

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 249

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Chirurgie de l'endométriose profonde sans atteinte digestive :
facteurs de risque et modèle prédictif de complications sévères

Présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2016

Par

Clothilde POUPON

Née le 4 mars 1985 à Poissy (78)

Dirigée par M. Le Docteur Sofiane Bendifallah

Jury :

M. Le Professeur Émile Daraï Président

M. Le Professeur Cyrille Huchon

M. Le Docteur Geoffroy Canlorbe

Mme Le Docteur Enora Laas



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Au professeur Emile Daraï :

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et de présider cette thèse. J'ai eu l'immense chance de me former à vos côtés pendant mon internat. C'est un honneur de poursuivre ma formation à vos côtés. Que ce travail soit le témoignage de tout mon respect.

Au Docteur Sofiane Bendifallah :

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Ta rigueur et ta grande compétence ont été une aide précieuse. Que cette thèse soit le témoin de mon admiration.

Au Professeur Cyrille Huchon :

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci infiniment pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton humour.

Au Docteur Geoffroy Canlorbe :

Tu me fais l'honneur de juger ma thèse. Nos parcours se sont croisés à plusieurs reprises jusqu'à ce jour qui marque la fin de mon internat. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et tous tes précieux conseils. Je t'en suis infiniment reconnaissante.

Au Docteur Enora Laas :

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger mon travail. Merci pour ce que tu es, te rencontrer et me former à tes côtés fut une grande chance tant tes qualités sont grandes et nombreuses. Tu es un exemple pour moi.

A mes parents, François et Françoise, vous m'avez toujours soutenue et été fiers de moi, accompagnée dans les moments de joie comme dans les moments difficiles. C'est grâce à vous, à votre amour, vos valeurs et vos sacrifices que j'ai pu atteindre mes objectifs. Merci. Je vous dédie cette thèse.

A mes frères et sœurs, Anne-Cécile, Clémence et Christophe, vous avez toujours cru en moi et montré votre fierté. Merci infiniment pour votre soutien sans faille et votre patience.

A mes neveux et nièces adorés, Soren, Garance, Léandre, Baptiste, Robin et les autres à venir Chaque moment passé à leurs côtés me remplit de joie !

A ma grand-mère, aimante et toujours fière de sa petite-fille docteur !

A mes amis de toujours, Audrey, Christelle, Élise, Oriane, Nathalie et Valérienne. Pour certaines, plus de 20 ans d'amitié sans faille. Vous avez toujours été présentes pour moi, connaissez tous les moments de ma vie heureux comme malheureux. Vous m'avez toujours montré votre fierté qui m'a permis de ne jamais faiblir. Merci pour votre patience malgré les longs moments passés à me plaindre. Que notre amitié ne cesse jamais !

A mes amies de fac, Sonia, Sarah, Claire et Marie-Flore. Nous avons passé de très belles années qui ont construit des souvenirs inoubliables. A nous d'en créer de nouveaux.

A Alix, l'internat a permis de croiser nos routes. Je suis heureuse aujourd'hui de te compter parmi mes amis. Tes immenses qualités humaines, ton intelligence, ton humour (quoi une dystocie??!!) et ton soutien font de toi une personne que j'admire.

A mes cointernes, Chantal, Amina, Laurence, Geoffroy, Jennifer, Mélila, Marie, Morgane, Anne, Marie-Emmanuelle, Marine, Clémentine et Caroline. Grâce à vous, à tous nos fous rires, l'internat fait parti de mes plus belles années.

A mes anciens chefs et maintenant amis, Rafika Agueb, Olivier Oberlin et Karim Belaïfa. Merci pour votre présence, votre soutien et votre humour sans limite. Olivier et Karim, que nos dîners très « de droite » ne s'arrêtent jamais !!

A tous mes hôtes pendant ces années bretonnes ! Élise, Marie-Emmanuelle, Anne, Audrey, Alix et Rafika.

A mes maîtres d'internat :

Au Docteur Daniel Rotten

Au Docteur Jean-Michel Muray

Au Docteur Bernard Vacher

Au Docteur Pierre Panel : j'ai eu la chance de découvrir la chirurgie gynécologique à vos côtés. J'ai découvert une chirurgie d'excellence qui m'a donné envie de poursuivre dans cette voie.

Au Docteur Jean-Louis Berrod

Au Docteur Vincent Villefranque : ta rigueur et ton sens inné de la pédagogie m'ont permis de progresser et restent inscrits dans ma mémoire.

Aux Professeurs Dominique Cabrol et François Goffinet : travailler à vos côtés fut une chance immense. Grâce à vos qualités humaines et professionnelles, j'ai acquis de solides bases en obstétrique.

Au Professeur Fabrice Lecuru : merci pour votre investissement, votre patience lors de ma formation chirurgicale. Ce fut une grande chance d'apprendre à vos côtés.

Au Professeur Marcos Ballester : ta rigueur, ton exigence et ton excellence chirurgicale m'ont énormément enrichie. Je suis heureuse de travailler à nouveau à tes côtés.

Aux Professeurs Jean Levêque et Vincent Lavoué : apprendre à vos côtés fut un plaisir. Merci de m'avoir fait confiance.

Aux praticiens qui ont particulièrement marqué mon internat :

Au Docteur Michel Rami

Aux Docteurs Arnaud Le Tohic et Julien Niro : je suis heureuse que nos chemins se soient un jour croisés. Travailler avec vous fut un bonheur de tous les jours. Je vous suis à jamais reconnaissantes pour vos grandes qualités chirurgicales, votre humanité, votre humour et vos précieux conseils ! En vous remerciant, bonsoir

Au Docteur Alain Valverde

Au Docteur Frédéric Girard

Au Professeur Vassilis Tsatsaris et au Professeur Jacques Lepercq : on apprend pas à un boulanger à faire son pain, n'est-ce pas ?!

Au Docteur Louis Marcellin

Au Professeur Anne-Sophie Bats, aux Docteurs Shérazade Bensaïd et Claude Nos

Au Docteur Nathalie Douay-Hauser, merci pour ta très grande humanité, ta gentillesse et tes grandes qualités professionnelles

Au Docteur Sonia Zilberman : travailler et apprendre à tes côtés fut un plaisir. Merci pour ton humour et ta patience. Je me fais une joie de te retrouver très prochainement.

Aux Docteurs Anne Thomin et Iptissem Naoura : vous rencontrer pendant mon internat fut un réel plaisir, bien au-delà du travail.

Enfin, aux infirmières, infirmiers et secrétaires, plus particulièrement Brigitte, Sylvie, Laura, Christophe, Matthieu et Cassy. Votre soutien, votre écoute, votre patience ont été indispensables tout au long de mon parcours.

SOMMAIRE

TABLE DES ABREVIATIONS.....	4
TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE DES FIGURES.....	6
RESUME.....	7
I- INTRODUCTION	8
II- GENERALITES.....	10
1) Epidémiologie.....	10
1.1 Définition, prévalence.....	10
1.2 Localisations.....	11
1.3 Facteurs de risque de survenue d'une endométriose	12
2) Physiopathologie	14
2.1 Hypothèses historiques.....	14
2.2 Caractéristiques cellulaires.....	15
2.3 Rôle de la réponse immune.....	16
2.4 Phénomènes génétiques et épigénétiques.....	17
3) Présentation clinique - Examen clinique – Localisation anatomique	19
4) Diagnostic - Imagerie.....	20
4.1 L'échographie	21
4.2 L'IRM.....	22
4.3 Limites de l'imagerie	22
5) Prise en charge thérapeutique.....	23
5.1 Les traitement médicamenteux	23
5.2 Prise en charge chirurgicale	24
5.3 Complications du traitement chirurgical	25
6) Classifications.....	25

III- PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	28
1) Problématiques cliniques	28
2) Objectifs de la thèse	28
IV- MATERIELS ET METHODES.....	29
1) Population et recueil de données	29
1.1 Origine et période d'étude	29
1.2 Nature des données	29
1.3 Indication opératoire.....	29
2) Analyse descriptive des complications chirurgicales.....	30
3) Corrélation des complications chirurgicales selon la classification de Clavien-Dindo aux données d'imagerie pré-opératoire selon la classification UBESS et à la complexité chirurgicale selon la classification du RCOG.....	31
3.1 Classification par le score UBESS.....	31
3.2 Score RCOG.....	32
3.3 Score de complexité IRM adapté	33
4) Facteurs de risque de complications sévères post-opératoires et modèle de prédiction sous la forme d'un nomogramme.....	34
4.1 Critère de jugement.....	34
4.2 Analyse univariée, multivariée et sélection des prédicteurs	34
4.3 Pertinence statistique du modèle et validation interne	34
4.4 Nomogramme.....	36
4.5 Analyses complémentaires	36
V- RESULTATS.....	37
1) Caractéristiques de la population, des localisations anatomiques et des modalités du traitement chirurgical.....	37
1.1 Caractéristiques générales	37
1.2 Symptomatologie préopératoire.....	37

1.3 Explorations préopératoires	38
1.4 Description des modalités de prise en charge chirurgicale.....	39
1.5 Suivi post-opératoire	41
2) Analyse descriptive des complications chirurgicales à court, moyen et long terme après résection chirurgicale de lésions d'endométriuse profonde sans atteinte digestive.	41
2.1 Complications à court terme	41
2.2 Complications tardives à 1 mois.....	42
2.3 Complications par type	42
3) Corrélation des complications chirurgicales aux données de l'imagerie pré- opératoire et à la complexité chirurgicale	45
4) Facteurs de risque et développement d'un modèle prédictif de complications sévères sous la forme d'un nomogramme	47
4.1 Analyse univariée et multivariée : facteurs associés au risque de complications sévère post opératoire.....	47
4.2 Modèle prédictif de complications sévères après chirurgie pour endométriuse profonde sans atteinte digestive.....	49
VI- DISCUSSION.....	52
VII- CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE	59

TABLE DES ABREVIATIONS

rAFS : score de l'American Fertility Society révisé

AIC : Akaike Information Criterion

ASRM : American Society of Reproductive Medicine

ATCD : Antécédents

BFLUTS : Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms

BMI : Body Mass Index

COP : contraception oestro-progestative

LUS : Ligament Utéro-Sacré

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques

UBESS : Ultrasound Based Endometriosis Staging System

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Corrélation entre examen clinique et diagnostic.....	20
Tableau 2 : Classification Clavien Dindo.....	31
Tableau 3 : Score échographique UBESS et niveau de difficulté chirurgicale attendue.	32
Tableau 4 : Score de complexité laparoscopique RCOG.....	33
Tableau 5 : Score de complexité UBESS adapté aux données de l'IRM.....	33
Tableau 6 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes	38
Tableau 7 : Localisations des lésions sur l'IRM	39
Tableau 8 : Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale.....	40
Tableau 9 : Complications chirurgicales.....	44
Tableau 10 : Corrélation du score de complexité chirurgicale RCOG et du score de complexité IRM adapté.....	45
Tableau 11 : Corrélation du score de complexité chirurgicale RCOG et du score de complexité IRM adapté.....	45
Tableau 12 :Corrélation du score de complexité chirurgicale RCOG et du score de complexité IRM adapté.....	46
Tableau 13 : Corrélation de la survenue de complications sévères ou de dysurie tardive avec le score de complexité IRM.....	46
Tableau 14 : Corrélation de la survenue de complications sévères ou de dysurie tardive avec le score de complexité chirurgicale RCOG	47
Tableau 15 :Facteurs associés à la survenue de complications sévères ou de dysurie tardive; analyse univariée et multivariée	48

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les groupes de gènes associés à la pathogénèse de l'endométriose	19
Figure 2 : Classification de l'endométriose - ASRM Revised Society for Reproductive Medicine	29
Figure 3 :Nomogramme prédictif de complications post-opératoires sévères ou de dysurie tardive	51
Figure 4 : Aire sous la courbe ROC	52
Figure 5 : Courbe de calibration	53

RESUME

Introduction. La chirurgie de l'endométriose profonde est une chirurgie lourde présentant un risque de complications post-opératoires important. Ces complications après résection d'endométriose sans atteinte digestive sont mal connues. Nous proposons une analyse descriptive des complications chirurgicales après résection d'endométriose sans atteinte digestive. Deuxièmement, nous souhaitons évaluer la performance de l'IRM pour prédire la complexité chirurgicale et le risque de complications. Enfin, nous proposons de déterminer les facteurs de risque associés à la survenue de complications sévères et de dysurie tardive afin de développer un modèle prédictif cliniquement pertinent.

Matériels et méthodes. Les patientes opérées pour endométriose profonde sans atteinte digestive, entre janvier 2005 et janvier 2014 dans le service de chirurgie gynécologique de l'hôpital Tenon, ont été colligées rétrospectivement. Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication sévère définie par une complication de grade III ou IV de Clavien Dindo ou par une dysurie post-opératoire supérieure à 6 mois.

Résultats. Parmi les 264 patientes opérées, 18 (6,8%) ont eu une complication sévère. Parmi celle-ci, 11 ont eu une complication de grade III et 7 une dysurie de plus de 6 mois. Le score de complexité IRM n'est pas associé au score de complexité chirurgicale ni à la survenue de complications sévères. En analyse multivariée, quatre facteurs de risque significativement associés à la survenue de complications sévères ont été retrouvés : l'âge ($p=0,043$), le BMI ($p=0,012$), les antécédents de chirurgie pour endométriose ($p=0,031$), le score de complexité IRM ($p=0,046$). Le score de complexité chirurgical tend à la significativité ($p=0,090$).

Conclusion. La chirurgie de l'endométriose profonde est une chirurgie complexe même sans atteinte digestive. L'âge, le BMI, les antécédents de chirurgie pour endométriose, le score de complexité IRM et le score de complexité chirurgicale sont des données à prendre à compte en vue d'estimer le risque de complication sévères et de dysurie prolongées post opératoire.

Mots-clés. Endométriose, complications, dysurie, facteurs de risque, modèle prédictif

I- INTRODUCTION

L'endométriose est une pathologie gynécologique définie histologiquement par la présence de glandes endométriales et de stroma en dehors de l'utérus¹. Elle affecterait 10 à 15% des femmes en âge de procréer^{2 3}. Par ailleurs, les données épidémiologiques suggèrent une augmentation de l'incidence de l'endométriose^{4 5}. Trois entités de l'endométriose sont actuellement distinguées pour des raisons de simplicité : les formes péritonéales superficielles, les endométriomes ovariens et les endométrioses profondes.

L'endométriose profonde se définit par l'infiltration des structures anatomiques et des organes par les lésions endométriosiques caractérisées par la présence d'implants endométriaux associés à une fibrose et à une hyperplasie musculaire. Les diverses localisations de l'endométriose profonde par ordre décroissant de fréquence sont les ligaments utéro-sacrés, le rectosigmoïde, le vagin et la vessie⁶. Ces diverses formes sont en fait souvent associées et demandent une approche thérapeutique globale tenant compte des symptômes, du désir de grossesse, des effets secondaires des thérapeutiques et de l'impact sur la qualité de vie⁷. En cas d'endométriose profonde, les traitements médicaux sont relativement peu efficaces au long cours sur les symptômes et apparaissent inefficaces sur les lésions anatomiques. Ces éléments peuvent justifier dans certains cas un recours au traitement chirurgical^{8 9 10 11 12 13}.

Dans le cas très spécifique de l'endométriose profonde sans atteinte digestive, la prise en charge thérapeutique soulève un certain nombre de problématiques complexes. Les principales interrogations pratiques sont : (i) l'intérêt de l'utilisation de thérapeutiques préopératoires, (ii) la sélection des patientes éligibles à une chirurgie de résection, (iii) la définition, l'estimation et la prise en charge des complications per et postopératoires, (iv) la délivrance d'une information optimale et éclairée sur les modalités de la chirurgie, ses bénéfices et ses risques, (v) la définition d'une stratégie et d'une séquence thérapeutique chirurgicale spécifique en cas de désir de procréation et de recours aux techniques d'aide

médicale à la procréation.

L'évaluation spécifique de la morbidité chirurgicale à court, moyen et long-terme en cas d'endométriose profonde sans atteinte digestive est très peu rapportée dans la littérature au contraire des formes associant une atteinte digestive. A notre connaissance, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à la description de ces complications, à l'estimation de facteurs de risque, à leur corrélation aux données d'imageries pré-opératoires et à la complexité chirurgicale. Enfin, aucun travail dans la littérature internationale ne propose une modélisation prédictive de ces risques de complications sévères en vue d'améliorer l'information de la patiente et la surveillance post-opératoire.

Nous proposons dans le cadre de cette thèse une analyse descriptive puis une approche prédictive à la problématique des complications chirurgicales sévères après résection chirurgicale en cas de lésions d'endométriose profonde sans atteinte digestive.

II- GENERALITES

1) Epidémiologie

1.1 Définition, prévalence

L'endométriose est une pathologie chronique de la femme en âge de procréer. Les lésions d'endométriose ont été décrites pour la première fois en 1690 par l'Allemand Daniel Shroen ¹⁴. C'est en 1927 que le gynécologue américain John Sampson propose la première définition de la maladie : « presence of ectopic tissue wich possesses the histological structure and function of the uterine mucosa » ¹⁵.

Ce tissu endométrial situé en dehors de la cavité utérine et du muscle utérin comporte un épithélium glandulaire et un stroma capable de répondre aux stimuli exogène, endogène ou hormonaux.

Il s'agit d'une pathologie presque toujours bénigne mais dont l'expression est polymorphe avec des conséquences parfois très invalidantes.

Dans la majorité des cas, le diagnostic est porté dans une des circonstances suivantes: exploration de douleurs pelviennes chroniques, bilan d'infertilité, découverte d'une masse ovarienne.

Les symptômes les plus fréquents sont les dysménorrhées primaires, les dyspareunies profondes, les douleurs pelviennes chroniques et l'infertilité primaire ^{16 17}. Ces symptômes sont de gravité variable, indépendante de l'importance des lésions, pouvant conduire à une altération majeure de la qualité de vie ^{18 7}.

Compte-tenu de l'hétérogénéité des tableaux cliniques et du caractère aspécifique de ces symptômes, il existe souvent une errance médicale avec retard de diagnostic, évalué de 5 à 10 années en moyenne après l'apparition des premiers symptômes ¹⁹.

Pour les mêmes raisons, la prévalence de l'endométriose est variable selon les études et les populations étudiées ^{20 21}. Elle est estimée en moyenne entre 10 et 15% chez les femmes en

âge de procréer^{22 23}.

On distingue 3 types d'endométriose, qui peuvent coexister²⁴ :

- ***l'endométriose superficielle***, elle correspond aux lésions à la surface du péritoine sans le dépasser ou à la surface de l'ovaire .
- ***l'endométriose et l'endométriose profonde*** qui se définit par l'infiltration par du tissu endométriale ectopique de l'espace sous-péritonéal et/ou de la paroi des organes pelviens supérieure ou égale à 5mm. Cette forme représente 20% des patientes endométriosiques²⁵.
- ***l'adénomyose***, définie par la présence de tissu endométrial dans le myomètre.

1.2 Localisations

Les localisations endométriosiques prédominent dans le pelvis. Leur distribution asymétrique s'explique par l'anatomie de la cavité abdominopelvienne et le brassage péritonéal. Elles affectent plus particulièrement :

- le compartiment gauche du fait de l'interposition de la boucle sigmoïdienne
- le compartiment postérieur du fait du caractère déclive de l'endométriose.

L'endométriose pelvienne profonde concerne :

- l'espace sous péritonéal postérieur dans 90 % des cas²⁶ : le torus, les ligaments utérosacrés, le cul de sac vaginal postérieur, les uretères pelviens, les paramètres, la cloison rectovaginale et le rectosigmoïde ; les lésions postérieures s'accompagnent fréquemment d'une symphyse du cul de sac de douglas.
- l'espace sous péritonéal antérieur : le cul de sac vésico-utérin et la vessie.

Il existe des localisations d'endométriose profonde plus rares, notamment en dehors du pelvis comme les coupes diaphragmatiques ou les cicatrices de laparotomie ou d'épisiotomie.

La morphologie des lésions est très variable. Il peut exister des implants blanchâtres

ou bleutés, le kyste, les adhérences ou encore la lésion fibreuse rétractile. Des lésions plus atypiques d'aspect hétérogène ou en relief sont possibles. L'endométriose profonde est essentiellement constituée par une hyperplasie fibromusculaire, parfois associée à des foyers kystisés ou hémorragiques .

L'endométriose profonde se caractérise par sa multifocalité. Les atteintes les plus fréquentes touchent le torus et les ligaments utérosacrés dans 46 à 69%, le vagin dans 13 à 15% et l'appareil digestif dans 6 à 43%^{27 6}.

1.3 Facteurs de risque de survenue d'une endométriose

- L'âge

L'endométriose pelvienne touche préférentiellement la femme en période d'activité génitale avec un pic de prévalence entre 31 et 35 ans²⁸.

Elle est rare à l'adolescence et décroît très fortement à partir de la ménopause sans toutefois disparaître complètement, probablement d'origine iatrogène (traitement hormonale de la ménopause, tamoxifène, ...) ²⁹.

Il n'y a pas de corrélation retrouvée entre l'âge au moment du diagnostic et la sévérité de la maladie²¹.

- La ménarche

Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de la prévalence de l'endométriose chez les femmes ayant eu une ménarche tôt (avant 11 ans), ayant des cycles courts (moins de 27 jours) ou ayant un flux menstruel abondant. Ceci va dans le sens de l'hypothèse physiopathologique du reflux menstruel^{30 31}.

Par ailleurs, l'endométriose pelvienne sévère est fréquemment décrite chez les femmes présentant des anomalies congénitales obstructives du tractus génital favorisant le reflux tubaire menstruel³².

- La parité

Concernant les antécédents obstétricaux, les données épidémiologiques suggèrent que la parité est inversement proportionnelle au risque d'endométriose³³.

- La contraception oestro-progestative

Les études étudiant le lien entre l'endométriose et la contraception oestro-progestative (COP) sont contradictoires. Il existe probablement un biais dans l'analyse du rôle des COP sur l'endométriose, les COP étant souvent prescrits pour traiter les dysménorrhées. L'endométriose serait moins fréquente chez les patientes sous contraceptions orales^{34 35}. En revanche, le blocage de l'ovulation pourrait aussi augmenter le risque d'endométriose en favorisant l'implantation et la croissance des lésions par le biais de l'exposition aux hormones exogènes³⁶.

- Les facteurs endocriniens

L'exposition aux œstrogènes est un des principaux facteurs de risque de l'endométriose. A l'opposé, la progestérone aurait un effet protecteur ce qui explique que la grossesse et les progestatifs diminuent la progression de la maladie chez beaucoup de patientes. Des études ont démontré que la progestérone favoriserait l'expression de gènes de différenciation de l'endomètre alors que ces mêmes gènes seraient altérés dans l'endométriose, favorisant alors l'invasion péritonéale des cellules refluees²¹

L'influence protectrice du tabac et de l'exercice physique serait en partie liée à l'induction d'une hypo-œstrogénie mais les données restent limitées et controversées^{34 37}.

Plusieurs études ont montré l'importance de l'influence des perturbateurs endocriniens (tels que bisphénol A, phtalates, dioxines, métaux lourds) dans l'apparition et le développement de la maladie^{34 38}. En effet, leur structure proche des hormones endogènes aurait la capacité de mimer ou bloquer leur action. Leur exposition in utero causerait des dommages ovariens responsables du développement de l'endométriose à l'âge adulte.

- Les facteurs génétiques

Le risque de développer une endométriose est plus important chez les femmes ayant

un antécédent familial au premier degré (mère ou sœur atteinte d'endométriose). Simpson et al. rapportent un risque six fois plus important chez les sœurs des patientes atteintes³⁹. Il existe également une forte concordance de l'endométriose chez les jumelles homozygotes⁴⁰. Plusieurs gènes de susceptibilité à l'endométriose ont été mis en évidence comme le cytochrome P450 1A1, les enzymes Glutathion-S-Transférase M1 et Galactose-1-Phosphatase uridylyltransférase, les gènes des récepteurs aux œstrogènes ou la protéine P53⁴¹.

- Le BMI

Les patientes au morphotype longiligne ont un risque accru. Les femmes ayant un surpoids (IMC supérieur à 30) ont un risque plus faible d'endométriose. Ceci pourrait s'expliquer par la fréquente irrégularité des cycles chez les patientes obèses^{42 43}.

- Les antécédents chirurgicaux

Quelques études montrent que les antécédents de chirurgies abdomino-pelviennes favoriseraient l'apparition et le développement de lésions endométriosiques. Le nombre d'antécédents chirurgicaux serait corrélé à la sévérité des lésions. En effet, le stress, la douleur et l'inflammation liés à la chirurgie augmenteraient le signal adrénérgique et la néoangiogenèse facilitant ainsi l'implant et la prolifération des cellules endométriales^{44 45}.

2) Physiopathologie

2.1 Hypothèses historiques

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'apparition et le développement de l'endométriose. La théorie du reflux menstruel avec transplantations des cellules endométriales reste de nos jours la plus ancienne hypothèse physiopathologique communément acquise, proposée en 1927 par Sampson.

Plus tard l'hypothèse de la métaplasie de l'épithélium coelomique en tissu endométrial a été exposée. Elle décrit le phénomène de l'induction, impliquant des facteurs biochimiques et immunologiques dans l'initiation de cette métaplasie⁴⁶.

Une dernière théorie permettant d'expliquer les localisations à distance a été proposée, celle des embolies vasculaires et/ou lymphatiques, reposant sur l'envahissement des vaisseaux lymphatiques et veineux de l'utérus et des trompes par des cellules endométriales^{47 48}.

2.2 Caractéristiques cellulaires

Quelle que soit l'hypothèse retenue, les cellules endométriales participant à la formation des lésions d'endométriose possèdent plusieurs caractéristiques, semblables à celles de cellules malignes :

- *capacité de survie*, en dehors du milieu d'origine : on observe moins d'apoptose spontanée des cellules ectopiques, phénomène normalement observé en phase tardive du cycle pour éliminer les cellules sénescents⁴⁹.
- *Capacité d'adhésion* : les cellules stromales permettraient l'adhésion tandis que les cellules glandulaires seraient responsables de la prolifération par l'intermédiaire d'IL-1, IL-6, TNF α , TGF β
- *capacité d'invasion* : comme dans les tumeurs épithéliales, il a été décrit une perte de l'expression de E-Cadhérine, ainsi qu'une surexpression de certaines métallo-protéases matricielles et une diminution de l'expression d'inhibiteurs de métallo-protéases dans l'endomètre eutopique et ectopique ainsi que dans le fluide péritonéal des patientes atteintes.
- *capacité de prolifération hormonodépendante* : l'endomètre sain exprime les isoformes A et B des récepteurs à la progestérone. Pendant la phase sécrétoire, la 17-hydroxysteroiddehydrogenase de type 2 (17-HSD-2), induite par la fixation de la progestérone à ses récepteurs A et B, convertit l'oestradiol E2 en oestrone E1 et entraîne une apoptose des cellules endométriales. En cas d'endométriose, il existe un taux faible de récepteurs à la progestérone, donc un taux faible de 17-HSD-2. Par conséquent, il existe une accumulation d'oestradiol E2 favorisant la prolifération de tissu endométrial⁵⁰. De plus, il existe dans le tissu ectopique une aromatasé créant E1,

convertit en E2 par la 17-HSD de type 1, favorisant donc encore une fois l'accumulation d'E2⁵¹. Il a été montré une accumulation de l'aromatase P450 chez 70% des patientes atteintes, alors qu'elle est absente dans l'endomètre eutopique. Le taux de P450 est régulé par la présence locale de macrophages, d'IL-6 et TNF ainsi que par le liquide péritonéal.

- Par ailleurs, les cellules ectopiques semblent avoir la capacité de sécréter oestrogène et autres facteurs de croissance exerçant des effets autocrines et paracrines⁵²
- *capacité de néo-angiogenèse* : il existe au sein des lésions d'endométriose de très nombreux capillaires proéminents et richement ramifiés. Outre la nécessité de métalloprotéases permettant la destruction de la matrice extra-cellulaire, il a été retrouvé au sein des lésions, des facteurs de croissances et des cytokines permettant le chimotactisme et la prolifération des cellules endothéliales. De fortes concentrations de VEGF ont été retrouvées dans les lésions, et plus particulièrement dans les lésions hémorragiques, les endométriomes et le fluide péritonéal⁵³. Le VEGF est produit non seulement par les cellules endométriales ectopiques mais aussi par les macrophages et les neutrophiles du péritoine. L'expression du gène de VEGF est induit par les oestrogènes, en forte concentration dans les lésions, ainsi que par le stress oxydatif.

2.3 Rôle de la réponse immune

Si l'hypothèse du reflux endométrial est communément acceptée, pourquoi, alors que ce phénomène est commun chez toutes les femmes, seulement 8 à 10% des femmes développent une endométriose ?

Deux hypothèses ont été proposées :

- il existe des anomalies intrinsèques aux cellules endométriales eutopiques entraînant une résistance aux cellules immunitaires péritonéales.
- la maladie est une conséquence d'une altération des fonctions des macrophages et cellules natural killer (NK) qui deviennent incapables d'éliminer les implants

endométriosiques⁵⁴.

L'environnement péritonéal ainsi que la surcharge martiale lié au reflux et le stress oxydatif induit pourraient induire des altérations de l'endomètre ectopique chez les patientes prédisposées génétiquement, facilitant l'implantation et l'invasion. De plus, l'excès de reflux péritonéal entraînerait un environnement proinflammatoire favorable aux modifications phénotypiques des cellules endométriales et à la métaplasie de l'épithélium cœlomique.

Il existerait une dysrégulation et une immunotolérance permettant la progression de la maladie, notamment via IL-6, IL-8 et les cellules NK, retrouvés à des taux élevés dans le sérum de patientes infertiles atteinte d'endométriose.

En cas d'endométriose, il existe une surexpression de COX2, lui-même suractivé par l'accumulation d'oestradiol et de cytokines pro-inflammatoires. L'activité de COX2 stimule la prolifération cellulaire, l'angiogenèse ainsi que l'inhibition de l'apoptose.

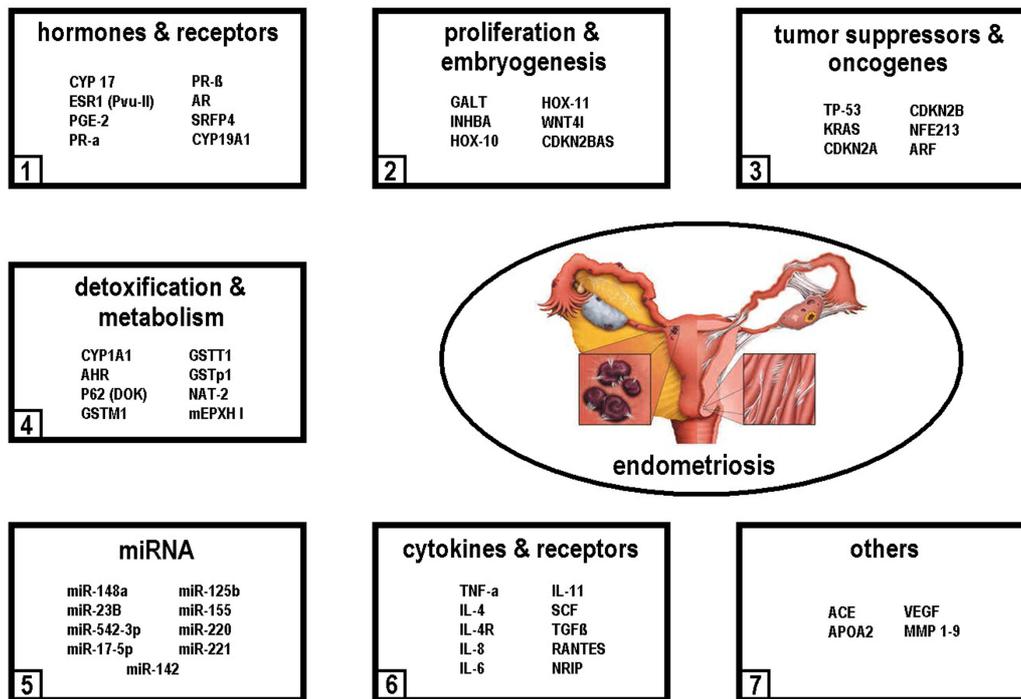
2.4 Phénomènes génétiques et épigénétiques

Toutes les anomalies précédemment décrites sont en fait régulées par la combinaison de phénomènes génétiques et épigénétiques. Ceux-ci font l'objet de plusieurs d'études depuis quelques années. On peut distinguer 3 phases spatio-temporelles distinctes : la susceptibilité génétique initiale héritée des parents, les modifications épigénétiques et enfin les modifications cellulaires liées à l'environnement hormonal, pro-inflamatoire et le stress oxydatif. Ces phénomènes permettent d'une part la transformation des cellules endométriales en cellules endométriosiques et d'autre part l'implantation et la prolifération de ces cellules au sein des lésions.

– Gènes candidats

De nombreux gènes sont impliqués dans la régulation hormonale, les modifications immunologiques et les transformations des cellules endométriosiques. Sept groupes de gènes ont été définis, résumés dans la Figure 1. Après avoir recherché les mutations de

ces différents gènes, il a été montré que ces mutations existent aussi dans le tissu endométrial eutopique ⁵⁵.



V.S. Baranov et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 185 (2015) 59–65

Figure 1 : Les groupes de gènes associés à la pathogénèse de l'endométriose

– Phénomènes épigénétiques

Ces mutations transmises ne sont pas obligatoirement exprimées et ne suffisent pas à elles-seules à initier le développement des lésions endométriosiques. Pour être exprimés, ces gènes mutés nécessitent des phénomènes épigénétiques et environnementaux . Les mécanismes épigénétiques regroupent des phénomènes tels que la méthylation de l'ADN et l'action des micro-ARN ou ADN ^{55 45}.

En ce qui concerne la méthylation de l'ADN, il existe une hypo ou hyper méthylation de l'ADN des promoteurs de gènes des différents groupes précédemment décrits. Il a été retrouvé une différence significative de méthylation pour 403 gènes, correspondant essentiellement à des facteurs de transcription. Un des résultats les plus importants, est l'hypométhylation du promoteur du gène de COX2, entraînant sa surexpression et donc la production accrue de prostaglandine, élément clé de l'inflammation présente

dans l'endométriose. Par ailleurs, il existe des phénomènes de méthylation sur au moins dix gènes liés à l'empreinte parental liés au développement de l'endomètre, à la décidualisation et à la placentation, tels que des facteurs de croissance (IGF2, FGRL1), de transduction du signal (DVL1) ou de détoxification (CYP1B1)⁵⁶.

3) Présentation clinique - Examen clinique – Localisation anatomique

L'examen clinique, difficile, est indispensable dans le diagnostic de l'endométriose bien qu'il apparaisse dépendant de l'expérience du médecin ou du chirurgien. Il doit débiter par un examen sous spéculum, à la recherche de lésions bleutées au niveau de l'aire rétro-cervicale ou des parois vaginales. Ce type de lésion est retrouvé dans 5 à 17 % des cas selon les séries. Le toucher vaginal recherche un utérus rétroversé, une masse annexielle, une douleur à la mobilisation utérine, une induration douloureuse des ligaments utéro-sacrés et/ou du torus uterinum et évalue la taille des lésions.

Le toucher rectal vient systématiquement compléter le toucher vaginal, il permet en effet la palpation de nodules de la cloison recto-vaginale ou de nodules infiltrants la paroi rectale, ainsi que la possible extension aux paramètres dans les atteintes majeures.

Plusieurs études ont évalué la corrélation entre l'examen clinique et le diagnostic d'endométriose profonde en fonction des différentes localisations (Tableau 1). Ainsi on retrouvait une sensibilité de 56 % chez Ripps et al⁵⁷, 73,5% chez Bazot et al²⁶ et 83% chez Chapron et al⁵⁸ pour les lésions des ligaments utéro-sacrés. Pour les atteintes vaginales, les sensibilités étaient respectivement de 37%, 50% et 100%. Concernant le diagnostic des atteintes digestives à l'examen clinique Bazot et al²⁶ trouvaient une sensibilité de 46% alors que pour Chapron et al, elle était de 98%. Ces résultats très hétérogènes ne sont que le reflet de l'expérience et du recrutement des équipes qui ont publié ces résultats.

Tableau 1 : Corrélation entre examen clinique et diagnostic

Références	Localisation	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)
Ripps 1992 (21)	Nodule pelvien	79	32	65
	LUS	57	76	58
	Cul de sac	37	97	87
	Annexe	41	76	58
Konincks 1996 (22)	Induration pelvienne / nodule pendant les règles	36	92	88
	E. profonde	79	76	
	Endométriose	77	70	
		78	77	
	Cul de sac	92		
Eskenazi 2001 (23)	Induration pelvienne /nodule us/cul de sac / masse annexielle fixée/utérus fixé/ nodule vaginal	76	74	67
Matorras 1996 (24)	Utérus fixé	3	99	56
	Nodule LUS	6	100	100
	Douleur LUS	8	98	64
Chapron 2002 (19)	Induration pelvienne douloureuse/nodule	90		
	E. vésicale	73		
	LUS	83		
	E. vaginale	100		
	E. intestinale	94		
Cheewadhanaraks 2004 (25)	Induration douloureuse pelvienne	58	64	86
	Nodule	52	88	94
	Induration douloureuse pelvienne ou nodule	38,5	92	95
	Induration douloureuse pelvienne et nodule	71,4	60	87

4) Diagnostic - Imagerie

Les limites de l'examen clinique imposent la réalisation d'examens complémentaires pour obtenir une cartographie pré-opératoire la plus précise possible des lésions d'endométriose. Les différents examens d'imagerie doivent être réalisés par des opérateurs référents en endométriose.

L'échographie pelvienne par voie endovaginale permet une bonne cartographie des lésions et est souvent suffisante pour affirmer ou exclure le diagnostic de kyste

endométriosique, ainsi que pour explorer l'espace vésico-utérin et l'aire rétrocervicale. L'échographie est l'examen minimum à réaliser avant toute intervention.

L'IRM permet de réaliser une cartographie précise des lésions profondes et doit respecter un cahier des charges précis pour être performant. Elle n'est pas recommandée à titre systématique.

L'écho-endoscopie rectale est intéressante en cas de doute clinique d'infiltration digestive d'un nodule recto-vaginale.

Enfn, l'exploration des voies urinaires par uro-IRM et scintigraphie rénale est intéressante afin d'évaluer la fonction rénale en cas de volumineuse lésion postérieure et/ou de dilatation des voies urinaires.

4.1 L'échographie

L'échographie pelvienne, sus-pubienne et endovaginale, constitue l'examen de première intention. Lorsqu'elle est réalisée par un opérateur entraîné, elle permet un premier bilan lésionnel précis au niveau pelvien. D'autant plus que cet examen a l'avantage d'être peu invasif et peu onéreux. Les critères échographiques d'endométriose varient en fonction de la localisation des lésions: elle se présente soit sous la forme d'un épaissement linéaire hypoéchogène anormal, ou d'une image de nodule ou de masse aux contours réguliers ou irréguliers.

Bazot et al ²⁷ rapportent que la sensibilité et la spécificité de l'échographie endovaginale pour le diagnostic d'endométriose profonde sont respectivement de 78,5% et 95,2%. Ces chiffres varient en fonction des différentes localisations. Ainsi cette technique est la plus sensible et spécifique pour le diagnostic d'endométriose et pour l'évaluation préopératoire de l'endométriose vésicale, avec une sensibilité de 90,4% et une spécificité de 91,5% pour le diagnostic d'endométriose, et de 71,4%, et de 100% pour la mise en évidence de lésion vésicale ^{59 60}. Son intérêt dans le dépistage des atteintes digestives et des ligaments utéro sacrés est démontré, mais elle comporte des limites, notamment pour les atteintes

vaginales et de la cloison rectovaginale ²⁶.

Ainsi la sensibilité de l'échographie pour le diagnostic d'une endométriose de la cloison rectovaginale est de 28,6%, de 70,6% pour le diagnostic d'atteinte des ligaments utéro-sacrés et de 29,4% pour l'endométriose vaginale ⁶⁰.

4.2 L'IRM

L'IRM, malgré son coût élevé, est devenue un examen essentiel pour un bilan complet des lésions d'endométriose profonde. Elle permet d'effectuer une cartographie exhaustive des lésions endométriosiques profondes postérieures et antérieures. Ces lésions profondes présentent un iso- ou hyposignal en séquences pondérées T1 et surtout T2 en rapport avec la présence de l'hyperplasie fibromusculaire^{46 8}. De petits spots hyperintenses en T1 traduisant des implants hémorragiques et des spots hyperintenses en pondération T2 traduisant des implants kystisés peuvent être visualisés au sein des lésions.

Sa sensibilité pour la détection des lésions d'endométrioses est variable en fonction de la localisation de l'endométriose. Elle est de 69,2 à 90% ^{61 62 63} pour les lésions du torus, de 50% pour les atteintes vaginales, de 80 % ⁶⁴ pour le diagnostic de nodule de la cloison rectovaginale et de 88 % pour les atteintes du dôme vésical. L'endométriome a un hypersignal T1 retrouvé dans 90% des cas, signe devenant pathognomonique lorsque persistant sur les séquences pondérées T1 avec suppression de la graisse (diagnostic différentiel avec le kyste dermoïde). Un argument supplémentaire est l'hyposignal T2 (« shading »).

4.3 Limites de l'imagerie

Bien que les principales modalités en imagerie présentent une pertinence diagnostique, la principale limite à l'utilisation de ces outils est le manque de corrélation anatomoclinique. En effet il existe en per-opératoire une discordance avec les lésions décrites en imagerie. Par ailleurs elles ne permettent pas de définir le niveau de complexité chirurgicale.

5) Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est faite au cas par cas et est conditionnée par l'âge de la patiente, la symptomatologie, le type d'atteinte, l'association à une infertilité et le souhait de la patiente.

La problématique de la prise en charge de l'endométriose profonde réside dans un équilibre entre l'amélioration de la qualité de vie, l'optimisation des chances de conception et la réduction des effets délétères des traitements ou des complications de la chirurgie.

5.1 Les traitements médicamenteux

L'objectif du traitement médicamenteux est de bloquer le système gonadotrope et d'éviter l'extension de la maladie. Pour cela, il faut obtenir une diminution la plus complète possible du reflux menstruel et donc obtenir une aménorrhée. Plusieurs types de molécules peuvent être utilisées.

- *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* : ils peuvent être utilisés à visée antalgique. Ils ont démontré leur efficacité dans le traitement des dysménorrhées⁶⁵. L'AFSSAPS recommande l'usage des AINS en association à un traitement antigonadotrope pour traiter les douleurs endométriosiques.
- *La prise d'une contraception oestroprogestative* : Elle n'a pas d'AMM dans l'endométriose. Cependant, dans une étude versus placebo⁶⁶, elle améliore les dysménorrhées (sans différences significatives entre les différents types de dosage ou combinaison d'oestroprogestatifs).
- *Les macroprogestatifs*: ils restent la classe médicamenteuse la plus utilisée dans l'endométriose aux Etats Unis et présentent un rôle double : un effet hormonal (anti-œstrogénique et anti gonadotrope) et un effet anti-inflammatoire. Ils sont responsables d'effets secondaires liés à l'hypo-œstrogénie. Une perte osseuse réversible est observée lors d'une prise prolongée (plus de 5ans)⁶⁷.

- *Les microprogestatifs* (hors AMM) : Une étude sur l'implant sous-cutané au désogestrel (Implanon*) montre un bénéfice à 1 an dans 80% des cas avec une aménorrhée dans 42% des cas et des spotting dans 28% des cas ⁶⁸.
- *Le dispositif intra-utérin avec libération quotidienne de levonorgestrel* (Mirena*) : Il a montré un bénéfice sur les dysménorrhées, les douleurs chroniques⁶⁹ et la récurrence post opératoire dans le traitement chirurgical conservateur ⁷⁰.
- *Les agonistes de la GnRH* : Ils inhibent la sécrétion hypophysaire de FSH et LH. Ils sont efficaces sur les douleurs de façon relativement prolongée jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement ⁷¹. Les agonistes de la GnRH ont l'AMM pour une durée maximale de 6 mois en raison de la perte osseuse qu'ils induisent. Cette perte osseuse est prévenue à partir du 2-3^e mois de traitement par une hormonothérapie de substitution oestroprogestative appelée « add back therapy ». Elle améliore de surcroît la qualité de vie des patientes (diminution des bouffées de chaleurs, préservation de la libido, diminution des sécheresses des muqueuses...), sans réduire l'efficacité du traitement ^{72 73}. Ils sont généralement utilisés en pré-opératoire pour limiter l'extension des lésions, facilitant ainsi l'intervention chirurgicale⁷². Une prise postopératoire pendant 3 à 6 mois permet de réduire le taux de récurrence des douleurs de 12 et 24 mois. Ils réduisent l'allongement de l'intervalle post-opératoire sans symptômes ⁷⁴.

5.2 Prise en charge chirurgicale

La faisabilité de la chirurgie cœlioscopique pour le traitement de l'endométriose profonde a été démontrée par plusieurs travaux qu'il s'agisse de l'endométriose rectovaginale, des ligaments utérosacrés, ou vésico-urétérale. La voie cœlioscopique, quand celle-ci est possible est à préférer du fait de la diminution des coûts, des douleurs post-opératoires, et d'une récupération plus rapide.

L'objectif est de réaliser une exérèse complète des lésions en un temps, puisque l'efficacité du traitement chirurgical dépend de la radicalité de la résection ⁷⁵. C'est la

localisation des lésions d'endométriose profondes qui dicte la technique opératoire. La prise en compte du caractère multifocal des lésions d'endométriose profonde impose en cas de multifocalité d'associer plusieurs gestes chirurgicaux.

5.3 Complications du traitement chirurgical

Une revue exhaustive de la littérature ne nous a pas permis de rapporter de résultats spécifiques aux complications post-opératoires dans une population présentant une endométriose profonde sans atteinte digestive. Nous décrivons dès lors dans ce chapitre les complications post-opératoires issues des travaux qui se sont intéressés à l'endométriose profonde avec atteinte digestive. Les principales complications rapportées sont digestives et urologiques.

Les complications digestives regroupent les fistules digestives anastomotiques, les fistules recto-vaginales, les lâchages anastomotiques, les abcès pelviens périanastomotiques. Les auteurs rapportent un taux de complications qui varie de 3 à 13%^{76 77 78 79}.

Les complications urologiques se distinguent en 2 catégories :

- Les lésions d'organes telles que les plaies vésicales et les fistules urétérales. Leur incidence est de 0,5 à 4%⁸⁰.
- Les troubles de la vidange vésicale secondaire aux lésions des fibres du plexus sacré. Ces troubles peuvent aller de la rétention urinaire transitoire à la dysurie chronique jusqu'à l'atonie vésicale prolongée avec nécessité d'auto-sondages quotidiens. Leur incidence varie de 0,8 à 30% selon les auteurs et sont corrélés à l'étendue de la maladie et des résections^{81 82 83}.

6) Classifications

Ces classifications permettent de définir des groupes homogènes de femmes. Elles permettent de servir d'orienter les indications thérapeutiques, et d'optimiser la comparaisons des résultats.

Le score ASRM (American Society of Reproductive Medicine) est la classification la plus utilisée actuellement. Elle distingue quatre stades selon le score : stade I de 1 à 5 points, stade II de 6 à 15 points, stade III de 16 à 40 points, stade IV au delà de 40 (Figure 2). Elle n'est pas proportionnelle à l'intensité ou la fréquence de la douleur . Le but de cette classification est de corrélérer le stade aux taux de conception spontané.

Cependant, il existe plusieurs critiques :

- une mauvaise reproductibilité avec une forte variabilité inter-observateur ;
- une prise en compte très limitée des lésions profondes et de l'atteinte des organes de voisinage (vagin, rectum, sigmoïde), malgré l'importance de celle-ci dans la stratégie thérapeutique ;
- L'absence de reflet du caractère évolutif et inflammatoire des lésions ;
- L'absence de valeur pronostique sur la difficulté opératoire, la douleur, les complications post-opératoires et le risque de récurrence.



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patients' name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - > 40
 Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial		Complete
		4		40
Ovary	ADHESIONS	< 1/2 Enclosure	1/2-3/4 Enclosure	> 3/4 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely closed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blots, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Denote appearance of of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blots, clear vesicles]

Additional endometriosis: _____ Associated pathology: _____



Figure 2 : Classification de l'endométriose - ASRM Revised Society for Reproductive Medicine

III- PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

1) Problématiques cliniques

Comme nous l'avons précédemment définie, la prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde sans atteinte digestive soulève de multiples problématiques liées : (i) aux indications opératoires, (ii) à la sélection des bonnes candidates à la chirurgie, (iii) à la définition et l'estimation des risques de complications per et postopératoires, (iv) à l'information de ces risques théoriques sur la base d'une évaluation personnalisée.

Cette pathologie complexe bien qu'étant une pathologie bénigne, impacte sévèrement la qualité de vie des patientes imposant aux praticiens une prise en charge individualisée selon un plan personnalisé et d'une stratégie spécifique.

2) Objectifs de la thèse

En cas de résection chirurgicale pour des lésions d'endométrioses profondes sans atteinte digestive, nous proposons dans le cadre de ce travail de thèse de :

- de réaliser une analyse descriptive des complications chirurgicales à court, moyen et long terme,
- de réaliser une corrélation de ces complications aux données d'imageries pré-opératoire à partir de la classification UBESS (Ultrasound Based Endometriosis Staging System),
- de réaliser une corrélation de ces complications aux données de complexité chirurgicales selon la classification du RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists),
- de déterminer les principaux facteurs de risque de complications sévères,
- de développer un modèle spécifique de complication sévère post-opératoire sous la forme d'un nomogramme.

IV- MATERIELS ET METHODES

1) Population et recueil de données

1.1 Origine et période d'étude

Dans le cadre de ce travail de thèse nous proposons une analyse descriptive puis prédictive d'une base de données issue d'un recueil rétrospectif réalisé entre décembre 2005 et décembre 2014. Nous nous sommes intéressés spécifiquement aux patientes prises en charge chirurgicalement pour une endométriose profonde symptomatique sans atteinte digestive dans le service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction de l'Hôpital Tenon.

1.2 Nature des données

Les données ont été extraites à partir des dossiers médicaux après analyse des observations cliniques, des comptes rendus chirurgicaux, anatomopathologique, d'imagerie (échographie pelvienne transvaginale, IRM abdomino-pelvienne) et des différents examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan pré-opératoire (échoendoscopie rectale, dosage de l'AMH).

Les données de complications per-opératoires et post-opératoires précoces (30 jours) sont issues du dossier médical (observation chirurgicale et anesthésique). Un complément de recueil a été réalisé au cours de la même période sur la base d'un questionnaire standardisé adressé par mail via Google Doc.

L'accord de chaque patiente était un prérequis à l'utilisation des données individuelles de cette étude (Annexe 1).

1.3 Indication opératoire

L'indication opératoire était portée sur l'intensité des douleurs, résistantes aux

différents traitement médicamenteux, ou sur le désir de grossesse avec infertilité imputable à l'endométriose. Le diagnostic était confirmé par l'examen anatomopathologique des pièces opératoires sur la base de la définition suivante : présence de glandes ou d'épithélium endométriaux sur les pièces opératoires. La seule présence de fibrose était insuffisante au diagnostic.

2) Analyse descriptive des complications chirurgicales

L'analyse a pour objectif la description des complications chirurgicales per et post-opératoires selon la classification de Clavien-Dindo⁸⁴. Secondairement, nous avons considéré les complications de grade 1 et 2 puis 3 et 4 comme respectivement mineures et sévères.

Un complément de recueil a permis la mise en évidence de complications spécifiques de la chirurgie de l'endométriose profonde que sont les dysuries post-opératoires dont la classification de Clavien-Dindo ne tient pas compte. Pour ce travail de thèse, nous avons définis les dysurie nécessitant des auto-sondages à 6 mois après la chirurgie comme des complications sévères de la chirurgie. Toute résolution antérieure à ce délai classait la dysurie comme mineure. Ce choix arbitraire reposait sur une logique clinique d'altération de la qualité de vie. Aucun cas de grade 5 n'a été observé durant le recueil.

Tableau 2 : Classification Clavien Dindo

<p style="text-align: center;">Grade 1</p> <p>Toute déviation des suites opératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale endoscopique ou radiologique.</p> <p>Les médicaments tels que anti-émétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous cutané au lit du malade</p>
<p style="text-align: center;">Grade 2</p> <p>Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale</p>
<p style="text-align: center;">Grade 3</p> <p>Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique, ou radiologique sous anesthésie autre que générale</p> <p>Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique, ou radiologique sous anesthésie générale</p>
<p style="text-align: center;">Grade 4</p> <p>Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs</p> <p>Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)</p> <p>Dysfonction multi organique</p>
<p style="text-align: center;">Grade 5</p> <p>Décès du patient</p>

3) Corrélation des complications chirurgicales selon la classification de Clavien-Dindo aux données d'imagerie pré-opératoire selon la classification UBESS et à la complexité chirurgicale selon la classification du RCOG

Nous proposons une corrélation des complications chirurgicales selon la classification de Clavien-Dindo aux données d'imageries pré-opératoires selon la classification UBESS puis à la complexité chirurgicale évaluée par la classification du RCOG. L'objectif de cette analyse est d'évaluer le taux de discordance (sous/sur-estimation) de ces classifications.

3.1 Classification par le score UBESS

Les données d'imagerie pré opératoire de chaque patiente étaient classées selon le score Ultrasound Based Endometriosis Staging System (UBESS) (Tableau 3) proposé par l'équipe de Uche et al.⁸⁵ en janvier 2016. Ce score spécifique de l'endométriose profonde permet la description échographique des sites lésionnels. L'UBESS a été développé pour prédire la complexité chirurgicale par laparoscopie (Tableau 4) selon la correspondance

suivante :

Tableau 3 : Score échographique UBESS et niveau de difficulté chirurgicale attendue

STADE UBESS	BILAN LESIONNEL EN ECHOGRAPHIE ENDOVAGINALE	NIVEAU DE COMPLEXITE CHIRURGICALE
Stade I	Ovaires normaux mobiles, pas d'atteinte digestive, pas de comblement du Douglas, épaissement péritonéal localisé	Niveau 1 (laparoscopie blanche ou lésions peu étendues)
Stade II	Endométriose +/- ovaires fixés +/- pas d'atteinte digestive + pas de comblement du Douglas	Level 2 (atteinte modérée)
Stade III	Atteinte digestive, +/- endométriose immobile, +/- comblement du Douglas	Level 3 (atteinte sévère)

3.2 Score RCOG

La complexité chirurgicale était définie par la classification du RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) selon le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Score de complexité laparoscopique RCOG

Niveau 1	Stérilisation tubaire par cœlioscopie, Aspiration d'un kyste simple, biopsie ovarienne, adhésiolyse mineure, salpingectomie partielle pour grossesse extra-utérine, salpingostomie linéaire pour grossesse extra-utérine, chirurgie par cœlioscopie pour endometrioses de stade rAFS I ou II
Niveau 2	Résection des ligaments utérosacrés par cœlioscopie, adhésiolyse pour adhérences modérées ou sévères ou adhérences digestives, drilling ovarien pour SOPK, néosalpingostomie pour hydrosalpinx, salpingectomie, chirurgie pour endométriome ou kystectomie simple par cœlioscopie, hystérectomie vaginale cœlio-assistée, chirurgie cœlioscopique pour endometriose de stade rAFS III et IV, appendicectomie
Niveau 3	Curage pelvien, dissection extensive de la paroi pelvienne, neurectomie pré-sacrée, dissection d'un comblement du cul-de-sac de Douglas, chirurgie digestive, suspension urétrale pour incontinence, cure de hernie, urétérolyse

rAFS : score de l'American Fertility Society révisé, SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

3.3 Score de complexité IRM adapté

Dans le cadre de notre travail, nous avons arbitrairement en l'absence de données échographiques adapté le score UBESS aux données d'imagerie de l'IRM selon le score (Tableau 5).

Tableau 5 : Score de complexité UBESS adapté aux données de l'IRM

Niveau de complexité	Localisation des lésions
Niveau 1	Atteinte péritonéale superficielle sans atteinte ovarienne, digestive, urologique ou paramétriale
Niveau 2	Présence d'endométriomes +/- atteinte des ligaments utérosacrés +/- atteinte du torus
Niveau 3	Atteinte digestive, vésicale, urétrale et/ou paramétriale, nodule de la cloison recto-vaginale

4) Facteurs de risque de complications sévères post-opératoires et modèle de prédiction sous la forme d'un nomogramme

4.1 Critère de jugement

Le critère de jugement était la survenue d'une complication post-opératoire sévère selon le critère composite suivant : combinaison des complications de grade III-IV de la classification de Clavien-Dindo et des dysuries post-opératoires à 6 mois.

4.2 Analyse univariée, multivariée et sélection des prédicteurs

Pour déterminer les variables explicatives (cliniques, paracliniques et chirurgicales) associées au risque de complications sévères post-opératoires, nous avons procédé à une analyse univariée puis multivariée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

Pour garantir la pertinence du modèle tant d'un point de vue statistique que clinique, nous avons attaché une attention particulière à la réduction du nombre des variables explicatives afin de réduire le risque de sur-apprentissage.

Les variables potentiellement explicatives ont été évaluées une à une. Les variables testées qui avaient une valeur de p inférieur à 0.20 ont été retenues pour une analyse multivariée. Une sélection pas à pas selon la technique « constructive » consistait à trouver le sous-ensemble combiné de variables prédictives qui permettait de tenir compte du principe de parcimonie à l'aide du critère d'information d'Akaike (AIC). Nous avons choisi le modèle qui présentait à la fois une pertinence statistique selon les critères de discrimination et de calibration. L'utilité clinique a été considéré dans le choix du modèle définitif⁸⁶.

4.3 Pertinence statistique du modèle et validation interne

La validation statistique de la pertinence du modèle reposait sur l'étude des critères de discrimination, de calibration et d'utilité clinique.

- La discrimination

Ce critère est illustré par une courbe ROC qui permet d'évaluer la capacité du modèle à correctement distinguer les patientes présentant ou non une complication sévère. Cette estimation est quantifiée par l'aire comprise sous la courbe ROC (AUC). L'AUC varie entre 0 et 1 : 1 indiquant une concordance parfaite, 0,5 indiquant une concordance équivalente au hasard et 0 une parfaite discordance. La discrimination d'un test est jugée bonne pour une AUC supérieure à 0,7. Une courbe ROC a été proposée pour ce modèle.

- La calibration

La calibration d'un modèle a pour but de comparer les probabilités prédites en fonction des fréquences réellement observées. Elle est étudiée par une représentation graphique, la courbe de calibration. La courbe de calibration a pour fonction : $y = bx + a$ où a et b (en fait les b_i de chaque variable du modèle) définie par deux paramètres estimés par le modèle de régression : α (ordonnée à l'origine) et β (pente). L'ordonnée à l'origine a est l'intersection entre la droite ainsi définie et l'axe des abscisses, c'est-à-dire la valeur de y quand $x = 0$. Un modèle est correctement calibré lorsque les probabilités prédites sont statistiquement non significatives par rapport aux fréquences observées. La droite idéale est alors $y = x$, c'est-à-dire $b = 1$ et $a = 0$ (axe des x = probabilités prédites et axe des y = fréquences observées). Tester la calibration d'un modèle revient à comparer la droite idéale, $y = x$ et la courbe de calibration $y = bx + a$, c'est-à-dire tester le likelihood ratio de la double hypothèse nulle : $a = 0$ et $b = 1$. Ce test est un χ^2 à 2 degrés de liberté. Un modèle est correctement calibré lorsque les deux droites sont non statistiquement différentes ($p > 0,05$).

- Validation interne

Cette validation doit être réservée exclusivement aux situations où la validation externe ne peut être réalisée. Dans le cadre de notre travail nous n'avons pas de base de validation externe qui reste la méthode de référence pour évaluer la reproductibilité d'un

modèle⁸⁷. Nous avons opté pour une validation interne basée sur une technique de rééchantillonnage par bootstrapping. Ce dernier est une méthode basée sur une succession de rééchantillonnages obtenus par des simulations. Ce procédé permet de simuler un grand nombre d'échantillons différents et ainsi d'estimer de façon moins biaisée la pertinence prédictive du modèle étudié. Nous avons réalisé une validation par bootstrapping (200 répétitions).

4.4 Nomogramme

Pour une applicabilité clinique et une facilité d'utilisation, nous avons proposé une représentation graphique du modèle mathématique développé sous la forme d'un nomogramme

4.5 Analyses complémentaires

Les caractéristiques des patientes et des complications étaient analysées selon le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour des variables qualitatives et le test de Student ou analyse de variance pour les variables continues. Les données étaient traitées avec le logiciel Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) et analysées avec le logiciel R 2.15. (<http://lib.stat.cmu.edu/R/CRAN/>).

V- RESULTATS

1) Caractéristiques de la population, des localisations anatomiques et des modalités du traitement chirurgical

1.1 Caractéristiques générales

L'âge moyen des patientes était de 32 ans (19-53 ans). L'indice de masse corporelle moyen était de 22,5 kg/m² (14,1-35,8). La majorité des patientes était nulligeste (61%). Près d'un tiers (31%) des patientes présentaient un antécédent de chirurgie pour endométriose : 57 patientes (22%) avaient eu une seule intervention, 24 (9%) avaient déjà eu au moins deux interventions chirurgicales. Parmi les patientes ayant déjà été opérées pour endométriose, 23 (28%) avaient bénéficié d'une résection de lésion d'endométriose profonde. Le nombre moyen d'intervention par patiente était de 1,6.

1.2 Symptomatologie préopératoire

La majorité des patientes (83%) présentait une dysménorrhée sévère associée dans 67 % des cas à une dyspareunie profonde et dans 44% des cas à des douleurs pelviennes chroniques. Concernant les symptômes extra-gynécologiques, 43 % présentait des symptômes digestifs (dyschésie et/ou douleurs à la défécation) sans atteinte digestive et 16 % des symptômes urinaires (dysurie et/douleurs mictionnelles).

L'ensemble des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et des sites anatomiques concernés par l'endométriose profonde sont décrites dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-pathologiques des patientes

Caractéristiques (N=264)	% (N)
Age (ans) moyenne (extrêmes)	32 ± (19-53)
BMI (Kg/m2) moyenne (extrêmes)	22,5 ± (14,1-35,8)
Tabac	27 (70)
Gestité	0,80 (0-7)
- 0	61 (161)
-1	16 (41)
- ≥ 2	23 (62)
Parité	0,49 (0-5)
- 0	73 (194)
- 1	11 (29)
- ≥ 2	16 (41)
Antécédent de chirurgie pour endométriose	
- oui	31 (81)
- non	69 (183)
-1	22 (57)
- ≥ 2	9 (24)
Symptômes préopératoires	
- Gynécologiques	
dysménorrhée	83 (219)
dyspareunie	67 (176)
douleurs pelviennes chroniques	44 (115)
- Digestifs	43 (113)
dyschésie	20 (52)
douleur à la défécation	39 (103)
- Urinaires	16 (42)
dysurie	9 (25)
douleur mictionnelle	11 (29)
Lésion clinique	
- Vagin	19 (47)
- Ligaments utérosacrés	80 (202)
- Torus	67 (169)
- Paramètres	7 (18)
- Rectum	13 (33)

1.3 Explorations préopératoires

Deux-cent vingt patientes (83,3%) ont bénéficié d'une IRM abdomino-pelvienne préopératoire avec un compte-rendu et des images disponibles au moment de l'étude. Le tableau 7 récapitule les localisations des lésions visualisées par l'IRM.

Tableau 7 : Localisations des lésions sur l'IRM

Localisations anatomiques sur l'IRM (N=264)		% (N)
Adénomyose		19 (50)
Vagin		16 (41)
Torus		70 (186)
Ligaments utérosacrés		77 (204)
- droit		68 (179)
- gauche		62 (163)
Rectum		6 (15)
Autre lésion digestive		1 (2)
Vessie		5 (13)
Paramètres		7 (19)
- droit		2 (5)
- gauche		5 (14)
Urétérohydronéphrose		4 (9)
- droit		1 (2)
- gauche		3 (7)
Endométrïomes		40 (105)
- droit		25 (66)
- gauche		28 (73)
Données manquantes		17 (44)

1.4 Description des modalités de prise en charge chirurgicale

Cent quatre-vingt quatre patientes (70%) ont été opérées pour une symptomatologie douloureuse exclusive, 3 % pour une infertilité, 26 % pour des douleurs et une infertilité.

La quasi totalité des patientes (98%) ont été opérées par voie cœlioscopique première. Une seule laparoconversion a été observé pour un syndrome adhérentiel majeur. La durée opératoire moyenne était de 120,8 minutes (40-320 minutes). Aucune transfusion per-opératoire n'a été nécessaire. L'ensemble des résections est récapitulé dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale

Caractéristiques chirurgicales (N=264)		% (N)
Indication opératoire		
	- Douleur	70 (184)
	- Infertilité	3 (7)
	- Mixte	26 (70)
	- NC	1 (3)
Voie d'abord		
	- laparotomie	2 (6)
	- cœlioscopie	98 (258)
	- laparoconversion	0 (1)
Durée opératoire (min)		121 (40-320)
Gestes gynécologiques		
	- Kystectomie	27 (70)
	droite	15 (39)
	gauche	16 (43)
	- Salpingectomie	12 (32)
	- Annexectomie	6 (17)
	- Hystérectomie	16 (42)
	- Résection du torus	77 (204)
	- Résection des ligaments utérosacrés	91 (239)
	droit seul	12 (33)
	gauche seul	12 (32)
	bilatérale	66 (174)
	- Colpectomie partielle	19 (51)
Gestes urologiques		
	- Cystectomie partielle	6 (15)
	- Urétérolyse	73 (192)
	droite seule	11 (28)
	gauche seule	20 (52)
	bilatérale	42 (112)
	- Urétérolyse extensive avec paramétrectomie	18 (48)
	droite seule	4,5 (12)
	gauche seule	9 (24)
	bilatérale	4,5 (12)
	- Réimplantation urétérale sur vessie prostatique	2 (4)
	droite	0,5 (1)
	gauche	1,5 (3)
Gestes digestifs		
	- shaving rectal	27 (71)
	- appendicectomie	2 (6)
	- autre résection digestive	0 (0)
Transfusion per-opératoires		0 (0)

1.5 Suivi post-opératoire

La durée moyenne d'hospitalisation était de 3,7 jours (1-19) et la durée moyenne de sondage vésicale de 2,3 jours (0-35).

2) Analyse descriptive des complications chirurgicales à court, moyen et long terme après résection chirurgicale de lésions d'endométriose profonde sans atteinte digestive.

Soixante-six patientes (25%) ont présenté une ou plusieurs complications post-opératoires précoces (< 1 mois) et/ou tardives (> 1 mois).

Dix-huit patientes (7%) ont présenté une complication de grade III ou IV ou une dysurie supérieure à 6 mois nécessitant des autosondages. L'ensemble des complications est récapitulé dans le tableau 9.

2.1 Complications à court terme

- Per-opératoires

Neuf complications ont été rencontrées pendant l'intervention : 3 plaies digestives suturées, 2 ouvertures vaginales accidentelles, un saignement hémorragique (900cc), une plaie vésicale et une plaie urétérale suturées, un hématome de paroi.

- Post-opératoires précoces

Cinquante-six patientes (21%) ont présenté une ou plusieurs complications post-opératoires précoces. Parmi ces patientes, 45 (17%) ont eu des complications de grade I ou II selon la classification de Clavien-Dindo, et 11 (4%) des complications de grade IIIa ou IIIb. Aucune complication de grade IV et V n'est survenue.

2.2 Complications tardives à 1 mois

Seize patientes ont présenté des complications post-opératoires, plus d'un mois après la chirurgie. Parmi celles-ci, 13 patientes avaient une dysurie nécessitant des autosondages. La durée moyenne des autosondages était de 6,5 mois (2-16). Sept patientes (3%) avaient recours aux autosondages plus de 6 mois après la chirurgie et une seule patiente s'autosondait encore 1 an après l'intervention. Trois autres complications ont été notées : 2 granulomes douloureux du fond vaginal et 1 éventration post-opératoire.

2.3 Complications par type

- Infectieuses

Nous avons recensé 35 complications infectieuses, dont 12 infections urinaires basses et 12 pyélonéphrites. Ces infections ont été efficacement traitées par une antibiothérapie adaptée. Cinq abcès profonds ont également été diagnostiqués, dont un a nécessité un drainage chirurgical et un une ponction évacuatrice sous scanner.

- Digestives

Deux patientes ont présenté une fistule digestive, traitée chirurgicalement par dérivation digestive, et 2 patientes ont eu une fistule recto-vaginale dont une seulement a nécessité une reprise chirurgicale avec iléostomie de dérivation.

- Gynécologiques

Quatre désunions vaginales sont survenues dont 3 ont nécessité une reprise chirurgicale pour saignement important.

- Urologiques

Une dilatation des cavités pyélo-calicielles, une fistule urétérale et une fuite vésicale ont été notées. Chacune de ces complications ont été traitées respectivement par une néphrostomie puis réimplantation urétérale à distance, une montée de sonde JJ et une sonde

vésicale à demeure prolongée. Par ailleurs, 27 patientes ont eu une dysurie temporaire inférieure ou égale à 1 mois, dont 11 pendant 1 mois. La durée moyenne de cette dysurie était de 0,6 mois (0,1-1).

Tableau 9 : Complications chirurgicales

Complications (N=264)	% (N)
Complications per-pératoires	3 (9)
Complications post-opératoires	
- Oui	25 (66)
- Non	80 (210)
Complications post-opératoires précoces	21 (56)
- Grade Clavien-Dindo	
0	79 (208)
I-II	17 (45)
III-IV	4 (11)
Reprise chirurgicale	3 (9)
Complications infectieuses	13 (35)
- Fièvre inexplicée	2 (6)
- Infection urinaire basse	5 (12)
- Pyélonéphrite	5 (12)
- Abscès profonds	1 (5)
Complications thrombo-emboliques	0 (1)
Complications urologiques	1 (3)
- Urétérohydronéphrose	0 (1)
- Fistules urétérales	0 (1)
- Fuite vésicale	0 (1)
- Sonde JJ post-opératoire	0 (1)
- Néphrostomie	0 (1)
- Réimplantation urétérale	0 (1)
Complications digestives	2 (4)
- Fistule digestive	1 (2)
- Fistule recto-vaginale	1 (2)
Complications gynécologiques	2 (4)
- Désunion vaginale	2 (4)
Complications pariétales	1 (2)
- hématome de paroi	0 (1)
- abcès de paroi	0 (1)
Autres*	2 (4)
Complications post-opératoires tardives	6 (16)
- dysurie avec autosondages > 1 mois	5 (13)
- durée moyenne d'autosondage	2 (6,5)
- autres**	1 (3)
Dysurie nécessitant des autosondages	15 (40)
- autosondages ≤ 1 mois	10 (27)
- autosondages entre 1 et 6 mois	5 (13)
- autosondages ≥ 6 mois	3 (7)
* : 1 chute d'escarre hémorragique, 2 crises convulsives, 1 déficit moteur transitoire du membre inférieur ** : 2 granulomes vaginaux, 1 éventration en fosse iliaque droite	

3) Corrélation des complications chirurgicales aux données de l'imagerie pré-opératoire et à la complexité chirurgicale

Selon le score de complexité IRM précédemment décrit et le score de complexité chirurgicale du RCOG, nous avons pu classer les patientes en 3 groupes pour chaque score puis nous avons corrélé les résultats obtenus (Tableaux 10, 11 et 12).

Nous ne retrouvons pas de corrélation satisfaisante entre ces 2 scores. En effet, quand il existe un score de complexité chirurgicale de niveau 3, l'IRM sous-estime cette complexité dans 75 % des cas. A l'inverse, quand il existe une complexité chirurgicale de niveau 1 ou 2, il existe une sur-estimation de 13,8 %.

Tableau 10 : Corrélation du score de complexité chirurgicale RCOG et du score de complexité IRM adapté

Niveau de complexité IRM	% (N)
Niveau 1	48 (126)
Niveau 2	31 (81)
Niveau 3	22 (57)

Tableau 11 : Corrélation du score de complexité chirurgicale RCOG et du score de complexité IRM adapté

Niveau de complexité chirurgicale RCOG	% (N)
Niveau 1	9 (24)
Niveau 2	24 (63)
Niveau 3	67 (177)

Tableau 12 :Corrélation du score de complexité chirurgicale RCOG et du score de complexité IRM adapté

		Score RCOG % (N)		
		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Score de complexité IRM	Niveau 1	4 (11)	16 (41)	28 (74)
	Niveau 2	3 (8)	6 (15)	22 (58)
	Niveau 3	2 (5)	3 (7)	17 (45)

Nous avons cherché à savoir si chacun de ces scores était corrélé à la survenue de complications de grade III ou IV ou de dysurie supérieure à 6 mois.

Le score de complexité IRM n'est pas discriminant, en effet, 50 % des patientes ayant présenté une complication importante était classé en score 1 ou 2 de complexité IRM (Tableau 13).

Concernant le score de complexité chirurgicale, 83 % des complications sont survenues avec un score de complexité chirurgicale à 3 (Tableau 14).

Tableau 13 : Corrélation de la survenue de complications sévères ou de dysurie tardive avec le score de complexité IRM

		Complications % (N)	
		Non	Oui
Score de complexité IRM	Niveau 1	46 (122)	2 (4)
	Niveau 2	29 (76)	2 (5)
	Niveau 3	18 (48)	3 (9)

Tableau 14 : Corrélation de la survenue de complications sévères ou de dysurie tardive avec le score de complexité chirurgicale RCOG

		Complications % (N)	
		Non	Oui
Score RCOG	Niveau 1	9 (24)	0 (0)
	Niveau 2	23 (60)	1 (3)
	Niveau 3	61 (162)	6 (15)

4) Facteurs de risque et développement d'un modèle prédictif de complications sévères sous la forme d'un nomogramme

Le taux de complications sévères et de dysurie à 6 mois est de 7%.

4.1 Analyse univariée et multivariée : facteurs associés au risque de complications sévère post opératoire

- Analyse univariée (Tableau 15)

Les variables significativement corrélées à la survenue de ces complications sont : l'âge ($p=0,043$), le BMI ($p=0,012$), la gestité ($p=0,011$), la parité ($p=0,022$), l'existence d'antécédents chirurgicaux pour endométriose ($p=0,006$), un score de complexité IRM à 3 ($p=0,005$)

- Analyse multivariée

Pour cette analyse, nous avons sélectionné à la fois regroupé les variables statistiquement significatives avec un seuil à $p<0,20$ en analyse univariée et dont la pertinence clinique pour la caractérisation des complications sévères était rapportée (Tableau 15).

Les variables conservées dans le modèle définitif sont rapportées dans le tableau 15.

Tableau 15 :Facteurs associés à la survenue de complications sévères ou de dysurie tardive; analyse univariée et multivariée

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Âge			1,08 (1,00-1,17)	0,043
BMI			0,70 (0,65-0,98)	0,012
Tabac				
- Non (ref)	1			
- Oui	2,34 (0,81-6,75)	0,115		
Gestité				
	1			
	1,48 (1,094-2,01)	0,011		
Parite				
	1			
	1,58 (1,07-2,33)	0,022		
Voie d'abord				
- Coelioscopie (Ref)	1			
- Laparotomie	0 (0,inf)	0,993		
ATCD chirurgicaux				
- Non (Ref)	1		1	
- Oui	3,95 (1,47-10,60)	0,006	3,42 (1,12-10,49)	0,031
Score de complexité IRM				
- 1 (Ref)	1			
- 2	2,01 (0,52-7,71)	0,310	2,37 (0,51-10,94)	
- 3	5,72 (1,68-19,45)	0,005	5,65 (1,33-24,03)	0,046
Score de complexité chirurgicale				
- 1 (Ref)	1		1	
- 2	2,52 (0,83-7,67)	0,104	2,71 (0,69-10,59)	0,090
- 3				

4.2 Modèle prédictif de complications sévères après chirurgie pour endométriose
profonde sans atteinte digestive

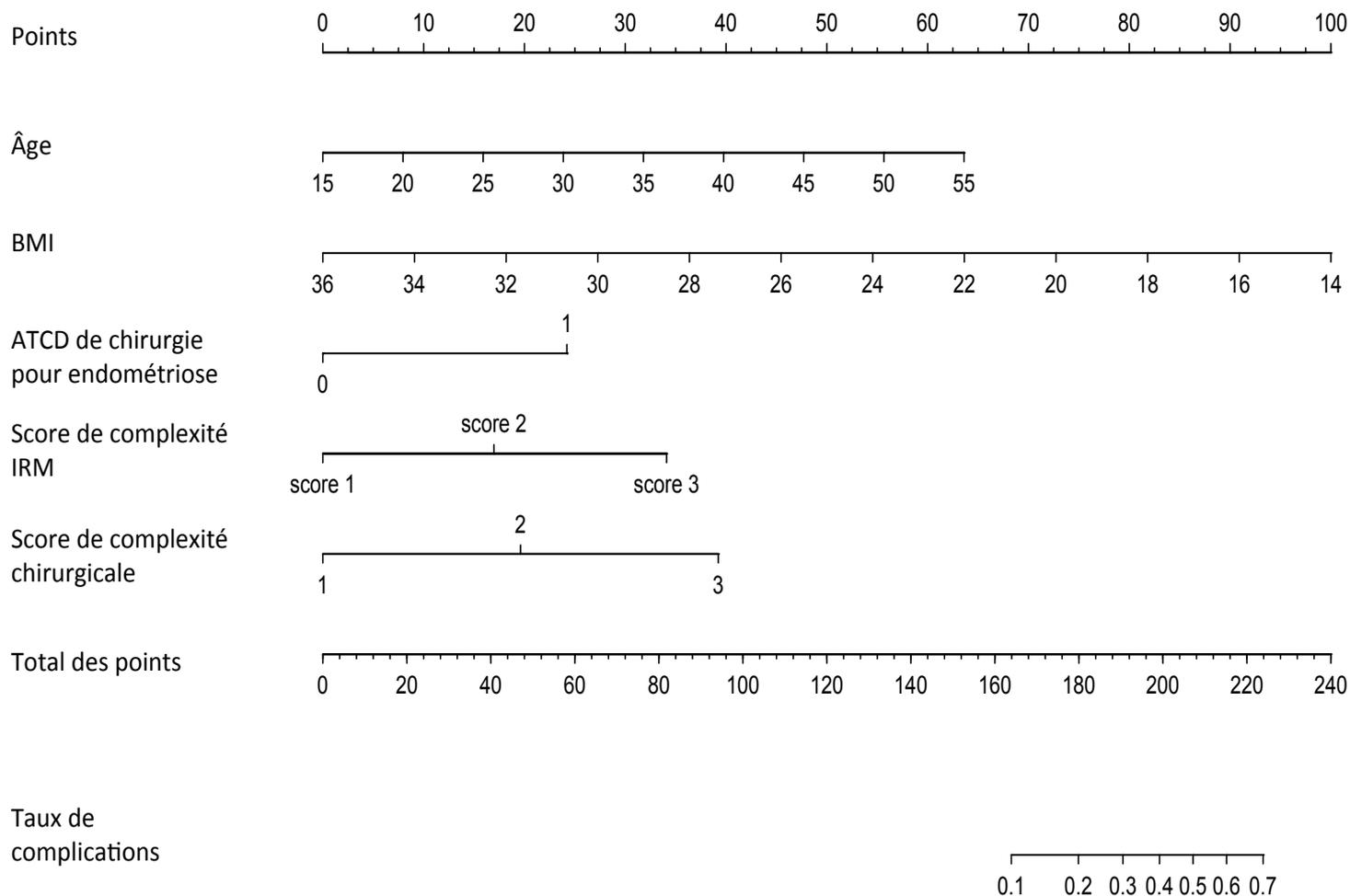


Figure 3 :Nomogramme prédictif de complications post-opératoires sévères ou de dysurie tardive

Nous avons réalisé la validation interne de ce modèle.

- *Discrimination*

L'aire sous la courbe ROC du modèle avant et après bootstrapping était de X et 0.82 (IC à 95% 0,78-0,87), respectivement (Figure 5).

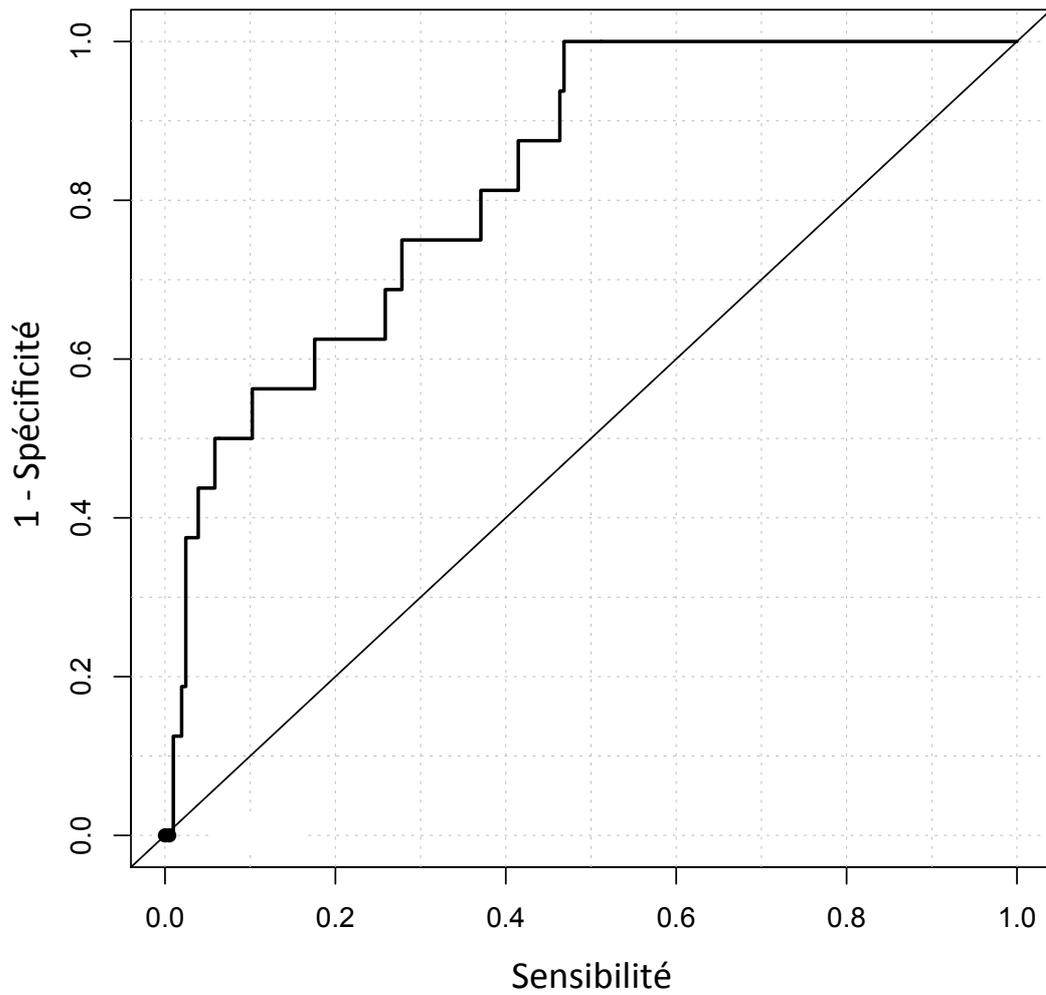


Figure 4 : Aire sous la courbe ROC

- Calibration

Les courbes de calibration du modèle après bootstrapping sont rapportées figure 6.

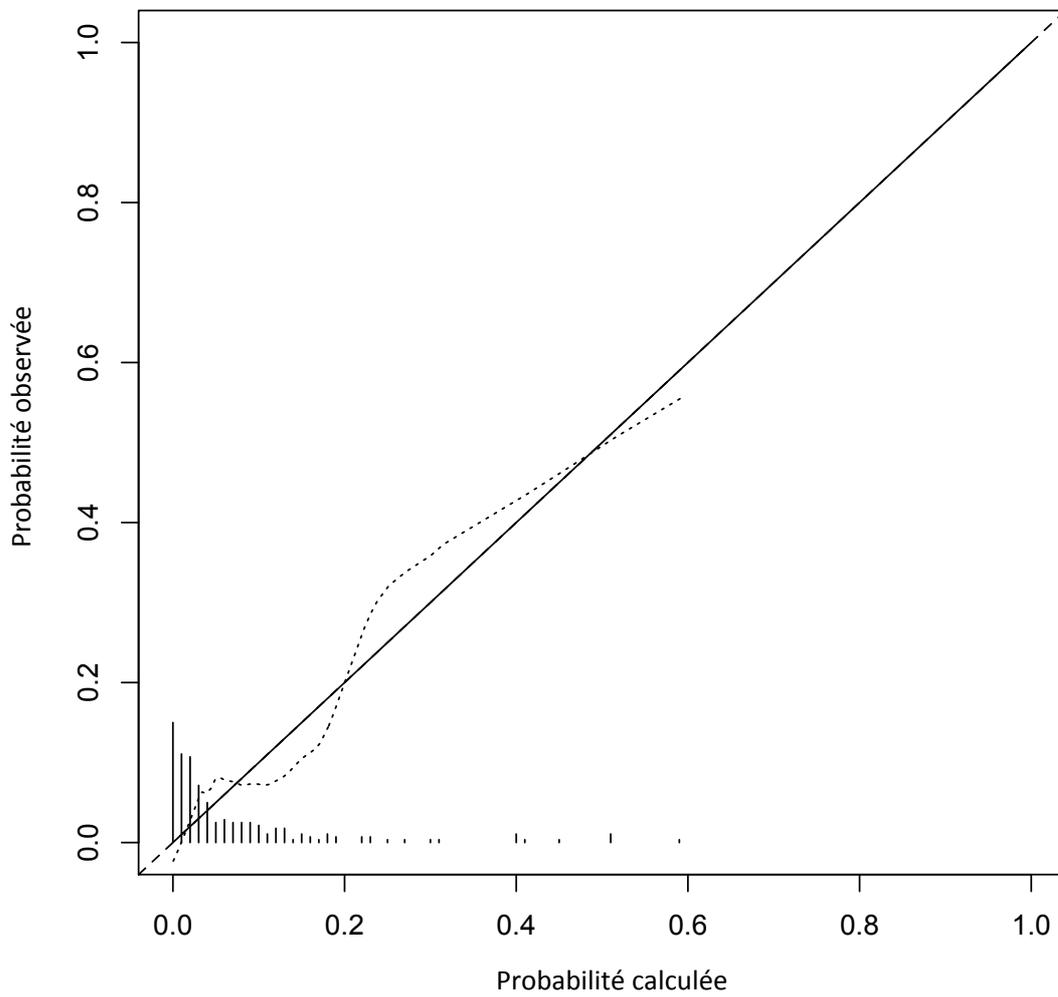


Figure 5 : Courbe de calibration

La concordance parfaite correspondrait à la ligne à 45 degrés. La ligne en pointillé indique la courbe de calibration du modèle après bootstrapping.

VI- DISCUSSION

Dans le cadre de ce travail nous proposons l'analyse d'une base unicentrique de patientes prise en charge chirurgicalement pour une endométriose profonde sans atteinte digestive. Nous décrivons les complications post-opératoires à court, moyen et long terme ainsi que les principaux facteurs de risque qui leurs sont associés. Ces éléments nous ont permis *in fine* de développer un modèle de prédiction du risque de complication sévère après chirurgie sous la forme d'un nomogramme.

L'approche prédictive basée sur des techniques de modélisation mathématique intégrant plusieurs facteurs s'est particulièrement développée ces dernières années en cancérologie^{88 89 86}. Des exemples d'application ont également été proposé pour la prise en charge de l'endométriose profonde⁹⁰. Bien que son intérêt pour rendre compte de la complexité d'une pathologie soit rapporté en comparaison au jugement clinique, son utilisation pratique reste débattue. Dans le cadre de l'endométriose, à notre connaissance, aucun outil d'aide à la prise en charge ne s'est spécifiquement intéressé à la prédiction des complications sévères après chirurgie pour endométriose profonde sans atteinte digestive. Nous rapportons un nomogramme composé de cinq critères clinico-radiologiques et chirurgicaux: l'âge, le BMI, les scores de complexité en IRM et RCOG et les antécédents de chirurgie pour endométriose profonde. Pour comprendre l'intérêt d'un tel outil, il convient de s'intéresser au processus d'estimation du risque de complication chez une patiente donnée. Schématiquement, cette évaluation peut reposer soit :

- (i) sur l'expérience et le jugement clinique. Cette évaluation est rapportée comme approximative et moins pertinente qu'un modèle mathématique⁹¹ ;
- (ii) selon une approche empirique qui repose sur l'extrapolation de pourcentages à partir de travaux plus ou moins spécifique. Sur ce point, à notre connaissance aucune série ne s'est formellement intéressée aux complications à court moyen et

long terme pour en cas d'endométriose profonde sans atteinte digestive. Les taux pouvant servir à l'information de la patiente sont extrapolés des données de la littérature concernant les complications post-opératoires dans le cadre d'une endométriose profonde *avec* atteinte digestive. Dans ce cas, le taux de complications digestives de 3 à 13 %^{76 79 78}, avec principalement des fistules digestives, des lâchages anatomo-tiques et des fistules recto-vaginales. Les taux de complications urologiques varient de 2 à 30%^{81 80}, avec des fuites vésicales, des fistules urétérales et des dysuries. Dans notre série, nous rapportons un taux de complications de 25 %, quelque soit le grade Clavien-Dindo. Le taux de complication de grade III est de 4 %. Nous n'avons observé aucune complication de grade IV et V. Pour les complications de grade I ou II, il s'agit essentiellement de complications infectieuses (infection urinaire basse, pyélonéphrite, abcès profonds). Les 11 complications de grade III sont réparties entre complications urologiques (fistule urétérale, plicature urétérale, fuite vésicale) et complications digestives (fistules digestives et fistules recto-vaginales). Ce taux de complications est nettement inférieur à celui décrit en cas de résection digestive associée. En effet, Mereu et al. observe 26 % de complications mineurs et 10,4 % de complications majeures⁷⁶.

Les modèles qui sont élaborés à partir d'équations mathématiques apparaissent comme un moyen pertinent de répondre à la demande d'information d'une patiente sur son pronostic post opératoire individualisé.

Dans cette étude, nous avons également jugé les dysuries supérieures à 6 mois comme des complications sévères car invalidantes. En pratique, les principales complications fonctionnelles urinaires au décours d'une chirurgie pour endométriose profonde sont les

troubles de la vidange vésicale avec principalement des rétentions urinaires, souvent transitoires. Sont également retrouvées des dysuries chroniques, et même quelques neurovessies périphériques avec atonie vésicale, nécessitant des auto-sondages quotidiens. Le taux de ces troubles fonctionnels urinaires postopératoires est très variable dans la littérature. Ainsi la dysurie postopératoire se retrouve dans 0,8 à 30 % des cas selon les auteurs⁸¹. Il semble que les séries plus récentes rapportent plus de complications ; probablement du fait de la meilleure connaissance des risques et donc de leur recherche plus systématique par les équipes. Les troubles fonctionnels urinaires postopératoires semblent directement corrélés à l'étendue de la maladie endométriosique et donc de la résection chirurgicale. Ainsi, la chirurgie de l'endométriose profonde avec résection colorectale semble plus à risque de complications. Dans l'étude de Dubernard et al.⁸³ incluant 86 patientes opérées d'une endométriose postérieure (58 d'une résection colorectale, 21 d'une résection des ligaments utérosacrés et 7 d'une résection d'un nodule de la cloison rectovaginale), l'incidence des troubles urinaires postopératoires était plus élevée chez les patientes ayant eu une résection colorectale par rapport à celles ayant eu une résection d'un nodule de la cloison rectovaginale ou des ligaments utérosacrés : plus de moment d'attente avant de commencer à uriner ($p = 0,01$), plus d'effort de poussées pour uriner ($p = 0,07$), plus d'arrêt involontaire du jet pendant la miction ($p = 0,02$) et plus d'impression de vessie incomplètement vidée ($p = 0,004$). Les auteurs observaient également de manière significative plus de sensation de vessie incomplètement vidée pour les patientes ayant une résection bilatérale des ligaments utérosacrés par rapport aux patientes n'ayant pas eu de résection ou une résection unilatérale de ligaments utérosacrés ($p = 0,03$). Ballester et al.⁸² confirmaient ces données en 2011 sur la base d'une étude prospective incluant 52 patientes opérées pour une endométriose profonde avec atteinte colorectale, où les patientes qui avaient une résection vaginale ou paramétriale associée à la résection colorectale présentaient une altération significative du score IPSS en

terme de fonction mictionnelle ($p = 0,01$ et $p = 0,02$), respectivement. Le principal enjeu clinique est l'estimation précoce du risque de complication, sa détection et la prise en charge de ces troubles fonctionnels urinaires. Pour traiter précocement ces troubles fonctionnels urinaires et ainsi éviter les complications à long terme [45], il convient de les rechercher activement, au minimum par un interrogatoire ciblé et au mieux à l'aide de questionnaires spécifiques, tels que les scores BFLUTS et IPSS [46]. Le but du traitement est d'obtenir une miction complète, facile et sans hyperpression afin d'éviter les complications liées à la mauvaise vidange vésicale: infections urinaires à répétition du bas et du haut appareil, efforts de poussée chroniques responsables de troubles de la statique pelvienne avec risque de prolapsus génitaux [45]. En postopératoire immédiat, de nombreuses équipes recommandent de laisser la sonde urinaire en place 48h. [45,46] Ensuite, à l'ablation de la sonde urinaire, le résidu post-mictionnel est systématiquement évalué. Si celui-ci est supérieur à 2 reprises à 100 mL, deux options sont possibles : la mise en place d'une nouvelle sonde vésicale à demeure pour 48h ou l'apprentissage des auto-sondages [45,46]. Il semble préférable de recourir d'emblée aux auto-sondages à intervalle régulier, ce qui permet au détrusor de se rééduquer, ce qui diminue le risque infectieux et évite les efforts de poussées chroniques à l'origine d'une détérioration des tissus périnéaux⁹². Le recours aux auto-sondages est souvent transitoire, les symptômes de rétention disparaissant au bout de quelques jours à quelques mois. Dans notre cohorte, 10 % des patientes avaient besoin d'autosondage pendant maximum 1 mois. Après 6 mois, elle n'étaient plus que 7 (3%) à nécessiter des autosondages. Ces taux sont nettement inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature par rapport à des séries avec ou sans résection digestive^{76 83}. Ceci s'explique par la sélection de notre cohorte. En effet, sans atteinte digestive, l'extension de la maladie est moins importante, donc la dissection au niveau des fosses para-rectales ou de l'espace recto-vaginal est moins extensive et moins traumatique. Or ce sont dans ces fosses pararectales, dans la portion proximale des ligaments utéro-sacrés,

dans la portion pelvienne de l'uretère et dans le tiers supérieur de la paroi vaginale postérieure que se trouvent les fibres parasymphatiques du plexus hypogastrique inférieur innervant le détrusor et contrôlant la vidange vésicale^{93 94 95}. Dans la littérature, les facteurs de risques de dysurie sont l'urétérolyse extensive avec paramérectomie, la résection recto-sigmoïdienne, la résection bilatérale des ligaments utéro-sacrés^{93 96 97}. Dans notre série, nous avons réalisé 58 % d'urétérolyse bilatérale et 18 % d'urétérolyse extensive avec paramérectomie ainsi que 66 % de résection bilatérale des ligaments utéro-sacrés. Ces chiffres sont inférieurs à ceux retrouvés dans les séries avec atteinte digestive. Ces résultats soulignent l'importance de la préservation des fibres du plexus sacré quelque soit l'extension de la maladie⁹⁸.

Nos résultats nous ont permis d'identifier deux facteurs associés au risque de complication sévère post opératoire : (i) le score de complexité en imagerie (IRM pelvienne) qui permet une corrélation des constatations pré opératoire aux complications post opératoires, (ii) le score de complexité chirurgicale RCOG. Bien qu'aucune corrélation entre les deux scores n'a pu être rapporté, à la différence de Uche et al qui montrait une corrélation de 85% entre le score échographique et le score de complexité laparoscopique, ces 2 scores sont associés au risque de complication.

Bien que notre travail présente l'originalité de décrire les complications après chirurgie pour endométriose profonde sans atteinte digestive et de développer un modèle prédictif de complication sous forme d'un nomogramme, il convient de souligner les limites de nos résultats. Le caractère rétrospectif du recueil des données est une limite importante, lié plus particulièrement au biais de recueil et d'interprétation des comptes rendus opératoires. Par ailleurs, le score UBESS de complexité échographique a été librement adapté, a posteriori, aux données de l'IRM. Troisièmement, ce modèle n'est pas applicable aux patientes nécessitant une résection digestive, il est nécessaire de réaliser une validation interne de ce modèle sur une cohorte plus importante en vue d'estimer son exportabilité. Grâce au modèle

prédictif de complications post-opératoires, ce travail souligne l'importance de l'information individualisée des patientes ainsi que de la personnalisation de la prise en charge avant et après la chirurgie. Ce modèle est facilement applicable et compréhensible en pratique et peut permettre d'évaluer avec la patiente, la balance bénéfice-risque du traitement chirurgical, une meilleure prévention post-opératoire des complications attendues et enfin une meilleure compréhension par les patientes de leurs complications. Quatrièmement, le choix d'un critère composite pour définir les complications sévères est discutable.

VII- CONCLUSION

La chirurgie de l'endométriose profonde est une chirurgie complexe même sans atteinte digestive. Nous avons pu mettre en évidence les facteurs de risque de complications sévères et de dysurie prolongées après chirurgie pour endométriose profonde sans atteinte digestive. Ainsi, l'âge, le BMI, les antécédents de chirurgie pour endométriose, le score de complexité IRM et le score de complexité chirurgicale sont des données à prendre à compte en vue d'estimer le risque de complication post opératoire. Ce travail préliminaire doit permettre à l'avenir de définir plus spécifiquement les complications et nettement les dysuries post-opératoires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978-983. doi:10.1016/0020-7292(91)90638-L.
2. Ballweg M Lou. Impact of endometriosis on women's health: Comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):201-218. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.01.003.
3. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55(4):759-765. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2010001>.
4. Birnbaum LS, Cummings AM. Dioxins and endometriosis: A plausible hypothesis. *Environ Health Perspect*. 2002;110(1):15-21. doi:sc271_5_1835 [pii].
5. Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: A prospective case control study. *Fertil Steril*. 2006;85(3):775-779. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.08.037.
6. Jenkins S, Olive DL, Haney a F. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol*. 1986;67(3):335-338. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945444>.
7. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain*. 2005;9(3):267-275. doi:10.1016/j.ejpain.2004.07.003.
8. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod*. 2000;15(4):767-771.

doi:10.1093/humrep/15.4.767.

9. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2001;61(12):1735-1750. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693463>.
10. Schweppe K. The Current Place of Progestins in the Treatment of Endometriosis. *Expert Rev Obs Gynecol*. 2012;7(2):141-148. doi:10.1080/gye.15.s6.22.28.
11. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: Treatment strategies. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol 997. ; 2003:229-239. doi:10.1196/annals.1290.026.
12. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1264-1271. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.004.
13. Darai E, Thomassin I, Barranger E, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):394-400. doi:10.1016/j.ajog.2004.08.033.
14. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil Steril*. 1999;72(1):10-14. doi:10.1016/S0015-0282(99)00196-X.
15. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(2):127-134. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.01.014.
16. Muzii L, Catalano GF, Marana R, Mancuso S, Pedullà S. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical or atypical lesions. *Fertil Steril*. 1997;68(1):19-22. doi:10.1016/S0015-0282(97)81469-0.
17. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5 (Pt 1)):767-769.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565363>.

18. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguati R, Crosignani PG. Deep endometriosis: Definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(2):153-161. doi:10.1016/S1074-3804(05)60190-9.
19. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(7):649-653. doi:10.1034/j.1600-0412.2003.00168.x.
20. McLeod BS, Retzlaff MG. Epidemiology of endometriosis: An Assessment of Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):389-396. doi:10.1097/GRF.0b013e3181db7bde.
21. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):1-19. doi:10.1016/S0889-8545(02)00050-5.
22. Vigan?? P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007.
23. Vezzoli F, Mezzanotte C, Vercellini P, et al. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. *Hum Reprod.* 1994;9(6):1158-1162.
24. Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Deeply infiltrating endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1839-1845. doi:10.1093/humrep/del079.
25. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: Surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* 2003;18(1):157-161. doi:10.1093/humrep/deg009.

26. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1825-1833. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.005.
27. Bazot M, Daraï E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(2):178-185. doi:10.1016/j.jmig.2005.01.014.
28. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154227. doi:10.1371/journal.pone.0154227.
29. Palep-Singh M, Gupta S. Endometriosis: associations with menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Menopause Int.* 2009;15(4):169-174. doi:10.1258/mi.2009.009041.
30. Darrow SL, Vena JE. Menstrual Cycle Characteristics and the Risk of Endometriosis. *Epidemiology.* 1993;4(2):135-142. doi:10.1097/00001648-199303000-00009.
31. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: A hospital-based case- control study. *Ann Epidemiol.* 1997;7(4):267-274. doi:10.1016/S1047-2797(97)00017-3.
32. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993;328:1759-1769.
33. Parazzini F, Ardovino I, Struzziero E, et al. Risk factors for pelvic endometriosis in women with pelvic pain or infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83(2):195-199. doi:10.1016/S0301-2115(98)00332-7.
34. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ.* 1993;306(6871):182-184.

- doi:10.1136/bmj.306.6871.182.
35. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*. 1995;85(6):983-992. doi:10.1016/0029-7844(95)00074-2.
 36. Parazzini F, Ferraroni M, Bocciolone L, Tozzi L, Rubessa S, Vecchia C La. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception*. 1994;49(1):47-55. doi:10.1016/0010-7824(94)90108-2.
 37. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*. 1986;255(14):1904-1908. doi:10.1001/jama.255.14.1904.
 38. Koninckx PR. The physiopathology of endometriosis: pollution and dioxin. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47 Suppl 1:47-9; discussion 50. doi:52859.
 39. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(3):327-331.
 40. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril*. 1997;68(5):941-942. doi:10.1016/S0015-0282(97)00359-2.
 41. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-1799. doi:10.1016/S0140-6736(04)17403-5.
 42. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2005;121(1):94-98. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.11.019.
 43. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(5):451-454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3425247>.
 44. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):709-717. doi:10.1097/AOG.0000000000000464.
 45. Long Q, Liu X, Guo S-W. Surgery Accelerates the Development of Endometriosis in

- Mouse. *Am J Obstet Gynecol*. 2016. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.055.
46. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585-596. doi:10.1016/S0015-0282(97)00191-X.
 47. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268-279. doi:10.1016/j.cell.2015.10.034.
 48. Figueira PGM, Abr??o MS, Krikun G, Taylor H. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221(1):10-17. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x.
 49. Gebel M H, Braun DP, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1042-1047. doi:10.1016/S0015-0282(98)00073-9.
 50. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. 17-Hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):44-50. doi:10.1055/s-0029-1242992.
 51. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update*. 2000;6(5):413-418.
 52. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1998;10(5):365-369. doi:10.1097/00001703-199810000-00003.
 53. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;59:778-782.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8458496.

54. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):245-263. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.02.001.
55. Baranov VS, Ivaschenko TE, Liehr T, Yarmolinskaya MI. Systems genetics view of endometriosis: A common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:59-65. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.11.036.
56. Kobayashi H, Imanaka S, Nakamura H, Tsuji A. Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (review). *Mol Med Rep.* 2014;9(5):1483-1505. doi:10.3892/mmr.2014.2057.
57. Ripps BA, Martin DC. Focal pelvic tenderness, pelvic pain and dysmenorrhea in endometriosis. *J Reprod Med.* 1991;36(7):470-472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/lrc/l.usuhs.edu/pubmed/1941783>.
58. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(2):115-119. doi:10.1016/S1074-3804(05)60117-X.
59. Bazot M, Darai E, Hourani R, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004;232(2):379-389. doi:10.1148/radiol.2322030762.
60. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dort A M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1998;91(3):444-448. doi:10.1016/S0029-7844(97)00688-1.
61. Del Frate C, Girometti R, Pittino M, Del Frate G, Bazzocchi M, Zuiani C. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation. *Radiographics.* 2006;26(6):1705-1718. doi:10.1148/rg.266065048.
62. Hottat N, Larrousse C, Anaf V, et al. Endometriosis: Contribution of 3.0-T pelvic MR imaging in preoperative assessment-initial results. *Radiology.* 2009;253(1):126-134.

- doi:10.1148/radiol.2531082113.
63. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2010;35(6):716-725. doi:10.1007/s00261-009-9587-7.
 64. Jarlot C, Anglade E, Paillocher N, Moreau D, Catala L, Aube C. [MR imaging features of deep pelvic endometriosis: correlation with laparoscopy]. *J Radiol*. 2008;89(11 Pt 1):1745-1754. doi:MDOI-JR-11-2008-89-11-C1-0221-0363-101019-200808857 [pii].
 65. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001751. doi:10.1002/14651858.CD001751.pub2.
 66. Milsom I, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception*. 1990;42(5):497-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2125545>.
 67. Cundy T, Cornish J, Roberts H, Reid IR. Menopausal bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obs Gynecol*. 2002;186:978-983. doi:S0002937802851596 [pii].
 68. Ponpuckdee J, Taneepanichskul S. The effects of implanon in the symptomatic treatment of endometriosis. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 2.
 69. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod*. 2004;19(1):179-184. doi:10.1093/humrep/deh004.
 70. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: A pilot study. *Fertil Steril*.

- 2003;80(2):305-309. doi:10.1016/S0015-0282(03)00608-3.
71. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(4):702-708. doi:10.1016/S0015-0282(98)00019-3.
 72. Roman H. [Guidelines for the management of painful endometriosis]. *J Gynecol Obs Biol Reprod*. 2007;36(2):141-150. doi:10.1016/j.jgyn.2006.12.008.
 73. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(4)(4):CD001297. doi:10.1002/14651858.CD001297.
 74. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(7):672-677. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08366.x.
 75. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(4):299-303. doi:10.1097/01.gco.0000136496.95075.79.
 76. Mereu L, Ruffo G, Landi S, et al. Laparoscopic treatment of deep endometriosis with segmental colorectal resection: Short-term morbidity. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(4):463-469. doi:10.1016/j.jmig.2007.02.008.
 77. Minelli L, Ceccaroni M, Ruffo G, et al. Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis: Short-term surgical complications. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1218-1222. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.08.035.
 78. Darai E, Ackerman G, Bazot M, Rouzier R, Dubernard G. Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: Limits and complications. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2007;21(9):1572-1577. doi:10.1007/s00464-006-9160-1.
 79. Ruffo G, Scopelliti F, Scioscia M, Ceccaroni M, Mainardi P, Minelli L. Laparoscopic

- colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: Analysis of 436 cases. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2010;24(1):63-67. doi:10.1007/s00464-009-0517-0.
80. Daraï E, Zilberman S, Touboul C, Chereau E, Rouzier R, Ballester M. Urological morbidity of colorectal resection for endometriosis. *Minerva Med*. 2012;103(1):63-72.
81. Campin L, Borghese B, Marcellin L, Santulli P, Bourret A, Chapron C. [Urinary functional disorders bound to deep endometriosis and to its treatment: review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(6):431-442. doi:10.1016/j.jgyn.2014.03.003.
82. Ballester M, Dubernard G, Wafo E, et al. Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:135-140. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.041.
83. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Daraï E. Urinary Complications After Surgery for Posterior Deep Infiltrating Endometriosis are Related to the Extent of Dissection and to Uterosacral Ligaments Resection. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(2):235-240. doi:10.1016/j.jmig.2007.10.009.
84. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
85. Uche M, Shannon R, Chuan L, Gerges B, Fernando I, George C. Performance of an Ultrasound Based Endometriosis Staging System (UBESS) for predicting the level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis.
86. Iasonos A, Schrag D, Raj G V., Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1346-1354. doi:10.1200/JCO.2007.13.5913.
87. Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Predictive Modeling: A New Paradigm for

- Managing Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):975-988. doi:10.1245/s10434-015-4924-2.
88. Bendifallah S, Canlorbe G, Arsène E, et al. French Multicenter Study Evaluating the Risk of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer: Contribution of a Risk Scoring System. *Ann Surg Oncol.* 2015. doi:10.1245/s10434-014-4311-4.
89. Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stage I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3). doi:10.1016/j.ajog.2012.06.080.
90. Ballester M, Oppenheimer A, D'Argent EM, et al. Nomogram to predict pregnancy rate after ICSI-IVF cycle in patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(2):451-456. doi:10.1093/humrep/der392.
91. C.T. N, A.V. H, M.W. K, A.J. S, J.S. J. Comparison of risk stratification models and the Kattan preoperative nomogram in prediction of freedom from PSA relapse after radical prostatectomy. *J Urol.* 2009;181(4 SUPPL. 1):169. doi:10.1016/S0022-5347(09)60486-9.
92. Deffieux X, Raibaut P, Hubeaux K, Ismael SS, Amarenco G. [Voiding dysfunction after surgical resection of deeply infiltrating endometriosis: pathophysiology and management]. *Gynecol Obs Fertil.* 2007;35 Suppl 1:S8-13.
93. Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. *Surg Endosc.* 2004;18(7):1109-1112. doi:10.1007/s00464-003-9115-8.
94. Azais H, Collinet P, Delmas V, Rubod C. [Uterosacral ligament and hypogastric nerve anatomical relationship. Application to deep endometriotic nodules surgery]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2013;41(3):179-183. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.01.004.
95. Moszkowicz D, Alsaïd B, Bessède T, et al. Where does pelvic nerve injury occur

- during rectal surgery for cancer? *Color Dis.* 2011;13(12):1326-1334. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02384.x.
96. Dousset B, Leconte M, Borghese B, et al. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Ann Surg.* 2010;251(5):887-895. doi:10.1097/SLA.0b013e3181d9722d.
97. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1243-1247. doi:10.1093/humrep/dei491.
98. Fermaut M, Nyangoh Timoh K, Lebacle C, Moszkowicz D, Benoit G, Bessede T. Deep infiltrating endometriosis surgical management and pelvic nerves injury. *Gynecologie Obstetrique Fertilité.* 2015.