



HAL
open science

Intérêt du dosage de l'HE4 et du score ROMA dans le diagnostic de l'endométriose

Samantha Quirin

► **To cite this version:**

Samantha Quirin. Intérêt du dosage de l'HE4 et du score ROMA dans le diagnostic de l'endométriose. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02339582

HAL Id: dumas-02339582

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02339582>

Submitted on 30 Oct 2019

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

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

Université de Nice-Sophia Antipolis

FACULTE DE MEDECINE

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le Lundi 10 septembre 2018

Par

Samantha Quirin

Née le 30 juin 1989 à Nice (06)

Interne de D.E.S de Gynécologie Obstétrique

**Intérêt du dosage de l'HE4 et du score ROMA dans
le diagnostic de l'endométriose**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jérôme Delotte

Monsieur le Professeur Patrick Baqué

Madame le Professeur Giulia Chinetti

Madame le Docteur Patricia Ferrari

Président du jury

Assesseur

Assesseur

Directrice de thèse

Université de Nice-Sophia Antipolis

FACULTE DE MEDECINE

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice

Le Lundi 10 septembre 2018

Par

Samantha Quirin

Née le 30 juin 1989 à Nice (06)

Interne de D.E.S de Gynécologie Obstétrique

**Intérêt du dosage de l'HE4 et du score ROMA dans
le diagnostic de l'endométriose**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Jérôme Delotte

Monsieur le Professeur Patrick Baqué

Madame le Professeur Giulia Chinetti

Madame le Docteur Patricia Ferrari

Président du jury

Assesseur

Assesseur

Directrice de thèse

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. ILIE Marius Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme HURST Samia Thérapeutique (48.04)

M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GILLET Jean-Yves
M. BALAS Daniel	M. GRELLIER Patrick
M. BATT Michel	M. GRIMAUD Dominique
M. BLAIVE Bruno	M. HARTER Michel
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

A Monsieur le Président du jury, le Professeur Jérôme Delotte : Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, aboutissement des cinq années passées à chercher mon chemin à vos côtés. Vous avez su éveiller mon intérêt pour l'endométriose, permettant la naissance de ce travail. Votre rigueur, votre sens du travail et votre investissement dans l'amélioration du quotidien de tous, patientes comme membres du personnel, font de vous un exemple. Merci du soutien dont vous avez fait preuve dans le développement de mon projet professionnel. Et même s'il me conduit à Paris, soyez assuré de mon respect et de ma gratitude.

A notre Maître et Juge, Monsieur le Professeur Patrick Baqué : Vous me faites l'honneur de sortir des sentiers de la « viscérale » et de juger cette thèse. J'ai eu le privilège de travailler à vos côtés et de bénéficier de votre gentillesse et votre expertise de chirurgien anatomiste. Votre empathie et votre dévotion envers vos patientes ou votre équipe forcent le respect et sont un exemple pour moi. Voyez en ces lignes l'expression de mon immense admiration.

A notre Maître et Juge, Madame le Professeur Giulia Chinetti : Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury. Avoir pu travailler dans votre laboratoire est une chance et j'ai pu apprécier la gentillesse et la compétence de votre équipe. Soyez assurée de mon profond respect.

A ma Directrice, Madame le Docteur Patricia Ferrari : Merci de m'avoir accordé votre confiance pour réaliser ce travail. S'il a parfois été long et dystocique, votre disponibilité et votre motivation à toute épreuve, ont réussi plus d'une fois à me donner l'élan dont j'avais besoin pour aller chaque fois plus loin. Vous êtes pour moi un modèle de force et de courage et j'espère un jour avoir l'honneur d'accompagner quelqu'un, comme vous avez su si bien le faire avec moi. Soyez certaine de ma gratitude sincère.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.....	11
INTRODUCTION	12
MATERIELS ET METHODES	14
RESULTATS.....	16
DISCUSSION	19
ANNEXES.....	22
BIBLIOGRAPHIE.....	27
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	30

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

AMP : Assistance médicale à la procréation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France

CNIL : Comité National de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de protection des personnes

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DRCI : Délégation à la recherche clinique et à l'innovation

HAS : Haute Autorité de Santé

IOTA : International Ovarian Tumour Analysis

IRM : Imagerie par résonance magnétique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROC : Receiver Operator Curve

ROMA : Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

INTRODUCTION

1) L'endométriose

L'endométri

ose est une maladie gynécologique commune, touchant entre sept à dix pourcents des femmes [1] mais encore méconnue. Elle est perçue comme particulièrement invalidante par les patientes en raison des douleurs pelviennes chroniques, des dysménorrhées, des dyspareunies ou encore de l'altération de la fertilité.

Elle est définie comme la présence d'implants endométriaux en dehors de la cavité utérine [2] retrouvés préférentiellement au niveau des ovaires, de la vessie, du cul-de-sac de Douglas, du ligament large et des ligaments utérosacrés [3] mais la plupart des organes du corps féminin peuvent être touchés.

Plus que jamais un thème d'actualité, l'HAS, en lien avec le CNGOF, a émis de nouvelles recommandations pour la pratique clinique en décembre 2017.

Le retard au diagnostic est d'environ six ans pour les femmes souffrant d'endométri

ose. La difficulté repose sur l'absence de spécificité des symptômes mais aussi parce que plus de deux-tiers des médecins généralistes se considèrent peu ou pas du tout à l'aise dans le diagnostic et la prise en charge de l'endométri

ose [5].

La suspicion clinique doit d'abord conduire à un examen gynécologique précis ainsi qu'à la réalisation d'une échographie pelvienne [6], mais le diagnostic de certitude repose actuellement sur la mise en évidence de lésions évocatrices en chirurgie [7], confirmé ou non par un examen anatomo-pathologique et permettant de classer la maladie en quatre stades. Néanmoins, une simple suspicion clinique ne justifie pas une coelioscopie exploratrice d'emblée.

Les examens de seconde intention (IRM, coloscopie...) ne seront réalisés qu'en cas de résistance au traitement médical ou s'il existe une suspicion d'endométri

2) Le CA 125

ose profonde.

Malgré de nombreux travaux sur des marqueurs sanguins connus, faciles d'accès et peu coûteux, aucun n'a démontré un intérêt que ce soit pour le diagnostic, le pronostic ou le suivi dans cette pathologie.

Le CA 125 a été le premier marqueur tumoral testé dans l'endométri

ovarien [10-11] est augmenté aussi dans de nombreuses situations physiopathologiques telles que les tumeurs ovariennes bénignes, les épanchements des séreuses et/ou les infections ainsi que dans de nombreuses autres tumeurs malignes (sein, endomètre, métastases hépatiques ou péritonéales...) ce qui en fait un marqueur peu spécifique.

3) L'HE4

HE4 ou *Human epididymis protein 4* est une glycoprotéine présente dans l'épithélium de l'épididyme qui jouerait un rôle dans la maturation du sperme [12]. Physiologiquement son taux varie avec l'âge [10] particulièrement au-dessus de 60 ans [13-16] mais aussi avec l'insuffisance rénale chronique [17]. Le cycle menstruel, le rythme circadien, les traitements hormonaux ou encore l'activité physique ne sont pas associés à une variation du taux d'HE4 [18-19]. La grossesse quant à elle, semble être un facteur de diminution du taux d'HE4 [15].

Actuellement, l'HE4 trouve toute son utilité en cancérologie. De nombreuses études [16,20], ont évalué son utilité dans le diagnostic mais aussi dans le suivi des cancers épithéliaux ovariens, où, associé au CA 125 dans le score ROMA, il montre une spécificité et une sensibilité accrues par rapport à son dosage ou au CA 125 seul [21-22] pour le diagnostic de néoplasie ovarienne devant la présence d'une masse pelvienne d'étiologie indéterminée.

4) L'AMH

L'hormone anti-mullérienne est produite en faible quantité par les cellules de la granulosa des follicules ovariens, du stade de follicule primaire au stade de petit follicule antral. Elle ne varie peu ou pas au cours du cycle, ni entre les cycles, de telle sorte qu'elle peut être dosée à n'importe quel moment [23] et n'est pas influencée par la grossesse ou la prise de contraceptifs oraux [24]. En revanche, il apparaît qu'elle diminue fortement au décours de la stimulation ovarienne et à la ménopause [25]. L'utilisation de l'AMH en AMP n'est plus à démontrer [26-28].

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'HE4 et le score ROMA comme marqueurs diagnostiques de l'endométriose grâce à une étude prospective mono-centrique réalisée dans le service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction du CHU de Nice.

L'objectif secondaire est de comparer les taux d'AMH dans une population atteinte d'endométriose versus une population saine.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude a été réalisée dans le service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction de Nice, France durant la période de juillet 2014 à décembre 2016. Il s'agit d'une étude cas témoins qui inclut les femmes majeures, suivies dans notre centre d'AMP pour lesquelles nous possédons un échantillon de sérum après dosage d'AMH conservé dans une biobanque officielle, déclarée auprès de la DRCI du CHU de Nice et de la CNIL. Ce projet étant initié et cette sérothèque ayant été constituée avant la loi Jardé, nous n'avons pas eu besoin de solliciter le CPP.

Les patientes étaient recrutées lors de leur suivi en consultation, ou au décours d'une hospitalisation ou à la suite de la présentation de leur dossier en RCP endométriose. Dans ce cas les patientes ont reçu par courrier une lettre d'information accompagnée d'une demande de non opposition (Annexe 1), leur permettant de nous faire connaître leur souhait vis-à-vis de leurs échantillons. Toutes les patientes, même si cela n'était pas nécessaire, devaient accepter que l'on utilise leurs échantillons à des fins statistiques. Le groupe « cas » était composé de femmes pour lesquelles le diagnostic d'endométriose avait été posé par chirurgie ou sur un faisceau d'arguments cliniques associés à une imagerie (IRM ou échographie pelvienne) compatible. Le groupe « témoin » était composé de patientes venant consulter dans le service de Médecine de la Reproduction. Les critères de non inclusion étaient les suivants : grossesse en cours, ménopause, insuffisance rénale (tous stades), cancer évolutif, antécédent de cancer ovarien. Les deux groupes étaient appariés sur l'âge.

Nous avons utilisé du sérum aliquoté après prélèvement et centrifugation et conservé à - 80° au sein de l'unité d'hormonologie du laboratoire de Biochimie du CHU de Nice, immédiatement après dosage de l'AMH.

Le dosage de He4 a été réalisé grâce à la trousse utilisant une technique ELISA de la société Fujirebio (Les Ullis, France).

Le CA 125 était mesuré grâce à l'automate Centaur Xp de la société Siemens Healthineers (Saint Denis, France) par une technique de chimiluminescence et vérifié par la trousse ELISA Can CA125 de Fujirebio.

Le ROMA était calculé par le calculateur à disposition sur le site de la société Fujirebio : http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html

Nous avons utilisé les formules suivantes correspondant aux patientes en âge de procréer :

$$\text{IP} = -12.0 + 2.38 * \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 * \text{LN}[\text{CA125}]$$

$$\text{ROMA (\%)} = \exp(\text{IP}) * 100 / [1 + \exp(\text{IP})]$$

Dans un premier temps, un score ROMA <13,1 % était considéré comme normal, par analogie au résultat obtenu dans le cancer de l'ovaire, et ce, avant la réalisation de nos analyses statistiques. Selon les résultats obtenus, un nouveau seuil sera discuté éventuellement pour les patientes atteintes d'endométriose.

L'AMH était dosé dans les deux groupes grâce au test ELISA AMH Anshlabs.

Tous les échantillons dont les résultats sortaient des bornes attendues étaient dosés une seconde fois.

Nos premiers résultats ont été obtenus par un statisticien utilisant le logiciel *Rstats*. Nous les avons ensuite adressés à Mme Laura Vernoux, responsable de la recherche et développement de Fujirebio, qui les a confirmés après avoir utilisé le logiciel *Analyze it*. Un test de Student a été réalisé afin de comparer les valeurs de nos biomarqueurs entre le groupe « cas » et le groupe « témoins ». Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative. Pour identifier une valeur optimale de nos biomarqueurs, il a été utilisé une courbe ROC ainsi que pour déterminer la sensibilité et la spécificité de celui-ci.

RESULTATS

Nous avons inclus dans notre étude, 50 femmes dans le groupe « Endométriose » et 47 dans le groupe « Témoins ». Une patiente atteinte d'endométriose a dû être exclue devant la découverte d'une néoplasie mammaire au décours de son suivi gynécologique. Une seule patiente s'est opposée à l'utilisation de ses échantillons.

L'âge moyen était de 33,06 ans (5,14) dans le groupe endométriose et de 33,04 ans (5,52) dans le groupe témoins. Il n'existait pas de différence statistique entre les deux groupes.

Les analyses ont été réalisées en univariée puis en multivariée avec ajustement sur l'âge ainsi que sur les résultats des marqueurs. Il n'a pas été possible de réaliser un ajustement sur l'IMC ou le tabac, ces données n'étant pas disponibles dans le dossier des sujets de notre étude.

1) En analyse univariée :

Les taux d'HE4 étaient en moyenne de 45.71 pmol/l (15.48) dans le groupe témoin versus 47.57 pmol/l (13.32) dans la population de patientes. Cette différence n'était pas significative ($p = 0.527$).

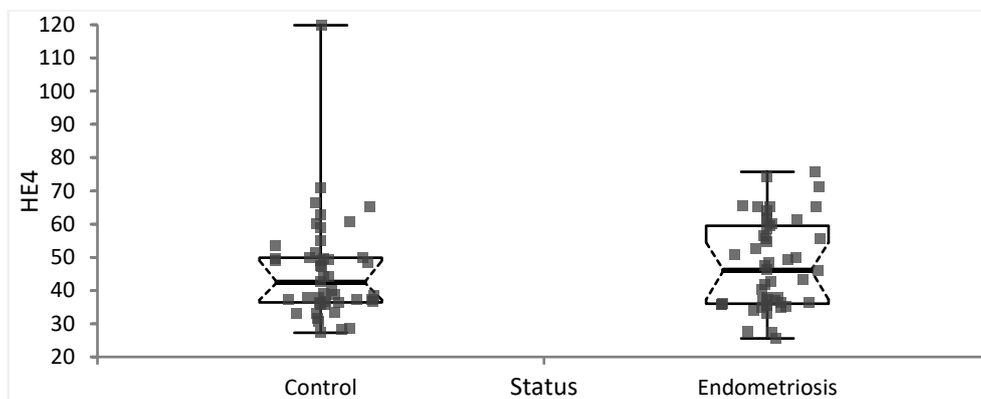


Figure 1 : Distribution d'HE4 par statut

Il est important de noter que pour deux des femmes incluses dans le groupe des témoins, nous avons obtenus des valeurs d'HE4 supérieures aux valeurs attendues (respectivement 70,89 pmol/l et 119,85 pmol/l pour une norme à 70 pmol/l). Les analyses ont été réalisées en incluant puis en excluant ces patientes mais les résultats étant inchangés, nous avons décidé de présenter les analyses incluant ses patientes.

De plus, nous avons réalisé une enquête clinique en contactant les médecins traitants de ces patientes ainsi que le service où elles ont été recrutées mais elles avaient été perdues de vue.

Le taux de CA 125 était significativement plus élevé dans le groupe endométriose que dans le groupe témoin avec un taux moyen de 45.95 UI/ml (52.84) pour les patientes et de 22.29 UI/ml (21.48) chez les sujets sains ($p = 0.005$).

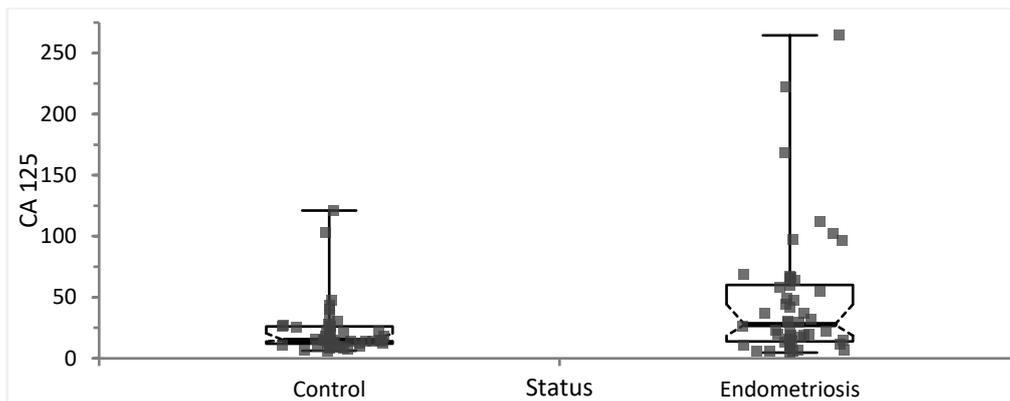


Figure 2 : Distribution de CA 125 par statut

Les résultats sortant des valeurs de référence dans le groupe endométriose peuvent s'expliquer du faite de cette pathologie (présence d'endométriome ou d'atteinte profonde...). Pour les témoins présentant des résultats de CA 125 plus élevés que la normale, le ROMA n'étant pas en faveur d'une néoplasie ovarienne, nous n'avons pas poursuivi les investigations.

Les résultats du score ROMA était en moyenne plus élevés dans le groupe des patientes (7.52 % (4.49)) que dans le groupe des femmes saines (6.76 % (5.93)) mais cette différence n'était pas significative ($p = 0.470$). Les patientes comme les témoins avaient une valeur du ROMA <13,1%, en dehors des 2 témoins pour lesquelles l'HE4 sortait des valeurs attendues. Nous n'avons ainsi pas pu définir un cut-off du ROMA pour le diagnostic de l'endométriose.

De plus, le taux d'AMH était également significativement plus bas dans le groupe endométriose que dans le groupe témoin avec un taux moyen de 2.35 ng/ml (2.22) pour les patientes et de 4.39 ng/ml (4.36) chez les sujets sains ($p = 0.004$).

	Moyenne		p
	Témoins (n= 47)	Patientes (n= 50)	
HE4 (pmol/l)	45.71 (15.48)	47.57 (13.32)	0.527
CA 125 (UI/ml)	22.29 (21.48)	45.95 (52.84)	0.005
ROMA (%)	6.76 (5.93)	7.52 (4.49)	0.470
AMH (ng/ml)	4.39 (4.36)	2.35 (2.22)	0.004

Tableau 1 : Comparaison des taux des différents biomarqueurs et du score ROMA entre les patientes endométriosiques et les témoins sains en analyse univariée

2) En analyse multivariée :

L'analyse multivariée, ajustant nos résultats sur l'âge et les autres biomarqueurs, confirme les tendances mises en évidence en analyse univariée :

Il n'existe pas de différence significative entre le groupe « cas » et le groupe « témoins » pour le taux d'HE4 ($p = 0.8171$; OR 1.00 [0.97-1.04]).

En revanche, le taux de CA 125 était plus élevé chez les patientes atteintes d'endométriose que chez les patientes indemnes ($p = 0.0243$; OR 1.02 [1.01-1.04]) tandis que le taux d'AMH était plus bas ($p = 0.0137$; OR 0.79 [0.64-0.93]).

	Z value	p	OR
HE4	0.231	0.8171	1.00 [0.97 -1.04]
CA 125	2.252	0.0243	1.02 [1.01-1.04]
AMH	-2.465	0.0137	0.79 [0.64 - 0.93]

Tableau 2 : Comparaison des taux des différents biomarqueurs entre les patientes endométriosiques et les témoins sains en analyse multivariée

DISCUSSION

L'endométriose est une pathologie encore méconnue, bien que fréquente. C'est une maladie coûteuse tant par ses répercussions (traitement chronique, absentéisme...) que par la multiplicité des examens qui sont réalisés dans le cadre de l'orientation diagnostique des dysménorrhées ou douleurs pelviennes chroniques.

De nombreux marqueurs sanguins ont été étudiés, seuls ou en combinaison, dans le but d'améliorer son diagnostic [9]. Les publications à ce sujet sont contradictoires et actuellement, aucun examen biologique facile d'accès ne permet de diagnostiquer cette dernière [6].

Le CA 125 représente le marqueur le plus largement prescrit face à une masse ovarienne d'étiologie indéterminée. Néanmoins, les taux sont fréquemment plus hauts dans de nombreuses pathologies gynécologiques bénignes ainsi qu'au décours d'autres néoplasies [10,16]. Dans notre étude, il est apparu qu'il était plus élevé chez les patientes atteintes d'endométriose que chez les sujets sains (45.95 UI/ml (52.84)) vs 22.29 UI/ml (21.48) ($p = 0.005$) avec une performance diagnostique moyenne avec une aire sous la courbe de 0.64 (Annexe 2). Nos résultats rejoignent ceux de Ozhan et al. [9], qui ajoutent qu'il n'a d'utilité que dans les stades III et IV d'endométriose. Nous n'avons pas pu vérifier ce résultat car une analyse en sous-groupe était impossible, certaines patientes n'ayant pas eu de coelioscopie permettant de faire le staging de leur maladie.

Kitawaki et al. [29] ont également étudié le CA 125 dans cette indication et ont montré qu'un cut off de 20 UI/mL devrait être utilisé pour obtenir la meilleure sensibilité (78,8 %) avec une spécificité de 61.2 % dans le diagnostic de l'endométriose sans endométriome. Dans notre étude, sans avoir exclu les 8 patientes atteintes d'endométriome, si nous choisissons le cut off de 20 UI/mL, nous obtenons une sensibilité de 63% pour une spécificité de 64%.

Ainsi, certes sensible, sa faible spécificité n'en fait pas un bon marqueur diagnostique de notre pathologie. Le traitement ne dépendant que de l'expression clinique, son intérêt dans le staging de la maladie ne le rend pas pertinent. Il aurait pu néanmoins être utilisé de manière intéressante dans l'orientation étiologique des dysménorrhées et algies pelviennes chroniques, mais l'HAS, en 2017, recommande d'introduire une contraception et de juger de son efficacité avant la réalisation d'examens secondaires [6].

S'il apparait désormais que l'HE4 est un excellent biomarqueur dans le cadre de plusieurs cancers (ovaire, endomètre, poumon [30-33]), il ne semble pas avoir son utilité dans le cadre de notre pathologie. En effet, nous ne retrouvons pas de différence significative entre le taux d'HE4 dans le groupe de patientes et celui dans le groupe des témoins. Ce résultat rejoint celui des quelques études publiées à ce sujet [19,20,34].

Dans notre étude, nous n'avons pas étudié la variation de nos biomarqueurs en fonction de l'IMC et du tabac, mais l'impact de ces facteurs de variations sur l'HE4 restent encore à ce jour débattus tant les différentes études sont contradictoires [13-19]. Ceci peut s'expliquer par la grande hétérogénéité des protocoles mais aussi par le nombre relativement petit de sujets inclus. Et, si la relation entre période du cycle ou contraception hormonale et variation du CA125 est clairement établie [10-11], ce n'est pas le cas pour l'HE4.

Nous avons également évalué l'éventuel intérêt du rapport CA 125/HE4 mais sa performance diagnostique n'était pas meilleure que celle du CA 125 seul (Annexe 3).

A notre connaissance, aucune étude n'avait étudié la pertinence du score ROMA dans le diagnostic de l'endométriose. Nous n'avons pas démontré son utilité mais ce résultat n'en reste pas moins intéressant dans le contexte économique actuel de la santé. Il permet ainsi d'éviter de prescrire des examens inutilement coûteux. Ce résultat est cohérent avec ceux publiés dans d'autres études [20, 29, 34] ayant analysé la performance du ROMA lorsqu'il s'agissait de distinguer un endométriome d'une masse annexielle maligne.

Et même dans le cancer de l'ovaire, malgré ses bonnes performances diagnostiques, certaines équipes [35-37] le considèrent comme inutile, et donc inutilement coûteux, dès lors que l'échographie est réalisée par un opérateur expérimenté, et ce, via, notamment, les critères IOTA et le score LR2.

Dans notre étude, les concentrations d'AMH sont plus basses dans la population endométriose que dans la population des témoins. Cependant, même si nos résultats sont à modérer du fait de nombreux biais de confusion que nous n'avons pas pris en compte (antécédent de chirurgie ovarienne, de syndrome des ovaires polykystiques, tabagisme...), ils rejoignent ceux de Pachiarotti et al. [38], qui ont démontré l'impact de l'endométriose sévère (stade III et IV) sur la réserve ovarienne, en dehors de toute chirurgie d'endométriome. Néanmoins, la littérature est très contradictoire à ce sujet [39-40]. Par conséquent, il serait intéressant d'approfondir notre analyse par le recueil de ses données manquantes dans notre cohorte.

Nous pourrions nous interroger sur l'intérêt d'un score intégrant le CA 125 et l'AMH permettant de classer les patientes dans le groupe endométriose sévère versus endométriose légère sans avoir recours à la chirurgie mais comme dit précédemment, les recommandations de l'HAS [6] mettent le traitement médical en première ligne, en fonction de la symptomatologie de la patiente et ce, indépendamment du stade de l'endométriose.

Dans le cadre du diagnostic de l'endométriose, ce sont également les conclusions auxquelles sont arrivés les experts en charge de la rédaction des recommandations HAS publiées en 2017. En effet, l'échographie reste l'un des examens les moins coûteux, non irradiant et non invasif. Sa principale limite réside dans le fait d'être opérateur dépendant. L'amélioration du diagnostic se trouverait alors à la fois dans la formation des praticiens de premier recours mais aussi dans la formation des radiologues afin d'augmenter l'accès aux praticiens référents permettant alors l'orientation et la prise en charge plus rapides de ces patientes.

En conclusion, l'HE4 et le ROMA ne doivent pas être prescrits dans l'orientation diagnostique face à des symptômes évocateurs d'endométriose. Le CA 125 pourrait y trouver un intérêt mais sa faible spécificité n'en fait pas un bon marqueur de cette pathologie. Le ROMA pourrait être prescrit lors de la découverte d'une masse ovarienne atypique afin de distinguer un endométriome d'une néoplasie ovarienne mais l'échographie réalisée par un praticien référent semble l'examen de choix dans l'orientation diagnostique des pathologies pelviennes de la femme.

La relation entre endométriose et AMH reste encore controversée et notre travail pourrait être amélioré en augmentant la taille de notre cohorte et en colligeant les antécédents de notre population et le staging de la maladie.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire de non opposition

Centre Hospitalier Universitaire de Nice

Laboratoire de Biochimie, Uf d'Endocrinologie

Responsable projet : Dr P. Panaïa-Ferrari / chef service : Pr G. Chinetti

Téléphone: 04 92 03 76 04

Note d'information à l'intention des patients pour le prélèvement, la conservation et l'utilisation d'échantillons biologiques humains et d'utilisation des données à des fins de recherche

Madame, Monsieur,

Lors d'un séjour hospitalier, il arrive souvent que des échantillons biologiques comme sang, urine, salive,... de cellules ou de tissus soit prélevés et examinés. La plupart du temps, ces échantillons ne sont pas utilisés dans leur totalité à des fins de diagnostic et de traitement. Mais, combinés avec certaines données vous concernant (ex : âge, sexe, état de santé...) ils représentent des informations précieuses pour la recherche.

L'objectif de la recherche est de favoriser le développement des connaissances en santé. Elle n'a pas vocation à modifier ou adapter votre prise en charge pour vous-même ou votre famille.

Le programme de recherche pourra comprendre l'examen de vos caractéristiques génétiques. Elle n'aura pas pour objectif de poser, confirmer ou infirmer le diagnostic d'une maladie génétique mais de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine d'une maladie.

Les échantillons ainsi recueillis seront utilisés dans le cadre d'un programme de recherche sur l'endométriозe et conservés jusqu'à la fin de ce programme dans le Laboratoire d'Endocrinologie du CHU de Nice dirigé par le dr Patricia Panaïa-Ferrari (coordonnées). Passé ce délai, les échantillons seront détruits selon les dispositions réglementaires (articles R. 1335-1 à R.1335-14 du Code de Santé Publique).

La réalisation du programme de recherches

Les travaux de recherche pourront être conduits par les équipes du CHU de Nice seules, ou en collaboration avec des équipes d'autres structures de recherche publique (INSERM / CRNS...). Des collaborations peuvent être réalisées avec des équipes privées, industrielles, françaises ou étrangères. Des recherches pourront également être conduites par ces organismes en dehors de toute collaboration avec le CHU de Nice. Pour cela, le CHU de Nice pourra transférer gratuitement vos échantillons et les données médicales associées.

Confidentialité des données

Dans le cadre du programme de recherche, il est nécessaire de disposer de données vous concernant, associées à vos échantillons. Elles sont conservées dans votre dossier médical et gérées informatiquement.

En cas de traitement automatisé des données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé ont été, il devra être autorisé par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) selon la Loi 95-548 du 1 juillet 1994 et décret n° 95-682 du 09 mai 1995 complétée par la loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel du 6 août 2004, articles L53 à L61.

L'accès à vos données est strictement réglementé et se fera sous la responsabilité d'un médecin uniquement par des personnes habilitées, soumises au secret professionnel et collaborant au programme de recherche. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données à des fins de recherche en exprimant votre refus. Vous possédez un droit d'accès et de rectification, à tout moment, à vos données soit directement soit indirectement par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

De plus, elles ne peuvent être transmises à d'autres biobanques que si celles-ci observent les mêmes standards de confidentialité que le CHU de Nice.

Au terme du délai prévu par l'article R. 2045 de la Loi Informatique et Libertés, vous pourrez vérifier la destruction de ces données par l'intermédiaire du Laboratoire d'Hormonologie du CHU de Nice dirigé par le Dr P. Panaïa-Ferrari ou des autorités de santé.

Risques

Les risques engendrés par le prélèvement effectué dans le cadre de ce programme de recherche sont négligeables

Modalités administratives

1. Déclaration au CPP Sud Méditerranée V

L'organisme assurant la constitution de la collection, le CHU de Nice, a soumis cette constitution de collection d'échantillons biologiques à l'avis consultatif du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V conformément à la loi 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et a obtenu un avis favorable.

En cas de changement de finalité du programme de recherche pour lequel vous avez donné votre consentement, un nouvel avis du CPP SUD MEDITERRANEE V devra être sollicité et un nouveau consentement pourra vous être demandé.

2. Déclaration au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche (MESR)

L'organisme assurant la constitution de la collection, le CHU de Nice, a déclaré cette constitution de collection d'échantillons biologiques au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche (MESR) sous le numéro DC-2009-1012

Divers

1. Le donneur ne peut prétendre à aucun bénéfice commercial

Les résultats de ce programme de recherche peuvent, le cas échéant, contribuer au développement de produits commerciaux (par exemple de nouveaux médicaments). Par votre consentement, vous renoncez à toute prétention à des bénéfices commerciaux ou brevets en relation avec vos échantillons et données.

2. Indemnisation

Votre participation à ce programme de recherche ne pourra donner lieu à aucune indemnité.

3. Droit de révocation

Vous pouvez à tout moment révoquer votre consentement. Une fois votre consentement révoqué, vos échantillons et vos données ne pourront plus être utilisés et seront détruits.

Vous pouvez adresser votre révocation au Dr Patricia Panaïa-Ferrari, laboratoire d'Endocrinologie, Pavillon Hôpital Pasteur, 30 avenue de la Voie Romaine 06001 Nice cedex 1

Votre participation est libre

Avant de vous décider, nous récapitulons les informations essentielles :

- Vous et vous seul pouvez décider de mettre vos données et échantillons à disposition de la recherche, ceci tout à fait librement, sans pression et après avoir obtenu les informations nécessaires.
- Le fait de donner votre consentement ne donnera lieu à aucun avantage ni inconvénient pour vous. Le diagnostic et le traitement de votre maladie ne seront influencés en aucune façon.

Vous souhaitez en savoir davantage ?

Si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires, vous pouvez vous adresser au médecin responsable qui pourra vous renseigner de manière détaillée :

Dr Patricia Panaïa-Ferrari au numéro 04 92 03 76 04

Afin d'exprimer votre choix, nous vous demandons de bien vouloir lire, cocher, dater, et signer dans le cadre réservé la non-opposition qui se trouve à la suite de cette note d'information. Vous avez la possibilité de demander un délai de réflexion et de poser toutes les questions relatives à cette démarche avant de prendre votre décision.

Quelle que soit votre décision, nous tenons à vous remercier de l'attention que vous avez portée à la lecture de ce document.

Nom.....Prénom

Adresse.....
.....

Atteste :

Ne pas m'opposer à l'utilisation de mes échantillons et des données anonymisées associées dans le cadre du programme de recherche sur l'endométriose.

M'opposer à l'utilisation de mes échantillons et des données anonymisées associées dans le cadre du programme de recherche sur l'endométriose.

Des réponses ont été apportées à toutes mes questions. J'ai disposé d'un délai de réflexion avant de prendre ma décision.

Fait à Nice, le

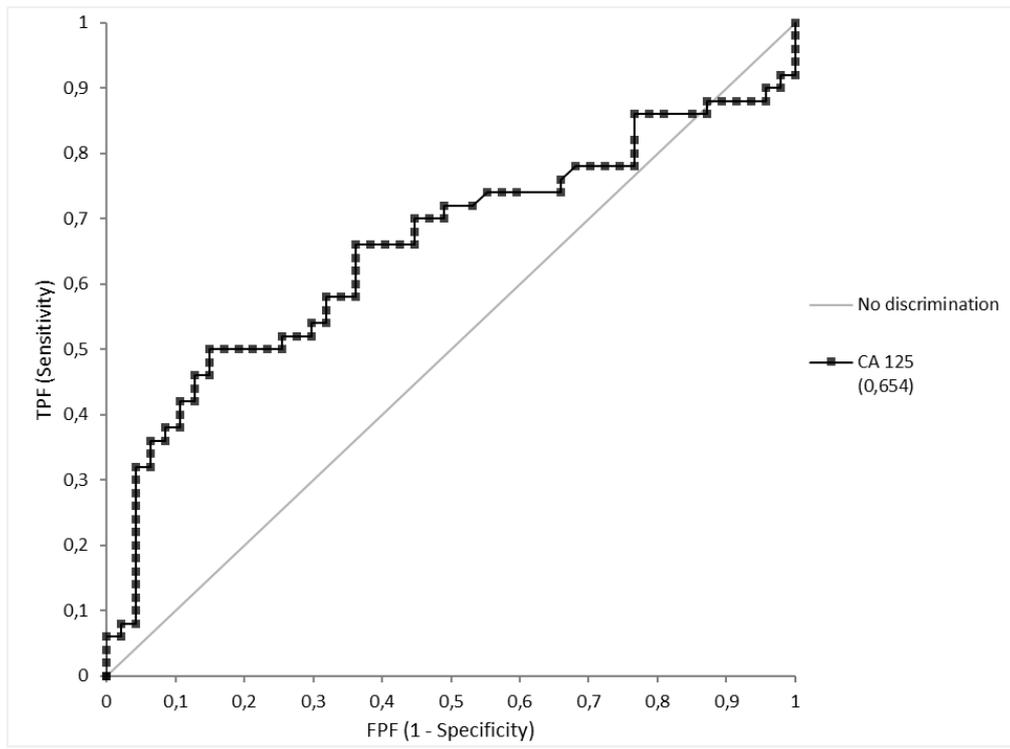
Fait à, le

Signature du médecin

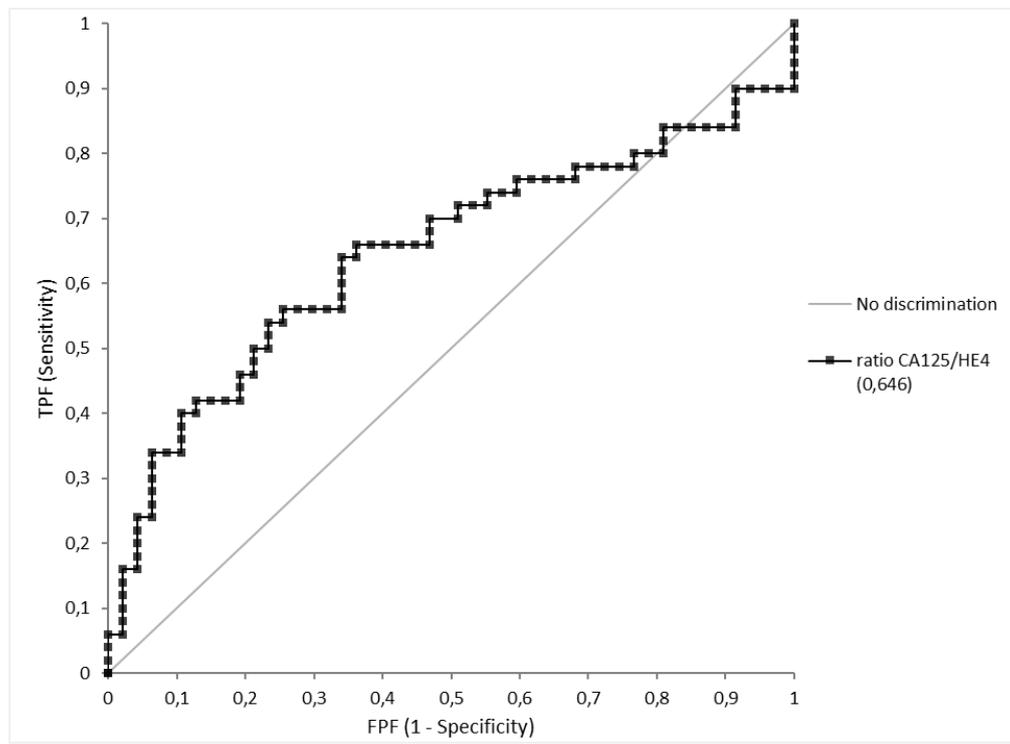
Signature du patient

Fait en deux exemplaires dont un remis au patient.

Annexe 2 : Courbe ROC du CA 125 dans le diagnostic de l'endométri



Annexe 3 : Courbe ROC du rapport CA125/HE4 dans le diagnostic de l'endométri



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vigano P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004 ;18 : 177-200
- [2] Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de l'endométriose. CNGOF 2006
- [3] Jenkins S., Olive D.L., Haney A.F. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution *Obstet. Gynecol.* 1986;67:335-338
- [4] Vercellini P., Aimi G., De Giorgi O., Maddalena S., Carinelli S., Crosignani P.G. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998 ;105 : 1018-1021
- [5] A. Quibel, L. Puscasiu , L. Marpeau , H. Roman Les médecins traitants devant le défi du dépistage et de la prise en charge de l'endométriose: résultats d'une enquête *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2013 ; 41 : 372-380
- [6] HAS Santé : Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de l'endométriose – Décembre 2017
- [7] C. Poncelet, G. Ducarme Prise en charge de l'endométriose : les bonnes pratiques de la coelioscopie diagnostique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 36 (2007) 135–140
- [8] Santulli P. et all. Increased serum CA 125 is a marker for severity of deep endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology* 2015; Volume 22, Issue 2, Pages 275-284
- [9] E Ozhan, A Kokcu, K Yanik, M Gunaydin. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in Endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 178 (2014) 128–133
- [10] Yang J, Sa M, Huang M, et al. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem* 2013;46:1705–8.
- [11] Park Y, Kim Y, Lee EY, Lee JH, Kim HS. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostics performances for ovarian cancer. *Int J Cancer* 2012;130:1136–44.
- [12] Galgano MT, Hampton GM, Frierson Jr HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006; 19 : 847-53
- [13] Bolstad N, Oijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol* 2012;33:141–8.
- [14] Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014.
- [15] Richard G. Moore et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 349.e7 (2012)

- [16] Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 2011;57:1534–44.
- [17] Nagy Jr B, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem* 2012;49:377–80.
- [18] Simona Ferraro, Domitilla Schiumarini, Mauro Panteghini. Human epididymis protein 4: Factors of variation. *Clinica Chimica Acta* 438 (2015) 171–177
- [19] M. Hallamaa, P. Suvitie, K. Huhtinen, J. Matomäki, M. Poutanen. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women. *Gynecologic Oncology* 125 (2012) 667–672
- [20] J Lin, J Qin, V Sangvatanakul. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 167 (2013) 81–85
- [21] Lokich E et al. Assessing the risk of ovarian malignancy algorithm for the conservative management of women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2015 Nov;139(2):248-52
- [22] Moore RG et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014 Dec;135(3):547-51
- [23] Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertility and Sterility.* 2008 Aug;90(2):395-400.
- [24] De Ziegler D., Gayet V. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod* 2012 27(11):3294-303
- [25] De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 357-62.
- [26] Themmen AP et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Human Reprod* 2002 17(12):3065-71.
- [27] Fanchin R., Schonäuer L-M., Righini C., Guibourdenche J., Frydman R., et Taieb J. Serum anti müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than inhibin B, estradiol, FSH, and LH on day 3. *Human Reprod* (2003) 18 (2), 323-327.
- [28] Seifer D., MacLaughlin D., Christian B., Feng B. et Shelden R. Early follicular müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility* (2002) 77, 468-471.
- [29] Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, Kiyomizu M, Teramoto M, Kitaoka Y, Honjo H. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):1999-2003.
- [30] Zeng Q, Liu M, Zhou N, Liu L, Song X. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer. *Clin Chim Acta.* 2016 Apr 1;455:102-6

- [31] Cheng D, Sun Y, He H. The diagnostic accuracy of HE4 in lung cancer: a meta-analysis. *Dis Markers*. 2015;2015:352670
- [32] Gündüz UR et al. A new marker for breast cancer diagnosis, human epididymis protein 4: A preliminary study. *Mol Clin Oncol*. 2016 Aug;5(2):355-360.
- [33] Capriglione S et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: the new serum biomarker HE4. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Jan;17(1):9-18
- [34] Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievska J, Nikolova N. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Dec;43(12):1870-1879.
- [35] Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, Bourne T, Timmerman D, Van Calster B. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol*. 2013 May;129(2):377-83
- [36] Piovano E, Cavallero C, Fuso L, Viora E, Ferrero A, Gregori G, Grillo C, Macchi C, Mengozzi G, Mitidieri M, Pagano E, Zola P. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of 2017 Sep;50(3):395-403.
- [37] Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, Timmerman D, Vergote I. Different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1649-56
- [38] Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jan;172:62-4
- [39] Carrarelli P, Rocha AL, Belmonte G, Zupi E, Abrão MS, Arcuri F, Piomboni P, Petraglia F. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1353-8
- [40] Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, Kulda V, Topolcan O. Follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone, insulin-like growth factor 1 and leptin in women with fertility disorders. *Syst Biol Reprod Med*. 2018 Jun;64(3):220-223

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TITRE: Evaluation of HE4 and the ROMA score to diagnose endometriosis

INTRODUCTION: Endometriosis is a common gynecologic disease but still largely unknown. The diagnosis is based on the detection of surgical evocative lesions, but this cannot be done in all cases. Currently, there is no blood marker to help the diagnosis. He4 and ROMA, respectively a known biomarker and a biological score used for epithelium ovarian cancer, have not been tested for Endometriosis diagnosis. The primary objective of this study was to evaluate HE4 and the ROMA score as a diagnostic marker for endometriosis. The secondary objective was to compare AMH levels in a population with endometriosis versus a healthy population.

MATERIAL AND METHOD: This was a case-control study that included adult women, followed in our department and for whom an AMH dosage was available in a previously serum bank. The "case" group was composed of women for whom the diagnosis of endometriosis had been done by surgery or highly suspected on a bundle of clinical arguments associated with compatible imaging (MRI or pelvic ultrasound). The "control" group consisted of patients followed in the department of Reproductive Medicine. We compare all three biomarkers levels as well as the ROMA score between our patients and healthy women.

RESULTS: The ROMA scores were, on average, higher in the patient group, but this difference was not significant (7.52 % vs 6.76 % ($p = 0.470$)). HE4 rates are not different between the "case" and the "control" group (45.71 pmol/l vs 47.57 pmol/l ($p = 0.527$)).

However, the rate of CA 125 was significantly higher in patients with endometriosis than in healthy patients (45.95 UI/ml vs 22.29 UI/ml ($p = 0.005$)) while the level of AMH was lower (2.35 ng/ml vs 4.39 ng/ml ($p = 0.004$)).

CONCLUSION: Determination of He4 and ROMA score do not help when endometriosis is suspected. AMH level appears lower in patients with endometriosis.

Key words: endometriosis, HE4, CA 125, ROMA, biomarker