

Prise en charge

de l'endométriose

Pr M. DERGUINI,
Dr S. BOUZID.

Service gynéco-Obstétrique,
EPH Kouba - Alger

Introduction :

L'endométriose se définit comme la présence de glandes et de stroma endométriaux en dehors de l'utérus. La présence de ces tissus ectopiques donne lieu à un processus inflammatoire chronique liés aux œstrogènes. Cette pathologie affecte de 5 % à 10 % des femmes en âge de procréer.

L'endométriose est une affection fréquente, complexe, multiforme, souvent asymptomatique, mais pouvant être responsable de douleurs pelviennes chroniques parfois invalidantes (dysménorrhées, dyspareunies et les douleurs à la défécation), d'infertilité ou une combinaison de ces manifestations, la présence de cette pathologie peut être soupçonnée à partir d'un interrogatoire minutieux et des résultats d'examen pelviens ou des études d'imagerie. L'exploration et la prise en charge devraient principalement se concentrer sur la résolution du ou des symptômes exhibés. Toutefois, puisque l'endométriose est un trouble chronique et récurrent, les cliniciens devraient élaborer un plan de prise en charge à long terme prenant en considération les symptômes et les objectifs en matière de fertilité et de qualité de vie de chacune des patientes.

Prise en charge de la douleur :

Le diagnostic de la douleur attribuable à l'endométriose nécessite une évaluation rigoureuse par l'intermédiaire de la prise des antécédents, de l'examen physique et de la tenue des explorations appropriées. L'endométriose devrait être envisagée tôt dans le diagnostic différentiel de la douleur pelvienne chez les jeunes femmes, pour écourter l'intervalle (souvent de 7 à 12 ans) qui sépare l'apparition des symptômes et l'établissement d'un diagnostic définitif [1,3].

La douleur attribuable à l'endométriose peut prendre l'une des formes suivantes :

- Règles douloureuses (dysménorrhée)
- Relations sexuelles douloureuses (dyspareunie)
- Miction douloureuse (dysurie)
- Défécation douloureuse (dyschésie)

• Inconfort affectant le bas du dos ou l'abdomen

• Douleur pelvienne chronique (douleur pelvienne et abdominale non cyclique d'une durée d'au moins six mois) [6].

Les douleurs pelviennes chroniques (DPC) posent un problème de définition, et rares sont les études qui utilisent la même. Certains auteurs différencient les dysménorrhées et les dyspareunies profondes des DPC, [1,3] alors que d'autres non [4,7]. Il semblerait que l'aspect cyclique de la douleur peut en améliorer la pertinence, de même que le développement de modèles diagnostics.

Certains auteurs ont établi des questionnaires de qualité de vie pour améliorer la sensibilité du diagnostic clinique de la douleur avant traitement, afin d'évaluer l'attitude et d'en apprécier les résultats.

Les antécédents gynécologiques liés à la douleur devraient être saisis de façon détaillée afin d'explorer et d'écartier d'autres causes de douleur, et ce, pour toutes les patientes qui formulent ce type de plaintes, l'âge de l'apparition des premières règles, fréquence et régularité du cycle, grossesses précédentes et utilisation d'une contraception orale ou d'une hormonothérapie). Les antécédents médicaux et chirurgicaux, ainsi que les antécédents familiaux d'endométriose ou de cancers gynécologiques

Examen :

L'examen devrait comprendre une évaluation visant à déterminer la position, la taille et la mobilité de l'utérus : un utérus fixe rétro-versé peut tendre à indiquer la présence d'une maladie grave liée aux adhérences. Un examen rectovaginal peut s'avérer nécessaire et approprié pour palper les ligaments utéro-sacrés et la cloison recto-vaginale, ce qui pourrait révéler la présence de nodules douloureux évoquant une endométriose profondément infiltrante. Les masses annexielles découvertes au moment de l'examen physique peuvent tendre à indiquer la présence d'endométrioses ovariens. L'examen pendant les règles peut améliorer les chances de détecter des nodules profondément infiltrants et rehausser la qualité de l'évaluation de la douleur [7].

Explorations

L'échographie constitue l'outil d'exploration de première intention lorsque l'on soupçonne la présence de kyste ovarien et d'autres troubles pelviens, tels que les fibromes utérins. Peu de données soutiennent l'utilisation systématique de l'analyse sanguine ou d'autres études d'imagerie dans le cadre de l'exploration primaire de ces cas. Bien que le taux sérique de l'antigène carbohydraté 125 (CA-125) puisse être élevé dans les cas d'endométriose allant de modérée à grave, sa détermination n'est pas recommandée dans le cadre de l'exploration systématique. Dans une méta-analyse la sensibilité estimée n'était que de 28 % pour une spécificité de 90 % [8]. Cependant, toute masse pelvienne non diagnostiquée devrait être évaluée, le taux de CA-125 constituant une composante de l'indice du risque de malignité.

Lorsque l'on estime que l'endométriose compte une composante profondément invasive (c.à.d une invasion intestinale ou vésicale), la tenue de tests d'appoint (tels que la colonoscopie, la cystoscopie, l'échographie rectale et l'IRM) peut s'avérer nécessaire.

La visualisation directe au moment de la laparoscopie et l'étude histologique constituent le gold standard pour ce qui est du diagnostic. La gravité de la maladie est décrite de façon optimale par l'apparence et l'emplacement des lésions endométriosiques, ainsi que par l'atteinte ou non d'organes. L'American Society for Reproductive Medicine a développé une classification en vue de permettre la stadification de l'endométriose au moment de la laparoscopie [10]. Ce type de classification compte une utilité limitée pour ce qui est de la prise en charge clinique puisque le stade de la maladie peut ne pas être en corrélation avec les symptômes de la patiente. Les techniciens de santé comprennent une classification de la maladie comme étant minimale, légère, modérée ou grave, laquelle est décrite dans le système de classification de la ASRM, ou AFSr. Il est important de comprendre que le diagnostic et la description de la maladie sont hautement subjectifs et varient d'un praticien à un autre. La laparoscopie diagnostique avant la mise en œuvre du traitement n'est pas requise chez toutes les patientes qui présentent une douleur pelvienne.

Prise en charge médicale de la douleur associée à l'endométriose

Le traitement médical n'est pas nécessairement spécifique et vise à atténuer les symptômes. Puisqu'il n'existe pas de traitement permettant la guérison, les traitements médicaux doivent être efficaces et leur utilisation doit être sûre jusqu'à l'âge de la ménopause ou jusqu'à ce qu'une grossesse s'avère souhaitable.

Une laparoscopie est-elle requise ?

Chez les femmes qui présentent une dysménorrhée grave ou des douleurs pelviennes chroniques nuisant à leur qualité de vie, la prise en charge de la douleur s'avère nécessaire, que la douleur en question soit attribuable ou non à l'endométriose. Puisque toutes les stratégies de prise en charge de l'endométriose sont des stratégies relativement générales qui visent à atténuer les pathologies inflammatoires affectant le bassin, les traitements sont applicables à la douleur pelvienne, et ce, qu'un diagnostic d'endométriose ait été établi ou non. La présence d'une endométriose peut être fortement soupçonnée dans les cas de dysménorrhée grave qui ne réagissent pas au traitement aux AINS, qui s'accompagnent d'une sensibilité pelvienne et d'une nodularité au moment de la palpation des ligaments utéro-sacrés et de la cloison recto-vaginale, ou qui s'accompagnent de la documentation échographique d'un kyste ovarien dont l'apparence rappelle un endométriome. Dans de telles situations, la tenue d'une laparoscopie diagnostique ne s'avère pas nécessaire avant la mise en œuvre d'un traitement médical. La laparoscopie ne devrait généralement être menée que lorsque le chirurgien est disposé à vaporiser ou à exciser les lésions s'il en vient à découvrir une endométriose, et ce, puisque des données de bonne qualité indiquent que la prise en charge chirurgicale permet un soulagement à long terme de la douleur chez environ 50% des patientes présentant une endométriose [11,12].

Traitement combiné œstrogènes-progestatif

L'utilisation de contraceptifs oraux qui combinent des œstrogènes et un progestatif est considérée comme étant le traitement de première intention pour ce qui est de la douleur pelvienne associée à l'endométriose. L'utilisation des contraceptifs de façon discontinue n'a pas amélioré la symptomatologie chez toutes les patientes. Certaines données laissent entendre que le recours à une administration continue (sans pause de sept jours, afin d'éviter l'hémorragie de privation) pourrait s'avérer plus bénéfique pour ce qui est du soulagement de la douleur [13,14]. Ainsi, la prévention de l'hémorragie de privation pourrait améliorer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Traitement oral faisant appel à un progestatif

Les œstrogènes stimulent la croissance endométriosique. Puisque les contraceptifs oraux contiennent autant d'œstro-

gènes qu'un progestatif, les traitements ne faisant appel qu'à un progestatif sont utilisés.

Acétate de norethisterone

L'acétate de norethisterone, à raison de 5 à 20 mg par jour, s'est avéré efficace chez la plupart des patientes pour ce qui est du soulagement de la dysménorrhée et de la douleur pelvienne chronique [15]. Ce traitement donne lieu à une métrorragie chez près de la moitié des patientes, mais semble exercer un effet positif sur le métabolisme du calcium, ce qui se traduit par un maintien de la DMO relativement bon. Des effets négatifs sur les taux sériques de cholestérol à lipoprotéines de haute densité sont également possibles. L'utilisation continue de ce traitement pour la prise en charge de l'endométriose a été approuvée par la *Food and Drug Administration américaine*.

Dienogest

Le dienogest est un progestatif qui présente une activité 19-nortestostéronienne et progestogène sélective [16]. À raison de 2 mg par jour, il s'est avéré considérablement plus efficace que le placebo pour le soulagement de la douleur pelvienne et de la dysménorrhée associées à l'endométriose, et aussi efficace que le traitement quotidien aux agonistes de la GnRH [17]. Des études précédentes ont révélé que l'efficacité du dienogest était comparable à celle de la triptoréline (agoniste de la GnRH-retard) [18]. Les données issues d'une étude randomisée qui ont été présentées dans le cadre de la réunion annuelle de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* en 2009 ont indiqué que, pendant les 24 semaines de l'étude, le dienogest, à raison de 2 mg par jour, était aussi efficace que l'acétate de leuprolide (agoniste de la GnRH), à raison de 3,75 mg par voie intramusculaire toutes les quatre semaines, [19]. La qualité de vie a connu une légère amélioration chez les femmes qui recevaient du dienogest, par comparaison avec celles qui recevaient de l'acétate de leuprolide.

Traitement au moyen d'un progestatif-retard

L'AMPR, administré par injection intramusculaire, est vastement utilisé de par le monde à des fins contraceptives et a fait l'objet d'études pour ce qui est du soulagement de la douleur associée à l'endométriose. L'AMPR-SC semble être efficace pour ce qui est du soulagement de la douleur pelvienne chez jusqu'à 75 % des patientes (avec une modification de la DMO qui n'est pas plus grave que celle observée sous l'acétate de leuprolide sans compensation) et constitue une solution de rechange très économique pour la prise en

charge de l'endométriose symptomatique. Cependant, la présence d'un délai prolongé avant la reprise de l'ovulation est possible ; ainsi, l'AMPR ne devrait pas être suggéré aux femmes qui souhaitent avoir une grossesse dans un avenir proche. De plus, la métrorragie peut être prolongée, abondante et difficile à rectifier, puisque l'effet du progestatif ne peut être rapidement réversible. Il est possible que l'utilisation à long terme de l'AMPR exerce un effet préjudiciable sur la DMO.

Système intra-utérin à libération d'un progestatif

Il a été démontré que le lévonorgestrel (un puissant progestatif dérivé de la 19-nortestostérone) exerçait des effets anti-oestrogéniques puissants sur l'endomètre. Un SIU à libération de LNG disponible libère 20 µg/j de lévonorgestrel localement dans la cavité utérine, ce qui donne lieu à une atrophie de l'endomètre et à une aménorrhée chez jusqu'à 60% des patientes sans inhiber l'ovulation [20]. Dans le cadre de récentes études portant sur le SIU-LNG, un peu plus de la moitié des patientes qui présentaient des douleurs pelviennes chroniques et une endométriose allant de légère à modérée s'estimaient satisfaites ou très satisfaites du traitement après six mois [21,22].

Danazol

Le danazol était le traitement médical contre l'endométriose qui prédominait il y a deux décennies. Il s'agit d'un androgène oral « limité » ou faible qui est en mesure d'inhiber la sécrétion de gonadotropine et de provoquer l'aménorrhée [23]. Bien qu'efficace dans de nombreux cas de douleur pelvienne associée à l'endométriose, le danazol est associé à des effets indésirables androgéniques, tels que le gain pondéral, l'acné, l'hirsutisme, l'atrophie mammaire et, rarement, le virilisme [24]. Par conséquent, bon nombre de patientes n'étaient pas en mesure de tolérer ce médicament.

Agonistes de la GnRH

En ce qui concerne les femmes qui ne réagissent pas aux CHC ni aux progestatifs ou qui connaissent une récurrence des symptômes à la suite d'une amélioration initiale, le traitement aux agonistes de la GnRH s'accompagnant d'un traitement de compensation, devrait être envisagé à titre de traitement de deuxième intention. Un agoniste de la GnRH ne devrait jamais être utilisé sans traitement de compensation à l'HT. Tout schéma posologique standard d'HT contenant 1 mg de 17-beta estradiol ou l'équivalent devrait s'avérer adéquat. L'utilisation d'un agoniste de la GnRH seul se traduit en de nombreux symptômes de carence os-

trogénique, tels que les bouffées de chaleur, l'insomnie, la sécheresse vaginale, la perte de libido et la perte de DMO (laquelle n'est pas toujours réversible [25, 26]. Add-back therapy : le schéma thérapeutique validé est une association avec du valérate d'estradiol micronisé 2 mg par jour administré par voie orale et de la promégestone 0,5 mg par jour administrée par voie orale.

Inhibiteurs de l'aromatase

L'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase aux fins de la prise en charge médicale de l'endométriose en est encore au stade expérimental et repose sur la constatation selon laquelle les lésions endométriosiques expriment l'enzyme aromatase sont en mesure de générer leurs propres œstrogènes, même en l'absence de stimulation gonadotropinique [27]. Deux études pilotes se sont penchées sur le soulagement de la douleur à la suite de six mois de traitement quotidien au moyen d'un inhibiteur de l'aromatase, conjointement avec de l'acétate de noréthindrone à forte dose [28] ou un contraceptif oral [29]. Elles ont toutes deux indiqué une résolution significative (mais non complète) de la douleur pelvienne chez les femmes présentant une endométriose qui n'avaient pas réagi au traitement de première intention.

Analgésie

En attendant que les traitements médicaux ou chirurgicaux indiqués entraînent la résolution des symptômes de l'endométriose, les praticiens devraient faire preuve de jugement clinique pour ce qui est de la prescription d'analgésiques allant des AINS aux opioïdes.

SPRM : Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone

Les *selective progesterone receptor modulators* (SPRM) sont des molécules agonistes et/ou antagonistes du récepteur de la progestérone. Ils sont responsables d'une anovulation, d'une aménorrhée et d'une baisse des prostaglandines, ce qui entraîne une amélioration des douleurs et une régression des lésions dans l'endométriose. Au niveau endométrial, un aspect particulier, *progesterone receptor modulator* - associated endometrial change (PAEC), suscite des études complémentaires pour vérifier son innocuité. Cependant, du fait de l'absence d'hypo-ostéogénie d'effet métabolique avec ces molécules, il est très probable que les SPRM prendront dans un futur proche une place primordiale dans le traitement de l'endométriose. [P. Merviel et al. / Gynécologie Obstétrique & Fertilité 41 (2013) 524–528528]

SERM : Les modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes

De la même manière, les modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes agissent en modulant l'activité des récepteurs aux œstrogènes. L'endométriose étant une pathologie œstrogéno-dépendante, leur mode d'action semble donc plus qu'intéressant.

Des molécules sont à l'essai dans l'endométriose : elles ont des effets œstrogéniques antagonistes au niveau de l'endomètre, sans contrer les effets œstrogéniques dans le tissu osseux ou dans le système nerveux central. Ces principes actifs sont déjà utilisés puisque le raloxifène traite et prévient l'ostéoporose chez la femme ménopausée, et que le tamoxifène est indiqué dans les carcinomes mammaires hormono-dépendants.

Les antagonistes de la Gn-RH

Les antagonistes de la Gn-RH agissent au même niveau que les agonistes du même peptide hypothalamique, à la seule différence qu'ils bloquent immédiatement les récepteurs de la Gn-RH, sans mécanisme de désensibilisation. Aucun effet flare-up n'est donc décrit. Par conséquent, ces médicaments ont l'avantage théorique d'agir plus rapidement et plus efficacement que les agonistes et de permettre une amélioration plus rapide des symptômes.

Les applications vaginales et intra-utérines de Danazol

Le danazol est bien mieux toléré en administration locale que per os. Des dispositifs intra-utérins ou des anneaux imprégnés de danazol semblent efficaces dans l'endométriose. [Actualités pharmaceutiques 26 • n° 538 • septembre 2014]

Prise en charge chirurgicale de l'endométriose

Selon l'âge, l'existence d'un désir de grossesse et l'étendue des lésions, le praticien a le choix entre deux types de chirurgie : conservatrice ou radicale. La chirurgie radicale représente la seule thérapeutique qui soit réellement curative. Elle ne peut, cependant, pas être envisagée dans les situations les

plus fréquentes car elle consiste en une hystérectomie et/ou une salpingo-ovariectomie, associée à une exérèse de tous les foyers endométriosiques.

La prise en charge chirurgicale de l'endométriose possède des limites dont il faut tenir compte : risques de récidives ou liés à la chirurgie et à l'anesthésie, mais aussi non-traitement des lésions microscopiques. La chirurgie de l'endométriose est souvent complexe et pas toujours efficace avec une comorbidité non négligeable, ce qui fait poser la question de l'indication du geste. D'un autre côté, l'abstention chirurgicale peut engendrer, elle-aussi, des complications. Dans cette pathologie, il faut donc apprécier individuellement les bénéfices et les risques d'une intervention chirurgicale.

Évaluation préopératoire

Une évaluation préopératoire exhaustive contribuera à la planification de l'approche chirurgicale et à la détermination de la marche à suivre pendant l'opération ; de plus, elle permettra de déterminer la nécessité d'avoir recours ou non à des interventions et à des consultations additionnelles.

L'échographie pelvienne, particulièrement transvaginale, est recommandée lorsque l'examen physique soupçonne la présence d'une masse annexielle. L'échographie transrectale, la colonoscopie, la radiographie par lavement baryté et l'IRM peuvent également s'avérer utiles pour ce qui est de détecter la présence d'une endométriose profondément infiltrante dans l'intestin et la cloison recto-vaginale chez les patientes qui présentent une dyschésie et chez celles qui connaissent une dyspareunie profonde présentant une nodularité à l'examen. Une cystoscopie devrait être menée en présence de symptômes vésicaux cycliques tels que l'hématurie. Les risques associés à la chirurgie devraient faire l'objet d'une discussion exhaustive avec la patiente ; de plus, son consentement éclairé devrait être obtenu et documenté.

Approche chirurgicale

- Lorsque l'endométriose est diagnostiquée à la coelioscopie, il est recommandé que le chirurgien opère l'endométriose, notamment péritonéale, (coagulation des lésions superficielles) traitement chirurgical reconnu comme important pour la réduction de la douleur. Selon les études WRIGHT et HEALEY, l'ablation ou la résection des implants péritonéaux en utilisant différents type d'énergie, sont efficaces sur les douleurs liées à l'endométriose.

- Prise en charge des endométrioses ovariens : il est préférable de pratiquer une kystectomie avec ablation de toute la coque kystique, plutôt qu'un drainage et une coagulation. La kystectomie réalisée de façon chirurgicale a de meilleurs résultats sur le symptôme douleur que la vaporisation laser, l'utilisation de sclérothérapie ou injection d'éthanol est discutée.

- Prise en charge de l'endométriose « profonde » et notamment de lésions recto-vaginales : la chirurgie des lésions endométriosiques pelviennes profondes et recto-vaginales est efficace sur le syndrome douloureux, mais peut être associée à des complications significatives, notamment lorsqu'une chirurgie colique ou rectale est nécessaire à type de résection discoïde, segmentaire. Ainsi que la cystectomie avec ou sans urétérolyse en cas d'atteinte urinaire.

Le pourcentage de complications per ou postopératoires a évolué avec l'expérience des chirurgiens et il est passé de 0,1-15% à (varie selon les études), entre 2,1 et 4,6 %. Ces complications peuvent notamment compromettre la fertilité spontanée. La patiente doit être informée du risque de ces complications spécifiques graves et de leurs implications possibles sur la fertilité. Il est souhaitable d'expliquer que l'amélioration des douleurs n'est pas constante après la chirurgie.

Il n'y a pas à ce jour d'arguments évidents lorsque l'acte chirurgical est pratiqué pour choisir entre résection segmentaire digestive ou méthode de « shaving » (reséquer sur la surface rectale).

Dans d'autres cas, notamment chez les patientes n'étant plus en âge de reproduction, une indication d'hystérectomie peut être envisagée, mais lorsqu'elle s'accompagne d'une conservation des ovaires, le gain escompté sur la douleur pelvienne n'est pas toujours formel.

La chirurgie des nerfs pré-sacrés est efficace, mais est un acte chirurgical délicat, qui doit être réalisé par des chirurgiens expérimentés et du matériel de bonne définition.

La prévention des adhérences après chirurgie d'endométriose n'a pas relevé un niveau de preuve suffisant en termes de prévention de la douleur, néanmoins son emploi dans les cas de chirurgie pelvienne lourde est recommandé.

Les traitements hormonaux sont-ils utilisés en pré ou postopératoire ?

Les cliniciens ne doivent pas prescrire de traitement hormonal préopératoire afin d'améliorer le résultat de la chirurgie, tant sur le plan technique que pour le gain en termes de douleur, chez les patientes présentant une endométriose. Néanmoins il est recommandé, que dans le cadre d'une prévention de récurrence d'endométrioses ovariens, l'usage de traitements hormonaux, de type contraceptif, peut être envisagé (étude de HART - 2008 et de VERCELLINI - 2010). [ESHRE *guideline : management of women with endometriosis* - G.A.J. DUNSELMAN et coll. - Human Reproduction Vol.29 n° 3 pp 400 - 412, 2014.]

Prise en charge chirurgicale de l'infertilité associée à l'endométriose :

La prise en charge de l'infertilité causée par l'endométriose consiste à procéder à la résection chirurgicale du tissu endométriosique et à une adhésiolyse afin de restaurer l'anatomie normale ou d'avoir recours à des techniques de procréation assistée.

Indications de la laparoscopie

Aucune douleur avec résultats normaux à l'examen pelvien

La décision de procéder à une laparoscopie diagnostique chez les femmes stériles ne présentant aucun autre problème apparent devrait être prise de façon personnalisée, en fonction de l'âge de la patiente et à la suite d'une discussion au sujet des avantages et des risques de la chirurgie, ainsi qu'au sujet d'autres options (telles que le déclenchement de l'ovulation et la FIV). En l'absence de signes évocateurs d'endométriose, le recours à des inséminations intra-utérines (IIU) est recommandé avant de proposer une coélicoscopie.

Douleur ou résultats anormaux à l'examen pelvien

1. En présence d'une dyspareunie profonde, d'une dysménorrhée grave, d'une dyschésie ou de douleurs pelviennes chroniques étant assez graves pour causer de la souffrance : le recours à la chirurgie est non seulement indiqué aux fins de l'amélioration de la fertilité, mais également aux fins du soulagement de la douleur.

2. Lorsque des nodules douloureux sont palpés dans les ligaments utérosacrés. Cette constatation devrait évoquer chez le praticien la possibilité d'une endométriose profondément infiltrante [29]. L'excision chirurgicale des lésions endométriotiques profondes a été associée à l'amélioration de la fertilité [30].

3. En présence d'une masse annexielle persistante. Chez près de 48 % des patientes stériles qui subissent une laparoscopie diagnostique, des signes de lésions endométriotiques de l'ovaire (des implants superficiels aux gros kystes dont le diamètre peut atteindre jusqu'à 12 cm) sont constatés [31]. Il a été démontré que l'échographie, particulièrement transvaginale, était tant sensible (de 84 % à 90 %) que spécifique (presque 100 %) pour ce qui est du diagnostic des endométrioses [32]. Les endométrioses peuvent être asymptomatiques ou peuvent causer de la douleur attribuable à leur distension ou à leur rupture. Un retrait chirurgical est souvent recommandé pour les endométrioses dont le diamètre est

supérieur à 6 cm. De surcroît, la tenue d'une exploration chirurgicale est justifiée lorsque l'on entretient des préoccupations au sujet de la présence d'une maladie maligne [33].

4. Adhésiolyse. L'adhésiolyse est menée pour restaurer l'anatomie normale autant que possible. Les ovaires sont libérés de leurs adhérences aux parois pelviennes latérales avant que l'on puisse retirer quelque kyste ovarien que ce soit ; ce processus entraîne souvent la rupture de l'endométriose et permet la kystectomie, ainsi que la prise en charge de l'endométriose superficielle, et profondément infiltrante. Après la chirurgie, les traitements médicaux postopératoires ne sont pas recommandés, en dehors du cas particulier d'orientation directe vers la fécondation in vitro (FIV).

Le recours direct à la fécondation in vitro avant coélicoscopie, alors qu'il existe des arguments en faveur d'une endométriose, ne se justifie que dans de rares cas où la FIV aurait été indiquée de toute façon (antécédents de salpingectomie, stérilité masculine).

Si la coélicoscopie découvre des lésions extensives pour lesquelles la chirurgie expose à un risque élevé de complications, le recours direct à la FIV sans geste chirurgical est recommandé.

Il est recommandé de respecter un délai de 6 à 12 mois après chirurgie exhaustive avant de proposer une nouvelle thérapie.

Prise en charge médicale de l'infertilité associée à l'endométriose

La prévalence de l'endométriose chez les femmes stériles s'étend de 25% à 50%, par comparaison avec 5% chez les femmes fertiles [34].

La fécondité mensuelle est plus faible chez les femmes présentant une endométriose que chez les femmes qui ne présentent pas cette pathologie ; de plus, la prévalence de l'endométriose est plus élevée chez les femmes infertiles que chez les femmes fertiles subissant une ligature des trompes [35]. Les données les plus convaincantes pour ce qui est de l'existence d'une association entre l'endométriose et l'infertilité proviennent d'une étude prospective portant sur l'insémination thérapeutique au moyen de gamètes issus de donneurs, dans le cadre de laquelle la fécondité mensuelle était de 0,12 chez les femmes sans endométriose et de 0,036 chez les femmes présentant une endométriose minimale [36].

Les médicaments de l'endométriose, même s'ils n'éliminent pas les lésions présentes et ne guérissent pas, à proprement parler, de l'endométriose, soulagent les plaintes des patientes. Il n'existe, en effet, à ce jour, aucun traitement curatif véritable de cette pathologie.

Par ailleurs, ce ne sont pas ces médicaments qui sont utilisés pour permettre aux patientes d'être enceintes. Tous les protocoles de procréation médicalement assistée sont donc à mettre en place dans l'endométriose : insémination intra-utérine seule ou après stimulation ovarienne contrôlée, fécondation in vitro et/ou injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde.

Conclusion

L'endométriose est une pathologie courante et parfois invalidante qui affecte les femmes en âge de procréer. Une approche multidisciplinaire mettant en jeu une combinaison de modifications du mode de vie, de médicaments et de services paramédicaux devrait être utilisée pour limiter les effets de cette pathologie sur les activités de la vie quotidienne et la fertilité.

Dans certaines circonstances, le recours à la chirurgie s'avère nécessaire pour confirmer le diagnostic et fournir un traitement cherchant à soulager la douleur ou d'améliorer la fertilité. Les femmes qui obtiennent une stratégie acceptable de prise en charge de cette pathologie peuvent connaître une amélioration de leur qualité de vie ou atteindre l'objectif de grossesse réussie.

L'évolution imprévisible de cette maladie pose le problème de PEG à long terme ; de nouvelles découvertes sur la l'épigénétique de cette maladie pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques et/ou préventives. De nouvelles recommandations seraient utiles pour unifier les prises en charges.

Références

1. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti-Pinto CL. « Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 756-9.
2. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. « Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and UK », *Hum Reprod*, vol. 11, 1996, p. 878-80.
3. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. « Diagnostic delay in women with pain and endometriosis », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 82, 2003, p. 649-53.
4. Fauconnier A, Chapron C. « Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications », *Hum Reprod Update*, vol. 11, 2005, p. 595-606.
5. Milburn A, Reiter RC, Rhomberg AT. « Multidisciplinary approach to chronic pelvic pain », *Obstet Gynecol Clin North Am*, vol. 20, 1993, p. 643-61.
6. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. « Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration », *Fertil Steril*, vol. 65, 1996, p. 280-7.
7. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegman MA, Bongers MY, van der Veen F et coll. « The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis », *Fertil Steril*, vol. 70, 1998, p. 1101-8.
8. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). « Revised American Society for Reproductive

9. Sutton CJ, Ewan SP, Whitelaw N, Haines P. « Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis », *Fertil Steril*, vol. 62, 1994, p. 696-700.
10. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. « The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up », *Hum Reprod*, vol. 18, 2003, p. 1922-7.
11. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. « Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen », *Fertil Steril*, vol. 80, 2003, p. 560-3.
12. Coffee AL, Sulai PJ, Kuehl TJ. « Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen », *Contraception*, vol. 75, 2007, p. 444-9.
13. Muneyirci-Delate O, Karacan M. « Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis », *Int J Fertil Womens Med*, vol. 43, 1998, p. 24-7.
14. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K et coll. « Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile », *Steroids*, vol. 73, 2008, p. 222-31.
15. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. « Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial », *Hum Reprod*, vol. 25, 2010, p. 633-41.
16. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konikcs P, Audebert A et coll. « Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study », *Fertil Steril*, vol. 77, 2002, p. 684-92.
17. Strowitzki T, Seitz C, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T. « Efficacy of dienogest for the treatment of endometriosis: a 24-week, randomised, open-label trial versus leuprolide acetate. Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology », 28 juin-1er juillet 2009, Amsterdam.
18. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. « Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain », *Fertil Steril*, vol. 85, 2006, p. 314-25.
19. Behamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. « Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea », *Contraception*, vol. 75, n°6 (suppl.), 2007, p. S134-9.
20. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E, Silva JC et coll. « Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis », *Hum Reprod*, vol. 20, 2005, p. 1993-8. Epub : 24 mars 2005.
21. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. « A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study », *Fertil Steril*, vol. 72, 1999, p. 505-8.
22. Dmowski WP, Scholer HF, Mahesh VB, Greenblatt RB. « Danazol a synthetic steroid derivative with interesting physiological properties », *Fertil Steril*, vol. 22, 1971, p. 9-18.
23. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. « Danazol for pelvic pain associated with endometriosis », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, 2007.
24. Mitwally MF, Godlieb L, Casper RF. « Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome », *Menopause*, vol. 9, 2002, p. 236-41.
25. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C et coll. « Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 1303-8.
26. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. « Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance », *J Mol Endocrinol*, vol. 25, n° 1, 2000, p. 35-42.
27. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. « Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study », *Fertil Steril*, vol. 81, 2004, p. 290-6.
28. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. « Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 300-4.
29. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konikcs PR. « Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance », *Fertil Steril*, vol. 53, 1990, p. 978-83.
30. Chapron C, Fritel X, Dubuisson JB. « Fertility after laparoscopic management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments », *Hum Reprod*, vol. 14, 1999, p. 329-32.
31. Rock JA, Breech LL. « Surgery for anomalies of the Müllerian ducts », dans : Rock JA, Jones HW, éd. *Te Lindé's Operative gynecology*, 9e éd., Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia, 2003.
32. Somigliana E, Vercellini P, Viganó P, Ragni G, Crosignani PG. « Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? », *Hum Reprod*, vol. 21, 2006, p. 57-64.
33. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. « Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 176, 1997, p. 572-9.
34. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. « Role of laparoscopic treatment of endometriosis inpatients with failed in vitro fertilization cycles », *Fertil Steril*, vol. 84, 2005, p. 1574-8.
35. D'Hooghe T, Debrock S, Hill JA, Mauleman C. « Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? », *Semin Reprod Med*, vol. 21, 2003, p. 243-54.
36. Jansen RP. « Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program », *Fertil Steril*, vol. 46, 1986, p. 141-3.

Humira 40 mg, solution injectable en seringue préremplie. **COMPOSITION** Une seringue unidose préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. Excipients Mannitol, Acide citrique monohydraté, Citrate de sodium, Phosphate monosodique dihydraté, Phosphate disodique dihydraté, Chlorure de sodium, Polysorbate 80, Hydroxyde de sodium, Eau pour préparations injectables. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Polyarthrite rhumatoïde** Humira en association au méthotrexate est indiqué pour : - Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. - Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadéquate. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire** Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 13 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadéquate. **Spondyloarthrite axiale - Spondyloarthrite ankylosante (SA)** Humira est indiqué pour le traitement de la spondyloarthrite ankylosante sévère et active

chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA** Humira est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. **Rhumatisme psoriasique** Humira est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles. **Psoriasis** Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvarthérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. **Hidrosadénite suppurée (HS)** Humira est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. **Maladie de Crohn** Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **Rectocolite hémorragique** Hu-

mira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. **Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et rhumatisme psoriasique** La posologie recommandée d'Humira est une dose unique de 40 mg d'Adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. En monothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines. **Psoriasis La posologie recommandée d'Humira pour débuter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Au-delà de 16 semaines, en cas de réponse insuffisante, les patients peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg toutes les semaines. En cas de réponse suffisante obtenue après l'augmentation de la fréquence d'administration, la dose peut ensuite être réduite à 40 mg toutes les 2 semaines.** **Maladie de Crohn** Le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines. Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. **Rectocolite hémorragique** Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais. **Hydrosadénite suppurée** Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les patients adultes atteints d'hydrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au Jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au Jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit. Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière. Sujets âgés : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Insuffisants rénaux et/ou hépatiques : Humira n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies. Population pédiatrique : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans. La posologie recommandée pour les patients âgés de 13 ans et plus atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, quelle que soit la surface corporelle. **MODE D'ADMINISTRATION** Humira est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice. **CONTRE-INDICATIONS** -Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. -Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes. -Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** **Infections** Les patients doivent donc être surveillés étroitement afin de dépister des infections (y compris la tuberculose) avant, pendant et après le traitement par Humira. Le traitement par Humira ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas contrôlées. Les patients chez qui apparaît une nouvelle infection en cours de traitement par Humira doivent faire l'objet d'une surveillance soignée. En cas d'apparition d'une nouvelle infection grave ou d'une septicémie, l'administration d'Humira doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. Infections graves Des infections graves, incluant des septicémies dues à des infections bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, parasitaires, virales ou à d'autres infections opportunistes ont été rapportées chez des patients traités par Humira. Des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant une issue fatale ont été rapportés. **Tuberculose** Des cas de tuberculose ont été rapportés pour des patients recevant Humira. Avant l'instauration du traitement par Humira, tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou non. En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement par Humira ne doit pas être instauré. En cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse appropriée et conforme aux recommandations locales doit être mise en oeuvre avant le début du traitement par Humira. **Autres infections opportunistes** Des infections opportunistes, incluant des infections fongiques invasives, ont été observées chez des patients traités par Humira. **Réactivation d'hépatite B** Une réactivation d'hépatite B s'est produite chez des patients qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Humira et qui étaient porteurs chroniques de ce virus. Certains cas ont eu une issue fatale. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Humira. **Événements neurologiques** Les antagonistes du TNF, dont Humira, ont été associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation des symptômes cliniques et/ou des signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central et de maladie démyélinisante périphérique y compris le syndrome de Guillain-Barré. La prudence est recommandée aux prescripteurs avant de traiter avec Humira les patients atteints d'une maladie démyélinisante du système nerveux central ou périphérique, préexistante ou de survenue récente ; l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de l'un de ces troubles. **Réactions allergiques** Des cas de réactions allergiques graves, incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportés, après administration d'Humira. **Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs** Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'un risque de développer des lymphomes, des leucémies ou d'autres maladies malignes chez les patients traités par anti-TNF ne peut être exclue. Le risque de développer des tumeurs malignes ne peut être exclu chez l'enfant et l'adolescent traités par anti-TNF. Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T ont été identifiés chez des patients traités par l'adalimumab. Des précautions

doivent être prises dans l'emploi d'un anti-TNF chez des patients souffrant de BPCO, et aussi chez des patients à risque de cancer à cause d'un tabagisme important. **Réactions hématologiques** De rares cas de pancycopénie y compris d'anémie aplasique ont été rapportés avec les anti-TNF. Des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives ont été observés avec Humira. L'arrêt du traitement par Humira devra être envisagé pour les patients chez qui des anomalies sanguines significatives seront confirmées. **Vaccinations** Les patients sous Humira peuvent recevoir plusieurs vaccins simultanément, excepté en ce qui concerne des vaccins vivants. Chez les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour. **Insuffisance cardiaque congestive** Humira doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère (NYHA classes I/II). Humira est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère. Le traitement par Humira doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. **Processus auto-immuns** Le traitement par Humira peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par Humira sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Administration simultanée de traitements de fond (DMARD) biologiques ou d'anti-TNF Des infections graves ont été observées dans des études cliniques lors de l'administration simultanée d'anakinra et d'un autre anti-TNF, l'etanercept, sans bénéfice clinique supplémentaire comparé à l'etanercept seul. En raison de la nature des effets indésirables observés avec le traitement par l'association etanercept et anakinra, des effets néfastes similaires peuvent aussi résulter de l'association d'anakinra et d'autres anti-TNF. Par conséquent l'association d'adalimumab et d'anakinra n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'adalimumab avec d'autres traitements de fond biologiques (par exemple anakinra et abatacept) ou avec d'autres anti-TNF n'est pas recommandée. **Chirurgie** L'expérience concernant la tolérance au cours d'interventions chirurgicales chez les patients traités par Humira est limitée. La longue demi-vie de l'adalimumab doit être prise en compte si une intervention chirurgicale est prévue. **Occlusion du grêle** Les données disponibles suggèrent qu'Humira n'aggrave pas ou ne provoque pas de sténoses. **Sujets âgés** Une attention particulière concernant le risque d'infection doit être apportée lors du traitement des sujets âgés. **FER-TILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** L'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. L'administration de vaccins vivants à des enfants qui ont été exposés à l'adalimumab in utero n'est pas recommandée pendant les 5 mois suivant la dernière injection de la mère durant la grossesse. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira. Il est fortement recommandé aux femmes en Age de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Humira et de la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration d'Humira. **EFFETS INDESIRABLES** Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale, des réactivations d'hépatite B et différents cancers ont été rapportés avec Humira. Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont été rapportés. Les effets indésirables sont présentés par système-organe et par fréquence (très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)). Infections et infestations : Très fréquent : infections des voies respiratoires. Fréquent : infections systémiques, infections intestinales, infections cutanées et des tissus mous, infections de l'oreille, infections buccales, infections des organes de reproduction, infections des voies urinaires, infections fongiques, infections articulaires. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées : Fréquent : cancer de la peau à l'exclusion du mélanome, tumeur bénigne. Affections hématologiques et du système lymphatique : Très fréquent : leucopénie, anémie. Fréquent : leucocytose, thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : hypersensibilité, allergies. Peu fréquent : Sarcoidose, vasculaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : augmentation du taux de lipides. Fréquent : hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation. Affections psychiatriques : Fréquent : troubles de l'humeur, anxiété, insomnie. Affections du système nerveux : Très fréquent : céphalées. Fréquent : paresthésies, migraine, compression des racines nerveuses. Affections oculaires Fréquent : troubles visuels, conjonctivite, blépharite, gonflement des yeux. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Fréquent : vertiges. Affections cardiaques : Fréquent : tachycardie. Affections vasculaires : Fréquent : hypertension, bouffées de chaleur, hématomes. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : asthme, dyspnée, toux. Affections gastro-intestinales : Très fréquent : douleurs abdominales, nausées et vomissements. Fréquent : hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, syndrome de Gougerot-Sjogren. Affections hépatobiliaires : Très fréquent : élévation des enzymes hépatiques. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : rash. Fréquent : aggravation ou apparition d'un psoriasis, urticaire, ecchymoses, dermatite, onychoclasie, hyperhidrose, alopecie, prurit. Affections musculo-squelettiques et systémiques : très fréquent : douleurs musculo-squelettiques. Fréquent : spasmes musculaires. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : insuffisance rénale, hématurie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : très fréquent : réaction au site d'injection. Fréquent : douleur thoracique, oedème, fièvre. Investigations : Fréquent : troubles de la coagulation et troubles hématologiques, positivité aux auto-anticorps, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Fréquent : mauvaise cicatrisation. Description des effets indésirables sélectionnés **Infections** Dans les essais contrôlés pivots menés chez l'adulte et l'enfant, la fréquence des infections a été de 1,51 par patient-année dans le groupe Humira et de 1,46 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. L'incidence des infections graves a été de 0,04 par patient-année dans le groupe Humira et de 0,03 par patient-année dans le groupe placebo et le groupe contrôle. Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs en joignant les périodes contrôlées de ces essais et les essais d'extension en ouvert terminés ou en cours avec une durée moyenne d'environ 3,4 ans incluant 6 008 patients et plus de 25 446 patient-années de traitement, le taux observé de cancers, autres que lymphomes et cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 8,5 pour 1 000 patient-années. Le taux observe de cancers de la peau non-mélanomes est d'environ 9,7 pour 1 000 patient-années et le taux de lymphomes observés est d'environ 1,3 pour 1 000 patient-années. En post-marketing, essentiellement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, le taux rapporté de cancers est approximativement de 2,7 pour 1 000 patient-années de traitement. Les taux rapportés pour les cancers de la peau non-mélanomes et les lymphomes sont respectivement d'environ 0,2 et 0,3 pour 1 000 patient-années. Au cours de la surveillance post-marketing, de rares cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés chez des patients traités par l'adalimumab. Auto-anticorps Deux patients sur les 3441 traités par Humira dans toutes les études dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique ont présenté des signes cliniques évoquant un syndrome pseudo-lupique d'apparition nouvelle. Événements hépatobiliaires Au cours de la surveillance post-marketing, des insuffisances hépatiques ainsi que des désordres hépatiques moins sévères, tels que des hépatites y compris des hépatites auto-immunes, ont été rapportées chez des patients recevant de l'adalimumab. Administration concomitante d'azathioprine/6-mercaptopurine. Lors d'études dans la maladie de Crohn chez l'adulte, une incidence plus élevée de tumeurs et d'infections graves a été observée avec l'association Humira et azathioprine/6-mercaptopurine comparativement à Humira utilisé seul. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Code ATC : L04AB04 **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION A** conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4UB Royaume-Uni **NUMÉRO ET DATE DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT** 09/21/058/147 du 22 Juillet 2009 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastro-entérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. **DATE DE RÉVISION DU TEXTE** ALG Oct 16 (FR MLC-1 June 16)

Penser et agir en profondeur....



NWAHUD160238

 **HUMIRA**[®]
adalimumab
destination you

abbvie

Mentions légales : voir pages 44-45