ou féminin) doit être utilisé pendant 7 jours, et si un rapport sexuel non protégé a eu lieu dans les 5 jours précédant l'oubli, il faudra envisager la contraception d'urgence.
  - Selon la spécialité prescrite, les comprimés se présentent sur une plaquette de 21 ou de 28 comprimés. Seuls les comprimés actifs doivent être pris : sur les plaquettes de 28 comprimés sont présents 7 comprimés placebo qui aident normalement à respecter les 7 jours d'arrêt. Ici, ils ne devront pas être pris. Il faudra montrer à la patiente quels sont les comprimés à prendre en sortant une plaquette de la boîte.
  - La prévention du risque thromboembolique (dû à un SHO) à l'officine consiste surtout à rappeler à la patiente l'importance de la surveillance biologique et échographique. Les complications pouvant être graves (AVC, infarctus du myocarde), le rôle du pharmacien d'officine est limité. De plus, le traitement de la thrombose se fait avec des héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Dans

ce cas, des bas de contention sont en général co-prescrits. Le pharmacien peut conseiller d'éviter la station debout et/ou l'immobilité, de favoriser la marche et surélever légèrement les jambes lorsque la patiente est assise ou allongée. La consommation de tabac est à proscrire car il représente un facteur de risque thromboembolique(116).

- Agonistes de la GnRH :
  - Une contraception mécanique doit être utilisée lors du premier mois de traitement.
  - Ils génèrent un état de ménopause artificielle et peuvent provoquer des bouffées de chaleur et des sécheresses vaginales. On peut donc conseiller de faire appel à un lubrifiant intime (au quotidien et lors des rapports sexuels) et nettoyants spécial sécheresse (pas plus de 2 toilettes intimes par jour). Les douches vaginales sont à éviter, elles déséquilibrent la flore vaginale. Pour lutter contre les symptômes ménopausiques, on peut conseiller des compléments alimentaires (tableau 4). Seront à proscrire les compléments à base de plantes estrogéniques (par exemple soja, sauge et houblon), car l'effet recherché avec les agonistes de la GnRH est justement la suppression des estrogènes circulants.

TABLEAU 4 : EXEMPLES DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES CONTRE LES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE

Produit	Composants actifs	Indications	Posologie	Conseils de prise
<b>ACTEANE®</b>	Mélange de souches homéopathiques : Actaea racemosa 4CH, Arnica montana 4CH, Glonoinum 4CH, Lachesis mutus 5CH et Sanguinaria canadensis 4CH	Bouffées de chaleur	1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par jour	A répartir selon de l'intensité des symptômes
<b>ABUFENE®</b>	Bêta-alanine	Bouffées de chaleur	1 à 2 comprimés par jour	Avant les repas
<b>SERELYS®</b>	Base d'extraits cytoplasmiques de pollens purifiés et vitamine E	Bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, irritabilité, fatigue passagère	2 comprimés par jour en une seule prise le matin ou le soir.	
<b>YMEA MENOPAUSE JOUR/NUIT®</b>	Actée à grappes, Vitamine B6, Passiflore, Mélisse, Rhodiole et Valériane	Bouffées de chaleur, irritabilité, sueurs nocturnes, sommeil de mauvaise qualité	1 gélule « jour » le matin et une gélule « nuit » le soir	Au cours des repas avec un grand verre d'eau
<b>MANHAE® Féminité ménopause</b>	Omégas 3, zinc, vitamine E, bêta-carotène, fer, vitamine B9, huile de bourrache, flavonoïdes de citrus	Bouffées de chaleur, variations de l'humeur, santé de la peau et des muqueuses, réduction de la fatigue	1 capsule par jour	Au cours du repas principal



- La spécialité SYNAREL®, pulvérisations nasales, doit être amorcée en effectuant quelques pressions dans le vide lors de la première utilisation. Le traitement doit être poursuivi même si la patiente est enrhumée.
- En raison du risque de déminéralisation osseuse induit par les agonistes de la GnRH, dont le statut doit être suivi par le médecin, on peut conseiller d'adapter l'alimentation en consommant des produits riches en calcium (produits laitiers, eaux riches en calcium) et en vitamine D (poissons gras, jaune d'œuf, champignon shiitake(117)). La vitamine D est également synthétisée par le corps lors de l'exposition au soleil(117). L'activité sportive modérée a des bienfaits sur la solidité osseuse(118).
- Danazol : bien que le traitement par danazol soit désormais rarement utilisé, les effets indésirables sont parfois très problématiques. Le traitement ne doit pas pour autant être arrêté sans avis médical. Une consultation s'impose en cas de troubles de la vision, de céphalées prononcées, d'anomalies du bilan biologique hépatique, par exemple. Une contraception mécanique (préservatif masculin ou féminin) est recommandée. Le danazol est considéré comme substance dopante dans les compétitions sportives.

Dès lors que le diagnostic d'endométriose est posé par le médecin, et *a fortiori* si la patiente vit particulièrement mal son endométriose, ou simplement qu'elle s'interroge, le pharmacien d'officine doit la rassurer, l'écouter et répondre à ses questions au maximum. Il ne faut pas hésiter à l'orienter vers des associations telles que ENDOFRANCE ou ENDOmind, qui ont d'ailleurs leurs propres pages sur les réseaux sociaux. Leurs sites internet sont voués à expliquer la pathologie, comment elle se traite, les termes médicaux, les alternatives thérapeutiques complémentaires aux traitements médicamenteux... Ces associations travaillent main dans la main avec des professionnels de santé, dont une majorité de gynécologues. Elles peuvent également proposer des ateliers et réunions d'information et de soutien avec des représentantes en région(119,120). Des réunions d'information, expositions, groupes de parole, tables rondes sont souvent organisées et sont destinées aussi

bien aux professionnels de santé qu'aux patientes. Souvent organisées à Paris, la répartition se fait également bien dans toutes les régions de France.

### 3.3.3. CONSEILS LIES A UNE ORDONNANCE D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Les médicaments injectables de l'assistance médicale à la procréation (AMP) sont très variés. Leur délivrance fait appel à quelques points techniques quant à leur manipulation et leur administration. Cela est souvent dû à leur présentation galénique : en flacon, en cartouches, en stylos préremplis, fournis avec ou sans aiguille, seringues. Souvent, le matériel non inclus avec la spécialité (seringues, aiguilles, stylos) ne sont pas remboursés et restent à la charge de la patiente, excepté le stylo PUREGON® Pen, qui est remboursé à la fréquence d'un stylo tous les 2 ans.

Pour y voir plus clair, le tableau 5 regroupe le nom des spécialités, la présentation galénique, la préparation et le matériel supplémentaire à fournir si nécessaire. Ces traitements étant assez complexes, ce genre de tableau gagne à être affiché dans la pharmacie, près de l'enceinte réfrigérée par exemple, pour quelques vérifications au moment de la délivrance.

TABLEAU 5 : MEMENTO POUR LA DELIVRANCE DES MEDICAMENTS INJECTABLES DE L'AMP

Classification et spécialités		Présentation galénique	Matériel à fournir
<b>Agonistes de la GnRH</b>			
DECAPEPTYL®	0,1mg	Flacon à reconstituer Boîte de 7	7 seringues de 1 ou 2ml + aiguilles SC
	LP 3mg	Flacon à reconstituer	Aucun, déjà fourni
SUPREFACT®		2 flacons multidoses de 6ml, soit 12 doses de 1ml	12 seringues de 1 ou 2ml + aiguilles SC
<b>Antagonistes de la GnRH</b>			
CETROTIDE®		Flacon à reconstituer	Aucun, seringue préremplie de solvant et aiguille déjà fourni
ORGALUTRAN		Seringue préremplie	Aucun
<b>Gonadotrophines</b>			
GONAL-F®	75 UI - 450 UI – 1050 UI	Flacon à reconstituer	Aucun, seringue préremplie de solvant et aiguille déjà fourni
	300 UI – 450 UI- 900 UI	Cartouche en stylo prérempli	Aucun

FOSTIMONKIT®		Flacon à reconstituer	Aucun, seringue préremplie de solvant et aiguille déjà fourni
PUREGON®	50 UI – 75 UI	Flacon à reconstituer Boîte de 5	5 seringues de 1ml + aiguilles IM ou SC au choix
	300 UI – 600 UI - 900 UI	Cartouche	Un stylo PUREGON®Pen remboursé tous les deux ans
ELONVA®		Seringue préremplie	Aucun
MENOPUR®	75 UI	Flacon à reconstituer Boîte de 5	5 seringues de 1ml + aiguilles IM ou SC au choix
	600 UI	Flacon à reconstituer Boîte unitaire	Aucun, seringues préremplies déjà fournies
PERGOVERIS®		Flacon à reconstituer Boîte de 1 ou 10 flacons	1 ou 10 seringues de 1 ou 2ml + aiguilles SC
LUVERIS®		Flacon à reconstituer Boîte de 1 ou 3 flacons	1 ou 3 seringues de 1 ou 2ml + aiguilles SC
<b>Gonadotrophines chorioniques humaines (hCG)</b>			
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO® 1500 UI (boîte de 3) ou 5000 UI (boîte de 1)		Flacon à reconstituer	1 ou 3 seringues de 1 ou 2ml + aiguilles IM
OVITRELLE®		Cartouche en stylo prérempli	Aucun

Les injections peuvent être réalisées par un(e) infirmier(e) ou par la patiente elle-même : idéalement, faire réaliser les premières injections par l'infirmier(e) pour qu'il (elle) fasse une démonstration de la manipulation. Attention, les injections intramusculaires doivent obligatoirement être réalisées par un(e) infirmier(e). S'assurer que la patiente a en sa possession une ordonnance pour les soins infirmiers et lui fournir des contacts d'infirmier(e) libérale si elle n'en possède pas.

En plus des seringues et des aiguilles, la patiente doit être munie de compresses stériles et d'alcool modifié pour aseptiser la peau avant chaque injection. Un nettoyage minutieux des mains avant et après les injections est à rappeler.

Les injections sous-cutanées se réalisent au niveau du bas de l'abdomen, en changeant de site d'injection à chaque fois.

Il est judicieux de conseiller à la patiente de préparer tout le matériel avant les injections, de préférence sur une surface stable et dans un lieu sécurisé, où ni enfant ni animal de compagnie ne sont susceptibles de venir troubler les différentes manipulations.

Lui rappeler l'importance de la rigueur du traitement : les injections quotidiennes sont à réaliser à heure fixe, dimanches et jours fériés inclus, et la surveillance clinique (dosages hormonaux et échographies) doit être précise et incontournable. Si un de ces éléments n'est pas respecté à la lettre, le cycle de traitement peut échouer (temps perdu, traitement lourd administré en vain, effets secondaires subis pour rien).

Lors de la dispensation de ces médicaments injectables, il est nécessaire de donner à la patiente un collecteur à aiguilles.

Qu'il s'agisse d'une ordonnance pour le traitement spécifique de l'endométriose ou de l'AMP, proposer un plan de posologie, imprimable depuis tous les logiciels informatiques de l'officine. Cela permettra à la patiente d'y voir plus clair car les schémas thérapeutiques sont complexes alliant de nombreux médicaments.

Informez les patientes qu'il existe désormais des applications mobiles qui offrent la possibilité d'être en relation avec son gynécologue et le laboratoire. Tout commence avec la création de son profil, où l'on enregistre ses données personnelles (nom, prénom, date de naissance) puis le nom de son gynécologue et de son laboratoire. Les résultats sanguins,

échographiques sont envoyés au médecin et à la patiente, le médecin adapte si besoin le traitement ou les posologies, et la patiente reçoit toutes ces informations sur son Smartphone, ce qui permet une meilleure gestion du traitement.

Et bien entendu, en plus des effets indésirables courants et de gravité modérée, la patiente doit connaître et reconnaître le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, qui peut être très grave. Il ne faut donc pas hésiter à le lui rappeler à chaque fois qu'elle vient chercher son traitement à la pharmacie.

## CONCLUSION

A ce jour, l'endométriose est une pathologie fréquente qui touche environ une femme sur dix en âge de concevoir, et ce chiffre est probablement sous-estimé, avec un retard de diagnostic qui peut aller jusqu'à une dizaine d'années, temps pendant lequel la maladie peut s'aggraver de façon sévère. L'endométriose est souvent mise en évidence de façon fortuite lors de bilans d'infertilité, qui est une conséquence de la maladie.

A ce jour, l'endométriose est une maladie dont on ne peut pas guérir. Les thérapeutiques actuelles, médicamenteuses et chirurgicales, traitent les symptômes de l'endométriose, mais n'en éradiquent pas la cause et n'empêchent pas totalement les récurrences.

Le pharmacien d'officine tient un rôle important dans l'accompagnement et l'écoute de ces patientes dont le parcours et les traitements sont souvent compliqués.

Les perspectives dans la prise en charge de l'endométriose sont variées :

- découvrir le mécanisme physiopathologique exact et adapter les traitements,
- réduire le délai diagnostique, en informant le public et en formant les professionnels de santé au diagnostic spécifique de la maladie,
- améliorer la tolérance des traitements, avec des protocoles moins lourds
- prise en charge pluridisciplinaire, en créant par exemple des centres spécialisés au sein des services hospitaliers de gynécologie

Une revue(121) s'intéressant à 80 essais cliniques conclut malheureusement qu'aucune nouvelle thérapeutique ne semble se dessiner dans un avenir proche. Des avancées majeures sont quand même à espérer, la médecine ne cessant jamais de progresser.

## TEMOIGNAGE : RESSENTI D'UNE PATIENTE ATTEINTE D'ENDOMETRIOSE

Afin d'illustrer cette thèse, j'ai choisi d'y insérer le témoignage d'une patiente que j'ai pu rencontrer lors d'une conférence à Paris organisée par l'association EndoMind.

La patiente est une femme de 28 ans, travaillant à l'hôpital, qui a reçu le diagnostic il y a un an, après six ans de consultations médicales infructueuses.

### **A quel âge et dans quelles circonstances avez-vous appris votre maladie ? Comment avez-vous appréhendé le diagnostic ?**

Cela a commencé dès le début de mes règles, à l'âge de 13 ans, avec des règles très douloureuses et très abondantes, et même hémorragiques. Je ne pouvais ni me baisser, ni rester debout. Je changeais mes serviettes hygiéniques toutes les heures, et il m'est arrivé, vers l'âge de 24 ans, d'utiliser des « couche » Tena habituellement réservées aux personnes incontinentes.

Dès 2013, j'ai consulté à plusieurs reprises des gynécologues qui, comme ma famille, se montraient sceptiques et disaient que c'était « dans ma tête ».

Au travail, c'était l'horreur, j'avais mal tout le temps, je vomissais, j'étais très fatiguée et j'avais des douleurs lorsque que j'allais aux toilettes. J'avais également mal pendant mes rapports. D'ailleurs, c'est toujours le cas actuellement. Cela avait un gros impact sur mon travail.

En 2015, j'ai fini par dire « stop », et je suis allée aux urgences. Là, la gynéco m'a prescrit une IRM, que j'ai souhaité passer dans un autre hôpital que celui où je travaille, avec un radiologue spécialiste du diagnostic de l'endométriose.

Le médecin m'a donc fait passer l'IRM et a posé le diagnostic. Il m'a tout expliqué, y compris le risque d'infertilité. Ce fut un choc terrible, j'étais très en colère.

J'ai appris récemment qu'il me serait impossible de tomber enceinte naturellement, qu'il faudra certainement que je fasse une FIV.

### **Quels sont les traitements que vous avez reçus ? (Antidouleurs, traitements hormonaux ?)**

Je prenais de l'ANTADYS®, pour les douleurs. Le médecin radiologue qui a posé le diagnostic m'a dit de continuer. En parallèle, je prenais en continu MINIDRIL.

Puis quelque temps après le diagnostic, j'ai eu une hémorragie : j'ai eu un nouveau rendez-vous chez le gynéco, avec toucher vaginal et rectal. C'était un vrai calvaire.

Verdict : j'en suis à un stade très avancé. Dans la foulée j'ai eu un autre rendez-vous disant qu'il me fallait une opération au plus vite. L'opération s'est fait dix jours après. J'ai eu une coelioscopie, pendant laquelle on m'a enlevé les ligaments utérosacrés, on m'a retiré des lésions au niveau du cul de sac de Douglas, et l'ovaire gauche. Depuis cette opération, j'ai des infections urinaires fréquentes.

Depuis quelques mois, je suis en ménopause artificielle avec un traitement par SURGESTONE et des injections de DECAPEPTYL®.



**Avez-vous fait appel aux médecines douces ? (Acupuncture, homéopathie, yoga, sophrologie...)**

J'ai fait de la sophrologie mais cela n'a rien donné, je suis de nature tendue. J'ai également vu un psychologue.

J'ai fait des séances de kiné tous les jours pendant un an puis deux fois par semaine.

J'ai vu une infirmière pour les piqûres pour éviter une phlébite, et j'ai porté pendant quatorze semaines des bas de contention, tout cela à cause du médicament qui met en ménopause artificielle.

Mon bassin a un peu été déplacé pendant mon opération.

Je dois manger sans gluten pour éviter d'avoir des difficultés à aller à la selle et boire beaucoup d'eau éviter les infections urinaires.

**Votre fertilité a-t-elle été impactée ? Quelle place cela a pris dans votre rapport à devenir mère (volonté ou non d'avoir des enfants, déjà maman ?) ?**

Depuis l'annonce de mon diagnostic, je ne suis plus en couple. Je pense à faire une FIV à l'étranger avec don de gamètes.

**Quels sont les conseils que votre médecin ou pharmacien vous ont procurés ? Quels sont ceux que vous aimerez avoir ?**

J'ai eu beaucoup de soutien de la part de ma pharmacienne, qui s'est montrée très compréhensive, qui connaissait bien la maladie. C'était rassurant. C'est fatiguant de devoir se répéter. Avec ma pharmacienne, le dialogue se faisait facilement.

Ce témoignage met en lumière les difficultés que peut rencontrer une femme atteinte d'endométriose, et ce dès que le diagnostic est posé. Des émotions surgissent et sont souvent difficiles à gérer : la colère, l'incompréhension, le sentiment d'injustice, la détresse, un sentiment de solitude, l'idée de peut être avoir des difficultés à devenir mère. Le couple est également affecté. La composante médicale peut même se voir comme une bataille, dans laquelle la patiente doit affronter des examens lourds, des consultations médicales répétées, parfois vécues comme humiliantes. Les traitements médicamenteux et chirurgicaux ne sont pas sans effets indésirables et demandent un effort particulier pour les supporter. Les professionnels de santé ont un rôle très important à jouer qui va au-delà de l'aspect médical pur : un rôle d'empathie, d'écoute. L'impact psychologique est bien réel, en particulier pour des cas plus sévère comme celui-là, et la prise en charge de cet aspect semble indispensable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. E. Daraï , R. Rouzier, G. Dubernard. Fertilité et endométriose ; Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale ; Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français. In 2006.
2. Petit É. Épidémiologie de l'endométriose. *Imag Femme*. déc 2016;26(3-4):196-8.
3. Épidémiologie de l'endométriose - 1-s2.0-S1776981716300724-main.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/S1776981716300724/1-s2.0-S1776981716300724-main.pdf?\\_tid=9165f8a6-0e63-11e7-a984-00000aab0f27&acdnat=1490120826\\_2f9e6643d2387e1b8856e09e2cba57c5](http://ac.els-cdn.com/S1776981716300724/1-s2.0-S1776981716300724-main.pdf?_tid=9165f8a6-0e63-11e7-a984-00000aab0f27&acdnat=1490120826_2f9e6643d2387e1b8856e09e2cba57c5)
4. Hallouët P. Chapitre 14 - Le système reproducteur (masculin et féminin). In: *Mémo-guide infirmier (2e édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cité 22 mars 2017]. p. 104-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294711541500147>
5. Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel. In: Lettombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 14 juill 2015]. p. 63-79. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294701542000066>
6. Raymond T. *L'endomètre: Présent et avenir*. John Libbey Eurotext; 2009. 457 p.
7. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. L'endométriose ou les endométrioses ? *Actual Pharm*. sept 2014;53(538):16-9.
8. Fritel X. Les formes anatomocliniques de l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. avr 2007;36(2):113-8.
9. AFSSAPS. Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale - Recommandation de bonne pratique. Décembre 2005. [cité 16 mars 2015]; Disponible sur: [http://psa.auvergne.free.fr/news1\\_25/telechargement/endomet\\_reco.pdf](http://psa.auvergne.free.fr/news1_25/telechargement/endomet_reco.pdf)
10. Nisolle M, Alvarez M-L, Colombo M, Foidart J-M. Pathogenèse de l'endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. sept 2007;35(9):898-903.
11. Roman H. Prise en charge d'une endométriose douloureuse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. avr 2007;36(2):141-50.
12. Panel P, Renouvel F. Prise en charge de l'endométriose: évaluation clinique et biologique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2007;36(2):119-128.

13. Le Moniteur des Pharmacies. L'endométriose - Le Moniteur des pharmacies n°2500.
14. Nisolle M, Pasleau F, Foidart J-M. L'endométriose extragénitale. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2007;36(2):173-8.
15. Leconte M, Borghese B, Chapron C, Dousset B. Localisations digestives de l'endométriose. Presse Médicale. avr 2012;41(4):358-66.
16. Taourel P, Millet I, Pages E, Dechaud H. Endométriose pelvienne profonde en IRM : quelles lésions ? Pour quel impact ? Imag Femme. déc 2012;22(4):198-207.
17. Dell'oro M, Collinet P, Robin G, Rubod C. Réunion de concertation pluridisciplinaire de l'endométriose pelvienne profonde : intérêts et modalités de fonctionnement. Gynécologie Obstétrique Fertil. janv 2013;41(1):58-64.
18. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot J-P, et al. Mise au point sur l'adénomyose. J Radiol Diagn Interv. janv 2013;94(1):3-25.
19. Fernandez H, Donnadiou A-C. Adénomyose. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2007;36(2):179-85.
20. Belaisch J. Adénomyose. Imag Femme. juin 2006;16(2):111-5.
21. Martin B, Lévy L, Owczarczak W, Rapoport C. L'adénomyose: enfin une imagerie ! Imag Femme. juin 2006;16(2):85-94.
22. Nisolle M, Nervo P. Endométriose stade I et II : implications physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. Datarevues0368231500328-C211 [Internet]. 9 mars 2008 [cité 25 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/114871>
23. Tran DK, Belaisch J, (gee) the members of the FESG. Is it time to change the ASRM classification for endometriosis lesions? Proposal for a functional FOATlaRVS classification. Gynecol Surg. 1 nov 2012;9(4):369-73.
24. Poncelet C, Ducarme G. Prise en charge de l'endométriose : les bonnes pratiques de la coelioscopie diagnostique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2007;36(2):135-40.
25. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy J-L, Vinatier D. Endométriose et infertilité. Gynécologie Obstétrique Fertil. mai 2006;34(5):379-84.
26. Le Moniteur des Pharmacies. Les maux gynécologiques - Le Moniteur des pharmacies n°2939.
27. von Theobald P, Cottenet J, Iacobelli S, Quantin C. Epidemiology of Endometriosis in France: A Large, Nation-Wide Study Based on Hospital Discharge Data. BioMed Res Int.

11 avr 2016;2016:e3260952.

28. Panel P, Renouvel F. Prise en charge de l'endométriose : évaluation clinique et biologique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2007;36(2):119-28.
29. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril.* juin 2004;81(6):1513-21.
30. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. *Am J Epidemiol.* 15 oct 2004;160(8):784-96.
31. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* févr 2017;209:3-7.
32. Belaisch J, Allart J-P. Endométriose et vécu de l'adolescence. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2006;34(3):242-7.
33. Borghese B, Santulli P, Streuli I, Lafay-Pillet M-C, de Ziegler D, Chapron C. Récidive de la douleur après chirurgie pour endométriose profonde : pourquoi ? Que faire ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* janv 2014;43(1):12-8.
34. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. In: *Journal of assisted reproduction and genetics [Internet].* Kluwer/Plenum; 1995 [cité 26 mars 2017]. p. 32-4. Disponible sur: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3605757>
35. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril.* 1 avr 1999;71(4):701-10.
36. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health.* 1 août 2015;11(5):577-86.
37. Borghese B, Vaiman D, de Ziegler D, Chapron C. Endométriose et génétique : les gènes sont-ils responsables de la maladie ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* mai 2010;39(3):196-207.
38. Chene G, Caloone J, Moret S, Le Bail-Carval K, Chabert P, Beaufile E, et al. L'endométriose est-elle une lésion pré-cancéreuse ? Perspectives et implications cliniques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2016;44(2):106-12.
39. Borghese B, Santulli P, Vaiman D, Alexandre J, Goldwasser F, Chapron C. Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose : physiopathologie et conséquences sur la pratique clinique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* juin 2013;42(4):325-33.
40. Audebert A. La femme endométriosique est-elle différente ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2005;33(4):239-46.

41. R. Hadfield, H. Mardon, D. Barlow, S. Kennedy. Delay in the diagnosis of endometriosis: A survey of women from the USA and the UK - Volume 11, Issue 4, April 1996, Pages 878-880. Hum Reprod [Internet]. [cité 27 mars 2017]; Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/14530712\\_Delay\\_in\\_the\\_diagnosis\\_of\\_endometriosis\\_A\\_survey\\_of\\_women\\_from\\_the\\_USA\\_and\\_the\\_UK](https://www.researchgate.net/publication/14530712_Delay_in_the_diagnosis_of_endometriosis_A_survey_of_women_from_the_USA_and_the_UK)
42. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1 juill 2003;82(7):649-53.
43. Azoulay C, Daraï E. Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). EMC - Gynécologie-Obstétrique. nov 2005;2(4):312-28.
44. Leroy A, Azaïs H, Garabedian C, Bregegere S, Rubod C, Collier F. Psychologie et sexologie : une approche essentielle, du diagnostic à la prise en charge globale de l'endométriose. Gynécologie Obstétrique Fertil. juin 2016;44(6):363-7.
45. Lambert S, Santulli P, Chouzenoux S, Marcellin L, Borghese B, de Ziegler D, et al. Endométriose : l'augmentation des concentrations d'interleukine-1 $\beta$  et d'interleukine-1sRII dans le sérum est associée à la forme profonde de cette pathologie. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2014;43(9):735-43.
46. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet Lond Engl. 13 nov 2004;364(9447):1789-99.
47. Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Ikenoue T, Mori N. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. juin 1992;46(2):133-7.
48. Blanc B, Sultan C, Jamin C. Traité de gynécologie médicale. Springer Science & Business Media; 2004. 614 p.
49. Wenger, Loubeyre, Marci, Dubuisson. Prise en charge de l'endométriose - revmed [Internet]. [cité 6 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2009/RMS-222/Prise-en-charge-de-l-endometriose>
50. Petit Larousse de la médecine. Larousse; 2007.
51. Antigène tumoral 125 (CA 125) - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 24 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/cancer-antigen-125-ca-125/?region=on>
52. Labtest - CA-125 [Internet]. [cité 24 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.labtestsonline.fr/tests/CA\\_125.html?mode=print](http://www.labtestsonline.fr/tests/CA_125.html?mode=print)
53. Audebert A. Le coaching de l'endométriose. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2006;34(4):329-36.

54. Page internet d'Endodiag: Diagnostic précoce - technologie EndoDTect(r) [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.endodiag.com/early-diagnosis>
55. Alifano M, Camilleri-Broët S. Pneumothorax de la femme et endométriose thoracique. *Rev Mal Respir.* oct 2008;25(8):966-72.
56. AFSSAPS. Recommandations pour la pratique clinique: Prise en charge de l'endométriose. 2006 [cité 14 juill 2015]; Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_15.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_15.HTM)
57. Azoulay C. Endométriose: options thérapeutiques médicales. *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod.* 1 janv 2007;9(1):41-5.
58. Dr Valery FONTAINE. La coelioscopie [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chirurgie-gyn/coelioscopie.html>
59. Bazot M, Nassar J, Daraï E, Thomassin I, Cortez A, Buy JN, et al. Valeurs diagnostiques de l'échographie et de l'IRM pour l'évaluation de l'endométriose pelvienne profonde. *J Radiol.* mai 2005;86(5, Part 1):461-7.
60. Maubon A, Bazot M. Imagerie de l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2007;36(2):129-34.
61. Roman H, Bourdel N, Rigaud J, Delavierre D, Labat J-J, Sibert L. Endométriose et douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog En Urol.* nov 2010;20(12):1010-8.
62. Imagerie par résonance magnétique. In: Wikipédia [Internet]. 2015 [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Imagerie\\_par\\_r%C3%A9sonance\\_magn%C3%A9tique&oldid=114415899](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Imagerie_par_r%C3%A9sonance_magn%C3%A9tique&oldid=114415899)
63. IRM Imagerie par résonance magnétique Technique [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.rim-radiologie.fr/irm.php>
64. Dr Safia TAIEB. Coelioscopie [Internet]. [cité 25 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/chirurgie/chirurgie-endoscopique/coelioscopie/>
65. Merviel P, Lourdel E, Brzakowski M, Garriot B, Mamy L, Gagneur O, et al. Peut-on réellement se passer de la coelioscopie en cas d'infertilité à trompes normales en hystérosalpingographie ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2011;39(9):504-8.
66. Faure S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actual Pharm.* oct 2009;48(489):53-8.
67. M. Abbal, L. Alric, A. Cantagrel, B. Delisle. Réaction inflammatoire: aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. Cours en ligne DCEM2, faculté de médecine de

- Toulouse. [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm>
68. Gallard F, Comby F, Desmoulière A. Quelle prise en charge pour l'endométriose ? Actual Pharm. sept 2014;53(538):20-6.
  69. Durand, Le Jeune. Dorosz - Guide pratique des médicaments 2015.
  70. Dictionnaire Vidal 2015. 2015.
  71. Mautrait C, Raoult R. Les interactions médicamenteuses. Wolters Kluwer France; 2008. 276 p.
  72. J. Marjoribanks, R. Ayeleke, R. Farquhar, M. Proctor. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea | Cochrane. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(CD001751).
  73. Terrier L-M, François P. Méningiomes multiples. Neurochirurgie. juin 2016;62(3):128-35.
  74. Prescrire - Libre Accès - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.16 - Les inducteurs enzymatiques en bref [Internet]. [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47374/0/PositionDetails.aspx>
  75. Prescrire - Libre Accès - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.15 - Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 [Internet]. [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47373/0/PositionDetails.aspx>
  76. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, Racca A, Calanni L, Vellone VG, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. [cité 30 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211517301471>
  77. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 1 janv 2010;93(1):52-6.
  78. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril. 1 juill 1993;60(1):75-9.
  79. DÉCAPEPTYL [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-odecap01-DECAPEPTYL.html>
  80. SYNAREL [Internet]. EurekaSante.fr par Vidal. [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bsynar01-SYNAREL.html>

81. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III–IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 août 1998;79(2):145–8.
82. Roman H, Saint Ghislain M, Milles M, Marty N, Hennetier C, Moatassim S, et al. Improvement of digestive complaints in women with severe colorectal endometriosis benefiting from continuous amenorrhoea triggered by triptorelin. A prospective pilot study. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2015;43(9):575–81.
83. Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, et al. The Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined with Add-Back Therapy on Quality of Life for Adolescents with Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. [cité 30 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083318816001832>
84. Kim M-L, Seong SJ. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases. *Obstet Gynecol Sci.* 1 mars 2013;56(2):67–75.
85. Danazol - Vidal.fr [Internet]. [cité 26 sept 2015]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1175/danazol/>
86. Prescrire - Tous les articles en Une: Archive Contraception : pas d'interaction établie entre AINS et stérilet", 1er janvier 2003 [Internet]. [cité 8 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/3/31/23219/0/2003/ArchiveNewsDetails.aspx>
87. A.Pontis, M. N. D'Alterio, S.Piraba, C. De Angelis, R. Tinelli, S. Angioni. Adenomyosis: A systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* juin 2016;32(9).
88. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD000068.
89. Danatrol(r) - Commission de transparence HAS. 2009.
90. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis : a review. *Fertil Steril.* déc 2012;98(6):1370–9.
91. Roman H, Sanguin S, Puscasiu L. Traitement médical de l'endométriose : pas une simple option, mais une obligation! *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2012;40(5):320–5.
92. Golfier F, Sabra M. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2007;36(2):162–72.
93. Capelle A, Lepage J, Langlois C, Lefebvre C, Dewailly D, Collinet P, et al. Chirurgie pour endométriose pelvienne profonde avant fécondation in vitro : pas de bénéfice pour la fertilité ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2015;43(2):109–16.



94. Panel P, Chis C, Gaudin S, Letohic A, Raynal P, Mikhayelyan M, et al. Traitement cœlioscopique de l'endométriose profonde. À propos de 118 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juill 2006;34(7-8):583-92.
95. Bailly E, Margulies A-L, Letohic A, Fraleu-Louër B, Renouvel F, Panel P. Évolution des symptômes et de la qualité de vie des patientes après chirurgie de l'endométriose digestive. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* nov 2013;41(11):627-34.
96. Delbos L, Legendre G, Rousseau M, Catala L, Lefebvre-Lacoeuille C, Bouet P-E, et al. Prise en charge de l'endométriome par les chirurgiens gynécologues français : résultats d'une enquête de pratique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2016;45(8):936-41.
97. Sanguin S, Roman H, Vassilieff M, Bridoux V, Da Costa C, Martin C, et al. Hématome infecté du cul-de-sac de Douglas : une complication spécifique de la chirurgie de l'endométriose profonde postérieure du fond vaginal. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2013;41(3):149-55.
98. Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod.* 1 mai 2016;31(5):1014-23.
99. INSERM. Assistance médicale à la procréation [Internet]. [cité 29 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/assistance-medicale-a-la-procreation>
100. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique [Internet]. 2011-814 juill 7, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>
101. biomedecine [Internet]. [cité 7 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.juridique-biomedecine.fr/code-de-la-sante/chapitre-2-conditions-d-autorisation-et-de-fonctionnement-des-tablissements.html>
102. Michel A. Le Couple face à l'infertilité de Dr Miguel Jean, Line Petit [Internet]. [cité 24 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.albin-michel.fr/ouvrages/le-couple-face-a-l-infertilite-9782226245618>
103. Le protocole court FIV [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.fiv.fr/protocole-court-fiv/>
104. Le protocole long FIV [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.fiv.fr/protocole-long-fiv/>
105. Le Moniteur des Pharmacies. L'assistance médicale à la procréation. 2011.
106. Stimulation monofolliculaire, Recommandations de bonnes pratiques : les

médicaments inducteurs de l'ovulation AFSSAPS (juin 2003), par le Dr Catherine Muris [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/BB32A73F-8736-433E-B8C1-81E2E87D08FC/0/stimulationmonofolliculaire.pdf>

107. P. Merviel, Pour une utilisation raisonnable du citrate de clomifène dans les infertilités inexplicables, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 66–69 [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/S1297958905004224/1-s2.0-S1297958905004224-main.pdf?\\_tid=f18feb6e-0e1e-11e7-a55b-00000aab0f26&acdnat=1490091352\\_5786418335f73dbacc10ec1adb51b1e2](http://ac.els-cdn.com/S1297958905004224/1-s2.0-S1297958905004224-main.pdf?_tid=f18feb6e-0e1e-11e7-a55b-00000aab0f26&acdnat=1490091352_5786418335f73dbacc10ec1adb51b1e2)

108. La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/merlin.u-picardie.fr/science/article/pii/S1297958909003579>

109. Insémination Intra Utérine [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: [https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Sites/Reproduction/autoconservationsperme\\_ins%20A9mination\\_FIV\\_ICSI/Ins%20A9minationIntraUt%20A9rine.aspx](https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Sites/Reproduction/autoconservationsperme_ins%20A9mination_FIV_ICSI/Ins%20A9minationIntraUt%20A9rine.aspx)

110. Fécondation In Vitro sans micro-injection (FIV) [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: [https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Sites/Reproduction/autoconservationsperme\\_ins%20A9mination\\_FIV\\_ICSI/F%20A9condation%20In%20Vitro%20sans%20micro-injection.aspx](https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Sites/Reproduction/autoconservationsperme_ins%20A9mination_FIV_ICSI/F%20A9condation%20In%20Vitro%20sans%20micro-injection.aspx)

111. René Frydman, Agonistes de la GnRH versus antagonistes dans la fécondation in vitro, *Annales d'urologie* 39 (2005) 51-55 [Internet]. [cité 21 mars 2017]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/S0003440105800087/1-s2.0-S0003440105800087-main.pdf?\\_tid=1f9279ae-0e11-11e7-8fc2-00000aacb35e&acdnat=1490085416\\_59f2edaa5f78e8a2662a4f6f14a2f369](http://ac.els-cdn.com/S0003440105800087/1-s2.0-S0003440105800087-main.pdf?_tid=1f9279ae-0e11-11e7-8fc2-00000aacb35e&acdnat=1490085416_59f2edaa5f78e8a2662a4f6f14a2f369)

112. ELONVA - CT- 8390 - elonva\_-\_ct-\_8390.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/elonva\\_-\\_ct-\\_8390.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/elonva_-_ct-_8390.pdf)

113. M.A.Aboulghar, R.T.Mansour. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures; *Human Reproduction Update*, Vol.9, No.3 pp. 275±289, 2003.

114. Le Gouez A, Naudin B, Grynberg M, Mercier F-J. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. *Ann Fr Anesth Réanimation*. avr 2011;30(4):353–62.

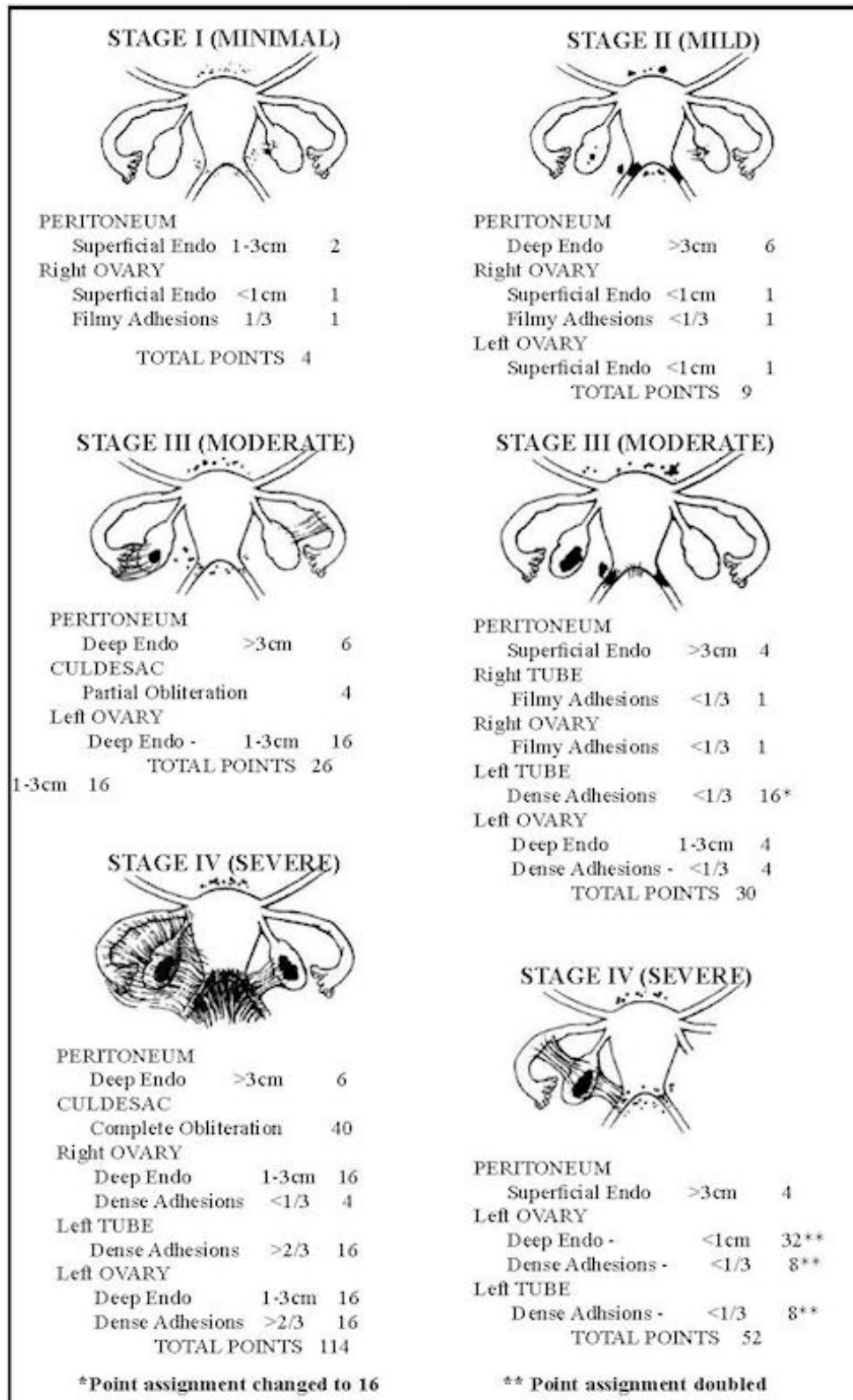
115. Conard J, Plu-Bureau G, Horellou M-H, Samama M-M, Gompel A. Thrombose et assistance médicale à la procréation (AMP). *J Mal Vasc*. juin 2011;36(3):145–54.

116. Elalamy I. Pilule et tabac : les risques d'un mauvais mariage et d'une double peine. *J Mal Vasc.* mars 2012;37(2):41.
117. Vitamine D\_Note de cadrage - utilite\_clinique\_du\_dosage\_de\_la\_vitamine\_d\_-\_note\_de\_cadrage.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite\\_clinique\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_vitamine\\_d\\_-\\_note\\_de\\_cadrage.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf)
118. Synthèse Ostéoporose Internet.doc - osteoporose\_synthese.pdf [Internet]. [cité 17 févr 2017]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)
119. Site internet d'ENDOFRANCE - Association française de lutte contre l'endométriose. [Internet]. ENDOFRANCE. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.endofrance.org>
120. Association ENDOMind France [Internet]. Association ENDOMind France. [cité 6 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.endomind.fr/>
121. Guo S-W. An overview of the current status of clinical trials on endometriosis: issues and concerns. *Fertil Steril.* janv 2014;101(1):183-190.e4.
122. Tulandi T. Atlas of laparoscopic and hysteroscopic techniques for gynecologists. London; New York: W.B. Saunders; 1999.
123. INPES santé. Le disque de calcul de l'indice de masse corporelle [Internet]. [cité 10 sept 2015]. Disponible sur: [www.inpes.santé.fr/50000/pdf/docIMCAd.pdf](http://www.inpes.santé.fr/50000/pdf/docIMCAd.pdf)
124. Le Moniteur des. Le Moniteur des Pharmacies n° 2999 du 21/09/2013. Le Moniteur des pharmacie.fr [Internet]. [cité 25 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2999/un-nouveau-site-d-information.html>

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : ASPECT DES LESIONS EN FONCTION DU STADE SELON LA CLASSIFICATION DE L'AFS (122)

*Figure 2*



**ANNEXE 2 : CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES ADULTES EN DENUTRITION, SURPOIDS  
ET OBESITE SELON L'INDICE DE MASSE CORPORELLE(123)**

<b>Classification</b>	<b>IMC</b>
<b>Dénutrition</b>	
Grade V	< 10,0
Grade IV	10,0 - 12,9
Grade III	13,0 - 15,9
Grade II	16,0 - 16,9
Grade I ou <i>insuffisance pondérale</i>	17,0 - 18,5
<b>Valeurs de référence</b>	<b>18,5 - 24,9</b>
<b>Surpoids</b>	<b>25,0 - 29,9</b>
<b>Obésité</b>	<b>≥ 30,0</b>
Grade I	30,0 - 34,9
Grade II	35,0 - 39,9
Grade III	40,0

**ANNEXE 3 : TABLEAU RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE  
L'ENDOMETRIOSE**

<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Présentations</b>	<b>Posologies usuelle</b>	<b>A retenir</b>
<b>Antigonadotropes de synthèse</b>				
<b>Danazol</b>	DANATROL®	Gélules à 200mg	400 à 800mg par jour, en 2 à 3 prises. Durée du traitement : 3 à 6 mois.	L'AMM pour l'endométriose existe toujours mais la place dans la stratégie thérapeutique est limitée.
<b>Analogues de la GnRH par voie injectable</b>				
<b>Leuproréline</b>	ENANTONE®	Flacon Injection IM ou SC à 3,75mg ou 11,25mg	3,75mg par mois ou 11,25mg tous les 3 mois.	6 mois maximum

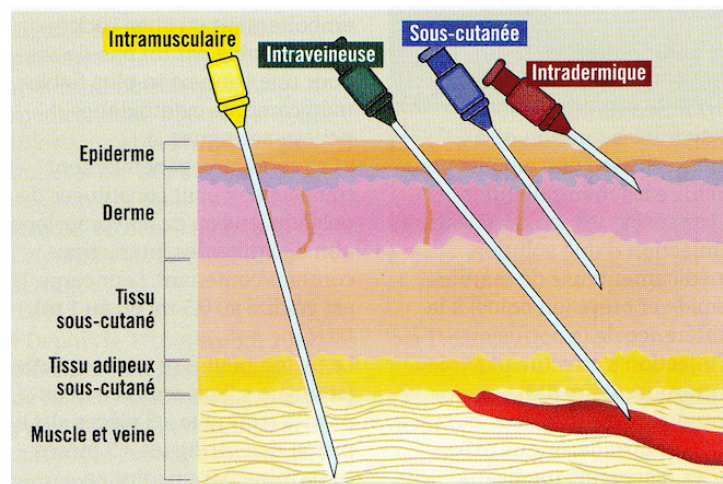
<b>Triptoréline</b>	DECAPEPTYL LP®	Flacon  Injection IM à 3mg ou 11,25mg	3mg tous les 3 mois ou 11,25 mg tous les 3 mois	6 mois maximum
	GONAPEPTYL LP®	Seringue préremplie  Injection IM ou SC à 3,75mg	3,75mg chaque mois	6 mois maximum
<b>Analogues de la GnRH par voie nasale</b>				
<b>Nafaréline</b>	SYNAREL®	Solution nasale à 200µg par pulvérisation	1 pulvérisation le matin dans une narine, 1 pulvérisation le soir dans l'autre narine.	6 mois maximum.  La posologie peut être doublée si l'aménorrhée n'est pas atteinte avec 400µg par jour (qui sera alors de 1 pulvérisation dans chaque narine matin et soir).

<b>Progestatifs</b>				
<b>Diénogest</b>	VISANNE®	Comprimés à 2mg.	1 comprimé par jour en continu.	
<b>Chlormadinone</b>	LUTERAN®	Comprimés à 5 ou 10mg.	1 par jour en continu.	6 à 12 mois de traitement à la posologie nécessaire pour induire une aménorrhée.
<b>Dydrogestérone</b>	DUPHASTON®	Comprimés à 10mg.	3 comprimés par jour.	En discontinu (du 5 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle) ou en continu.

<b>Médrogestone</b>	COLPRONE®	Comprimés à 5mg.	1 par jour en continu.	6 à 12 mois de traitement à la posologie nécessaire pour induire une aménorrhée.
<b>Médroxyprogestérone</b>	DEPO-PRODASONE®	Flacon à 250mg. Injection IM profonde	150 à 250mg par mois, en une injection.	
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>				
<b>Ibuprofène</b>	ADVIL® ANTARENE® BRUFEN® NUROFEN® SPIFEN®	Comprimés, sachets à 100, 200 ou 400mg selon les spécialités	400 mg 1 à 3 fois par jour	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.
<b>Kétoprofène</b>	TOPREC®	Comprimés à 25mg	1cp 1 à 3 fois par jour	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.
<b>Flurbiprofène</b>	ANTADYS®	Comprimés à 100mg	50 à 100mg 2 à 3 fois par jour	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.
	CEBUTID®	Comprimés à 50 mg ou 100mg		
<b>Naproxène</b>	APRANAX®	Comprimés à 275mg ou 550mg	500 à 1100mg/j à répartir en 1 ou 2 prises aux repas	Réduire à 10mg/kg/j chez l'enfant de plus de 25kg, en 2 prises aux repas
	NAPROSYNE®	Comprimés à 250mg ou 500mg		
<b>Alminoprofène</b>	MINALFENE®	Comprimés à 300mg	1 comprimé 2 à 3 fois par jour	Chez l'adulte

<b>Diclofénac</b>	VOLTARENE®	Comprimés à 25 et 50mg	75 à 150 mg par jour à répartir en 2 à 3 prises aux repas	Réduire à 1mg/kg chez l'enfant de plus de 35kg, 2 à 3 fois par jour
<b>Acide tiaprofénique</b>	FLANID® SURGAM®	Comprimés à 100 ou 200mg	200mg 1 à 3 fois par jour	Réduire à 10mg/kg/j chez l'enfant de plus de 20kg
<b>Acide méfénamique</b>	PONSTYL®	Gélules à 250mg	1 à 2 gélules 1 à 3 fois par jour	Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

#### ANNEXE 4 : COMPARTIMENTS DE LA VOIE PERIPHERIQUE(124)





**Annexe 5 : EXEMPLES DE PILULES CONTRACEPTIVES OESTROPROGESTATIVES (LISTE NON EXHAUSTIVE)**

<b>DCI et dosage</b>	<b>Marques et présentation</b>	<b>Classe</b>
Désogestrel (75µg)	ANTIGONE®, CERAZETTE®, CLAREAL®, OPTIMIZETTE®, DESOPOP®, DIAMILLA®  Pilule monophasique à 21 comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Désogestrel + Ethinylestradiol (150µg + 20µg)	DESOBEL 20®, MERCILON®  Pilule monophasique à 21 comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Désogestrel + Ethinylestradiol (150µg + 30µg)	DESOBEL 30®, VARNOLINE®  Pilule monophasique à 21 comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Désogestrel + Ethinylestradiol (150µg + 30µg) en continu	VARNOLINE CONTINU  Pilule monophasique à 28 (21+7) comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Drospirénone + Ethinylestradiol (3mg + 0,02mg)	IZEANE®, YAZ®  Pilule monophasique à 28 (24+4) comprimés	4 <sup>ème</sup> génération
Drospirénone + Ethinylestradiol (3mg + 0,02mg) en continu	JASMINELE CONTINU®  Pilule monophasique à 28 (21+7) comprimés	4 <sup>ème</sup> génération
Drospirénone + Ethinylestradiol (3mg + 0,02mg)	JASMINELE®, BELANETTE®,  DROSPIBEL 0,02mg/3mg®  Pilule monophasique à 21 comprimés	4 <sup>ème</sup> génération

Drospirénone + Ethinylestradiol (3mg + 0,03mg)	JASMINE®, CONVULINE®, DROSPIBEL 0,03mg/3mg® Pilule monophasique à 21 comprimés	4 <sup>ème</sup> génération
Gestodène + Ethinylestradiol (60µg + 15µg)	MELODIA®, MINESSE®, OPTINESSE® Pilule monophasique à 28 (21+7) comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Gestodène + Ethinylestradiol (75µg + 20µg)	CARLIN 75µg/20µg®, HARMONET®, MELIANE® Pilule monophasique à 21 comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Gestodène / Ethinylestradiol (75µg + 30µg)	CARLIN 75µg/30µg®, MINULET® Pilule monophasique à 21 comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Gestodène / Ethinylestradiol (50µg + 30µg / 70µg + 40µg / 100µg + 30µg))	PERLEANE®, TRIMINULET® Pilule triphasique à 21 comprimés	3 <sup>ème</sup> génération
Lévonorgestrel / Ethinylestradiol (50µg + 30µg / 75µg + 40µg / 125µg + 30µg))	TRINORDIOL®, DAILY®, EVANECIA® Pilule triphasique à 21 comprimés	2 <sup>ème</sup> génération
Lévonorgestrel / Ethinylestradiol (100µg + 20µg)	LEELOO®, LOVAVULO® Pilule monophasique à 21 comprimés	2 <sup>ème</sup> génération
Lévonorgestrel / Ethinylestradiol (100µg + 20µg) en continu	OPTILOVA® Pilule monophasique à 28 (21+7) comprimés	2 <sup>ème</sup> génération
Lévonorgestrel / Ethinylestradiol (150µg + 30µg)	MINIDRIL®, LUDEAL®, LOVAPHARM® Pilule monophasique à 21 comprimés	2 <sup>ème</sup> génération

Lévonorgestrel / Ethinylestradiol (100µg + 30µg) en continu	OPTIDRIL®  Pilule monophasique à 28 (21+7) comprimés	2 <sup>ème</sup> génération
Lévonorgestrel / Ethinylestradiol (150µg + 30µg / 200µg + 40µg)	ADEPAL®, PACILIA®  Pilule biphasique à 21 comprimés	2 <sup>ème</sup> génération

## ENDOMETRIOSE : PRISE EN CHARGE ET CONSEQUENCES SUR LA FERTILITE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

### Résumé

L'endométriose est une pathologie gynécologique fréquente mais encore mal connue. Ici est décrite cette pathologie, son fonctionnement, ses conséquences et ses multiples traitements. L'accent est mis sur le rôle du pharmacien d'officine face à des demandes de conseil et de délivrance d'ordonnances. Elles concernent aussi bien les dysménorrhées, les lésions endométriosiques ou la prise en charge de l'infertilité qui peut se manifester, car les traitements sont parfois complexes et une connaissance de ceux-ci est indispensable. De plus, une bonne écoute et de nombreux conseils sont à apporter aux patientes faisant face à des craintes, des interrogations et un sentiment d'impuissance.

**Mots-clés :** endométriose, dysménorrhées, infertilité, gonadotrophines, progestatifs, oestroprogestatifs, danazol, pharmacien d'officine, conseil.

### Abstract

Endometriosis is a common gynecological disorder but is still poorly understood. Here is described its physiopathology, its consequences and its multiple treatments. Emphasis is placed on the role of the pharmacist in the face of requests for advices and drug prescriptions. They relate to dysmenorrhea, endometriotic lesions or the management of infertility, which can occur because the treatments are sometimes complex and a good knowledge of them is indispensable. In addition, good listening and counseling are needed for patients with fears, questions and feelings of helplessness.

**Key words :** Endometriosis, dysmenorrhea, infertility, gonadotrophins, progestins, estrogen-progestins, danazol, pharmacy pharmacist, counseling.

### Jury

Président : Madame Isabelle SIX, Université de Picardie Jules Verne

Membres : Madame Sophie LIABEUF, Université de Picardie Jules Verne

Madame Christine POLLEUX, pharmacien d'officine.