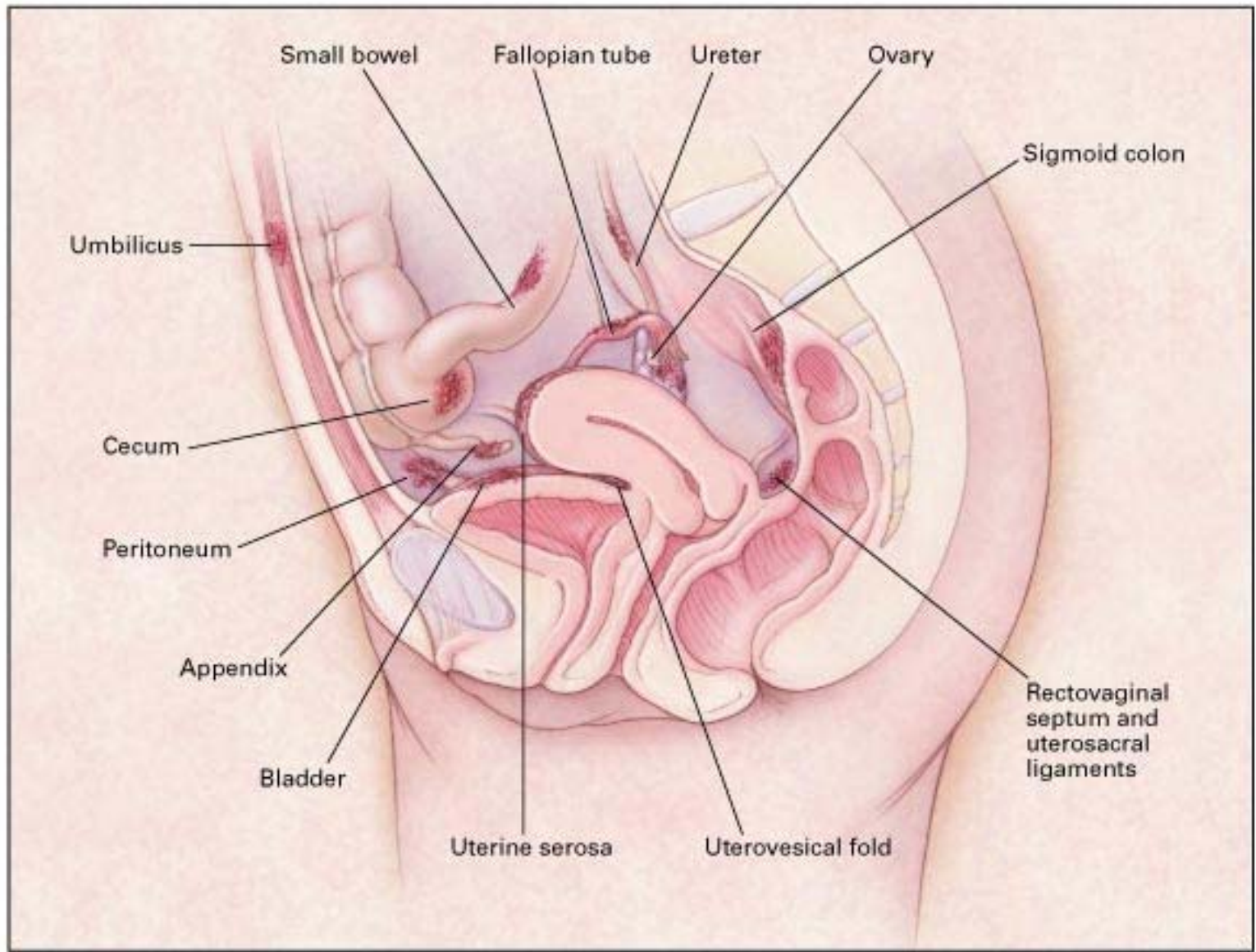


Le traitement médical de la douleur dans l'endométriose sévère

Giuseppe Benagiano

Attila L Major

**Université «La Sapienza», Rome et
Université de Genève**



Douleurs pelviennes

Échelle de Biberoglu et Behrman

Dysménorrhée

selon perte de travail et nécessité de repos au lit

1. **Mild**: modeste perte d'efficacité dans le travail
2. **Moderate**: au lit pendant quelques heures par jour
3. **Severe**: au lit pendant 1 ou plusieurs jours

Douleurs pelviennes

Échelle de Biberoglu et Behrman

Non menstrual pain
selon le degré de malaise

1. **Mild**: malaise occasionnelle
2. **Moderate**: malaise pendant la plus part du cycle
3. **Severe**: douleur continue requerrant des analgésiques

Douleurs pelviennes

Echelle de Biberoglu et Behrman

Deep dyspareunia

Selon limitation de l'activité sexuelle

1. **Mild**: malaise tolérable
2. **Moderate**: rapports douloureux causant leur interruption
3. **Severe**: rapports évités à cause de douleurs

Origine de la douleur profonde

Plusieurs hypothèses:

- Les médiateurs de l'inflammation, en particulier les prostaglandines, qui sont libérées dans la complexe réponse inflammatoire aux implants.
- L'infiltration de fibres nerveuses en cas de lésions profonds
- Les rétractions de type cicatriciel et les adhérences;
- Les saignements cycliques qui déterminent une augmentation de la tension endotissutale.

Origine de la douleur profonde

En même temps on ne peut pas ignorer – en cas de douleur pelvienne chronique – le rôle de réponse émotionnelle. A ce propos, on a signalé comme – dans les femmes avec douleur profonde due à l'endométriose – les altérations psychologiques seraient plus fréquentes, jusqu'à arriver à une franche dépression.

Rationnel du traitement médical de la douleur en endométriose

Les cellules qui composent un implant d'endométriose ont des récepteurs pour les oestrogènes, les androgènes et la progestérone. Pour cette raison les médicaments qui bloquent l'ovulation et causent une hypo-oestrogénémie, peuvent être employés pour créer une hypotrophie des implants ectopiques, la réduction de la symptomatologie douloureuse et, si possible, même une régression des lésions.

Rationnel du traitement médical de la douleur en endométriose

En particulier, les œstrogènes créent un milieu favorable et même indispensable à l'expression de l'endométriose

Rationnel du traitement médical de la douleur en endométriose

Le rôle du traitement hormonal est d'agir sur la situation endocrinologique existante, en le modifiant pour le rendre hostile à la progression de la maladie. Il ne s'agit donc pas de l'élimination totale des symptômes, mais plutôt d'atteindre un compromis acceptable en limitant les effets collatéraux.

Options thérapeutiques

- Progestatifs
- Contraceptifs oraux
- Danazol
- Gestrinone
- Analogues de la GnRH
- Inhibiteurs de l'aromatase

Les Progestatifs

Ils agissent au niveau de l'endomètre normal avec un mécanisme en partie direct et local et en partie central.

Les Progestatifs

Au niveau local

ils causent les transformations sécrétoires et, en même temps, une réduction de la concentration des récepteurs endométriales.

Ils stimulent aussi la production de la 17- β -hydroxystéroïdo-dehydrogenase et des sulphotransferases

Les Progestatifs

Au niveau central

Ils exercent une forte action anti-gonadotrope sur les neurones hypothalamique qui synthétisent et relâchent la GnRH.

Effet du Mirena sur les douleurs causées par l'endométriose du septo recto-vaginal

	Avant	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Dysmenorrhée					
Absente	0	8	10	11	11
Légère	0	3	1	0	0
Moderée	3	0	0	0	0
Sevère	8	0	0	0	0
Douleur pelvienne					
Absente	6	9	11	11	11
Légère	1	2	0	0	0
Moderée	4	0	0	0	0
Sevère	0	0	0	0	0
Dysparéunie					
Absente	1	3	3	5	5
Légère	2	5	7	6	6
Moderée	5	3	1	0	0
Sevère	3	0	0	0	0

Emploi des oestro-progestatifs

Référence	Produits	No. de cas	Amélioration (%)
Riva et al. (1961)	Norethynodrel et mestranol (2.5mg)	83	90
Kistner (1966)	Norethynodrel et mestranol (2.5mg)	110	79
Kourides & Kistner (1968)	Norgestrel (0.5mg) et ethinilestradiol (0.05mg)	19	84
Andrews & Larse (1974)	Ethynodiol diacetate (1mg) et mestranol (0.1mg)	31	-

Comparaison de l'efficacité d'un OE/P et d'un analogue de la GnRH

	E/P pilule	GnRH + E/P
Dysménorrhée (%)		
avant	46 (97.9)	55 (100)
8 mois	16 (34.0)	49 (36.4)
12 mois	14 (29.8)	22 (29.1)
Douleur non-menstruelle (%)		
avant	46 (97.9)	49 (89.1)
8 mois	18 (38.3)	22 (40.0)
12 mois	15 (31.9)	17 (30.9)
Utilisation de médicaments pour le relief de la douleur (%)		
avant	47 (100)	55 (100)
8 mois	17 (36.2)	21 (38.2)
12 mois	15 (31.9)	16 (29.1)

**Aujourd'hui la plus part des gynécologues
emploient trois médicaments pour le traitement de
la douleur profonde en endométriose:**

- Le Danazol,**
- Le Gestrinone,**
- Les analogues de la GnRH**

**L'efficacité de ces trois médicaments a été
comparée dans plusieurs études contrôlées**

Danazol

En général, le dosage optimal est considéré celui de 400 mg par jour ; ce dosage peut être augmenté si les règles ne disparaissent pas, où si la douleur persiste.

La limite pour l'emploi du Danazol est bien connue: il s'agit des effets androgènes, qui conditionnent la tolérabilité et la *compliance*.

Gestrinone

Ce stéroïde agit avec un mécanisme direct au niveau endométrial, où il cause des variations des récepteurs et, par la suite, des phénomènes d'involution.

Il possède aussi une action centrale antigonadotrope.

Analogues de la GnRH

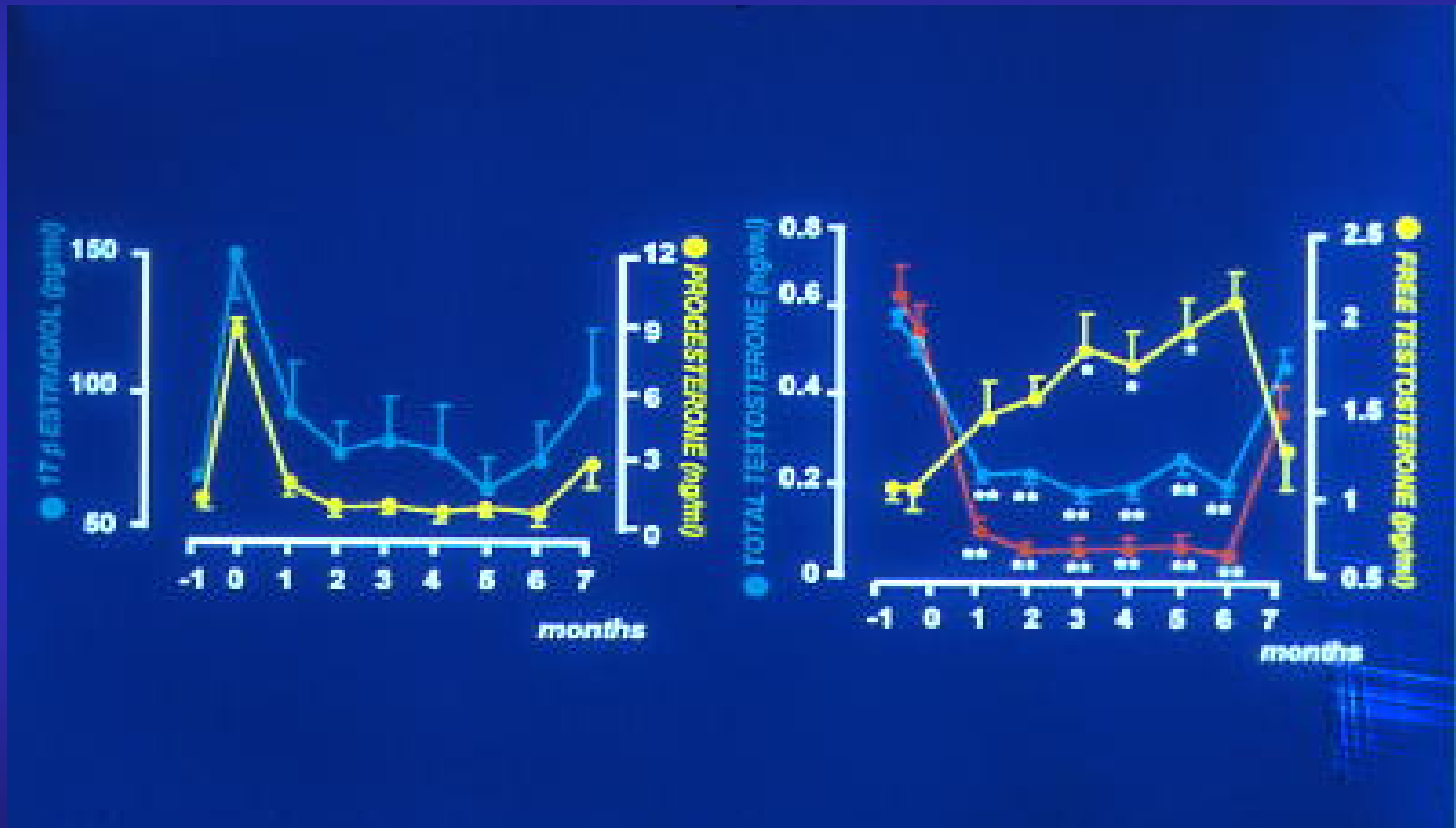
Mécanisme central (indirecte)

- inactivation et réduction des récepteurs hypophysaires
- inhibition de la synthèses ovarienne des stéroïdes

Effets au niveau endométrial

- blocage de l'activité proliférative de l'endomètre
- atrophie endométriale

Effet du Gestrinone sur la douleur pelvienne

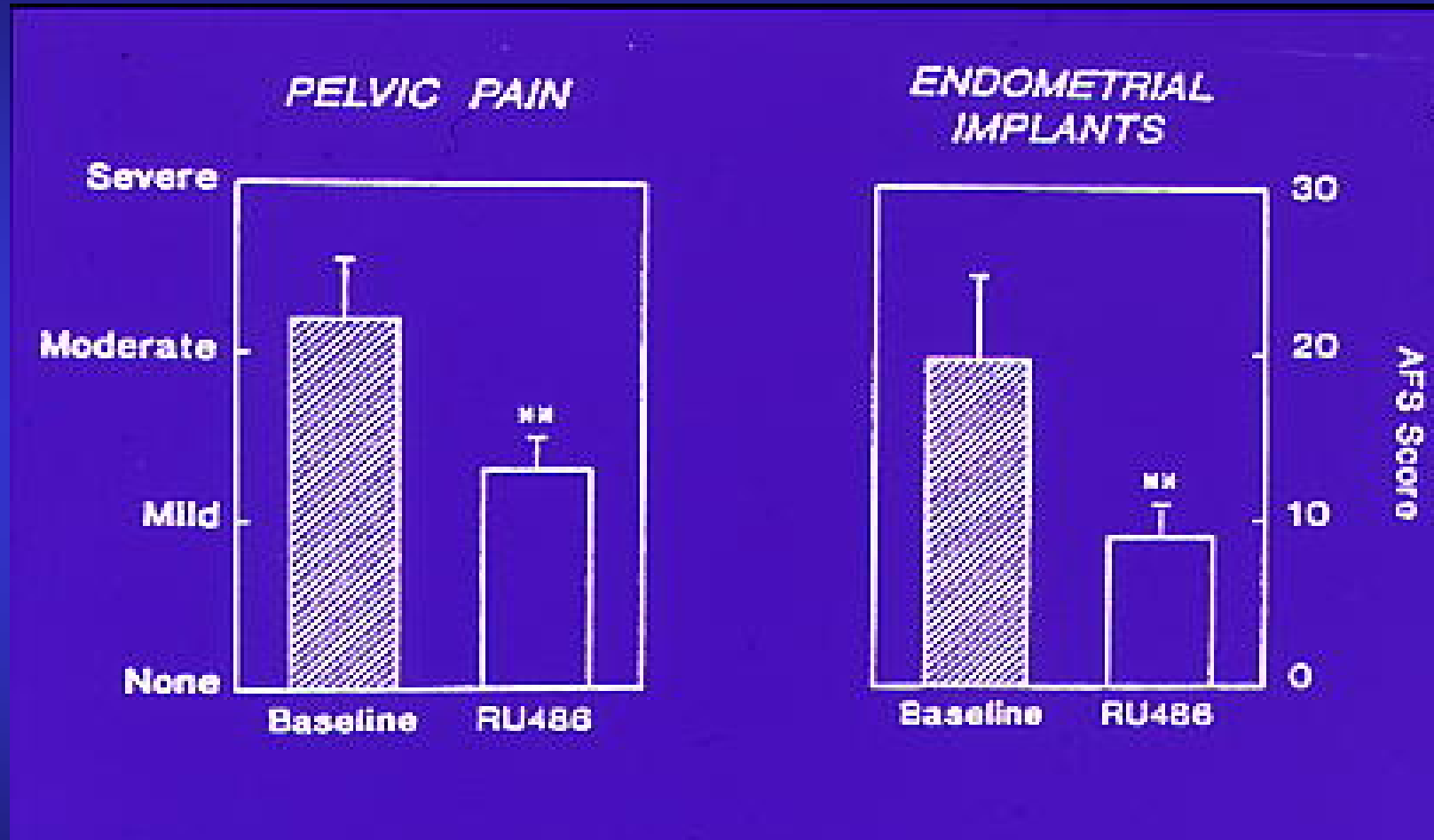


Venturini et al.1989

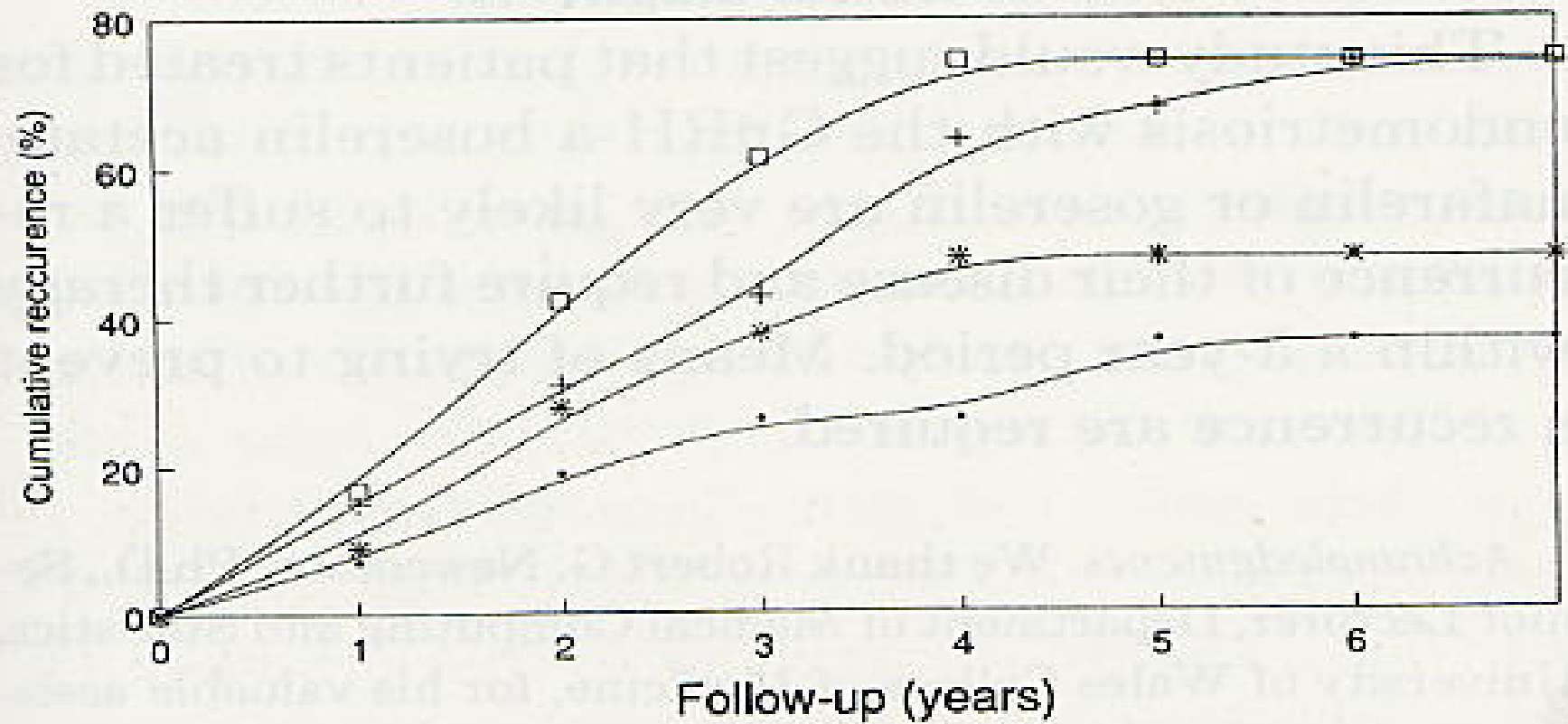


Prevalence of pain symptoms before treatment (time 0), during treatment, and in 12 months of follow-up in the two groups.
 Dysmenorrhea (●—●—●), pelvic pain (●—●—●),
 deep dyspareunia (●—●—●).

Effet de la mifepristone sur la douleur pelvienne et sur les implants ectopiques

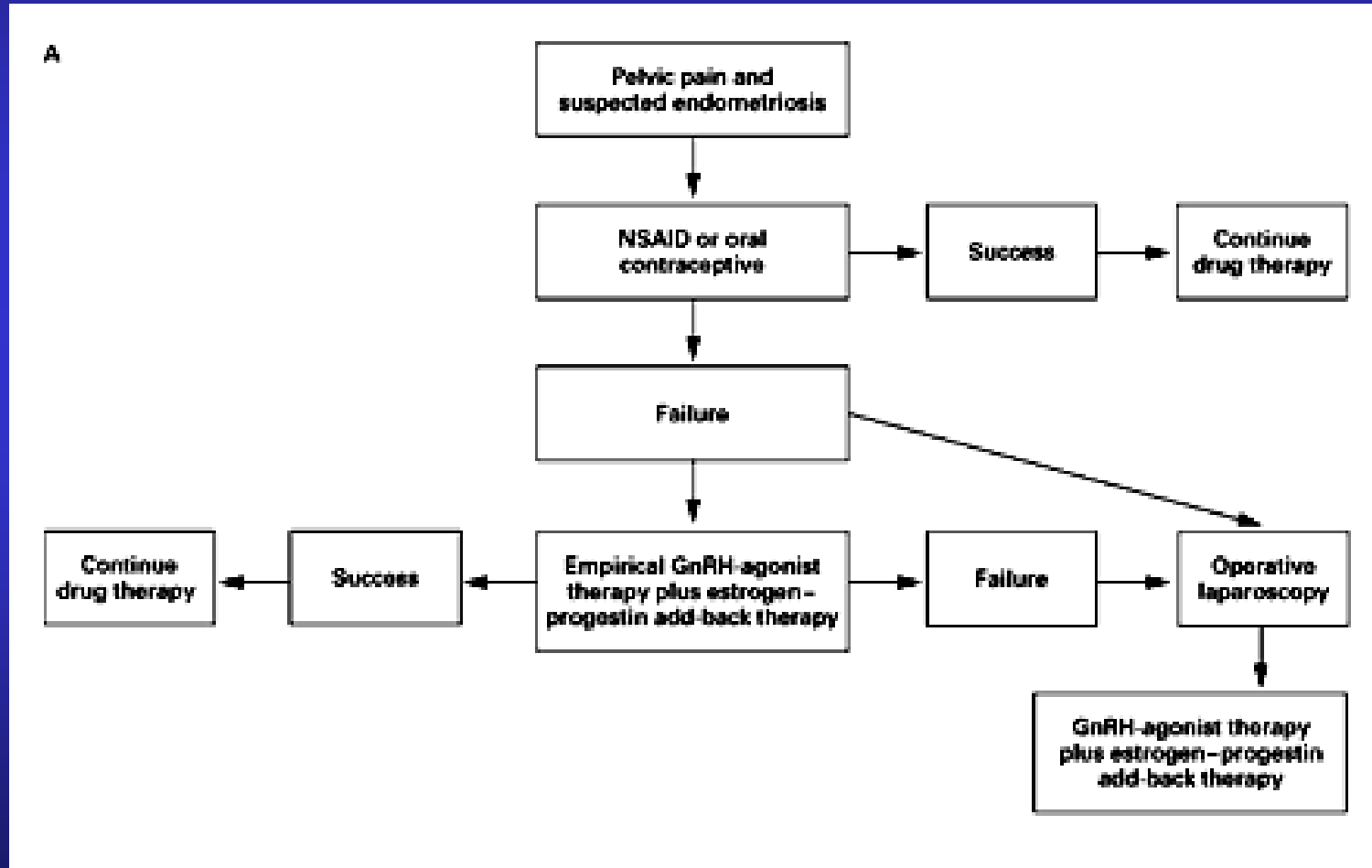


Le vrai défi thérapeutique dans la thérapie médicale de la douleur associée à l'endométriose est la reprise de la maladie et des douleurs après l'interruption du traitement



Waller et Shaw, 1993

Recommended Treatment for the Pain Associated with Endometriosis



CONCLUSIONS

L'équivalence substantielle de tous les médicaments utilisés, malgré les diversités et spécificités d'action présupposes l'existence d'un dénominateur commun qui garantie aux différentes approches thérapeutiques un effet en tout cas positif même si limité a la durée du traitement

CONCLUSIONS

Il est donc raisonnable conclure que dans le traitement médical de la douleur associée à l'endométriose, l'efficacité est fondée sur la capacité de maintenir les concentrations des œstrogènes entre limites qui déterminent l'inactivation des lésions.