



**HAL**  
open science

## L'endométrieose : accompagnement par le pharmacien d'officine

Adeline Digat

► **To cite this version:**

Adeline Digat. L'endométrieose : accompagnement par le pharmacien d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02939415

**HAL Id: dumas-02939415**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02939415v1>**

Submitted on 15 Sep 2020

**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 CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 28 novembre 2019  
par  
**Adeline DIGAT**

# L'ENDOMÉTRIOSE : ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Directeur de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

## Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Chantal SAVANOVITCH**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M Alain ROLLAND**

Docteur en pharmacie, Coulanges-lès-Nevers

**Mme Brigitte VENNAT**

Doyen et Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M Geoffrey PHILIPPE**

Docteur en pharmacie, Guérisny





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 28 novembre 2019  
par  
**Adeline DIGAT**

# L'ENDOMÉTRIOSE : ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

Directeur de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

## Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**

Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Chantal SAVANOVITCH**

Maître de conférences,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M Alain ROLLAND**

Docteur en pharmacie, Coulanges-lès-Nevers

**Mme Brigitte VENNAT**

Doyen et Professeur,  
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M Geoffrey PHILIPPE**

Docteur en pharmacie, Guérisny



# Remerciements

*À Madame Marie-Ange CIVIALE, professeur*

*pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir encadrer la réalisation de ma thèse, pour votre soutien, votre écoute et votre bienveillance*

*À Monsieur Alain ROLLAND, pharmacien*

*pour votre soutien et votre confiance en moi pendant toutes ces années, merci de m'avoir soutenue et motivée dans l'écriture de cette thèse*

*À Madame Chantal SAVANOVITCH, maître de conférences*

*pour votre présence aujourd'hui, votre enseignement tout au long de mes études et votre écoute*

*À Madame Brigitte VENNAT, doyen et professeur*

*pour la qualité de votre enseignement, votre enthousiasme et votre disponibilité auprès des étudiants*

*À Monsieur Geoffrey PHILIPPE, pharmacien*

*merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de m'avoir soutenu pendant l'écriture de cette thèse*

*À mes parents et à ma famille*

*que ce travail soit la reconnaissance de votre soutien et de vos encouragements*

*À mes amis et collègues*

*pour leur soutien, leurs encouragements et leur bonne humeur, c'est un réel plaisir de travailler avec vous*



# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	4
TABLE DES MATIÈRES .....	5
LISTE DES FIGURES .....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	12
INTRODUCTION.....	14
<b>1. Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin .....</b>	<b>15</b>
1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin.....	16
1.1.1. Les ovaires .....	17
1.1.2. Les différents follicules et la folliculogénèse.....	17
1.1.3. Les trompes de Fallope.....	19
1.1.4. L'utérus .....	20
1.1.5. L'endomètre .....	20
1.1.6. Le vagin et les organes génitaux externes.....	21
1.2. Le cycle menstruel.....	23
1.2.1. L'axe hypothalamo-hypophyséogonadique.....	23
1.2.1.1. Hypothalamus .....	23
1.2.1.2. Hypophyse.....	23
1.2.2. Régulations hormonales du cycle menstruel .....	24
<b>2. L'endométriose.....</b>	<b>27</b>
2.1. Généralités .....	28
2.1.1. Définitions.....	28
2.1.2. Épidémiologie .....	29
2.1.3. Incidence socioéconomique .....	30



2.2.	Étiologies de l'endométriose .....	32
2.2.1.	Théorie rétrograde .....	32
2.2.2.	Théorie métaplasique coelomique .....	33
2.2.3.	Théorie des métastases par voies lymphatique et vasculaire.....	34
2.3.	Anatomie et physiopathologie de l'endométriose .....	35
2.3.1.	Les facteurs influençant le développement de l'endométriose .....	35
2.3.1.1.	Les facteurs génétiques .....	35
2.3.1.2.	Les facteurs mécaniques.....	35
2.3.1.3.	Les facteurs hormonaux.....	35
2.3.1.4.	Les facteurs angiogéniques.....	37
2.3.1.5.	Les facteurs inflammatoires et immunologiques .....	38
2.3.2.	Les lésions endométriosiques .....	39
2.3.2.1.	Les implants endométriosiques .....	39
2.3.2.2.	L'endométriome ou kyste hémorragique ovarien.....	42
2.3.2.3.	Les adhérences.....	43
2.3.3.	Les localisations de l'endométriose .....	44
2.3.3.1.	L'endométriose péritonéale.....	44
2.3.3.2.	L'endométriose profonde .....	44
2.3.3.3.	L'endométriose digestive.....	46
2.3.3.4.	L'endométriose urinaire.....	47
2.3.3.5.	Les localisations rares .....	48
2.3.4.	Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose .....	49
2.4.	Les classifications de l'endométriose.....	51
2.4.1.	La classification AFSr.....	51
2.4.2.	La classification EFI .....	51
2.5.	Les symptômes de l'endométriose .....	53
2.5.1.	Les douleurs.....	53
2.5.1.1.	Les dysménorrhées .....	54
2.5.1.2.	La dysurie et les troubles urinaires.....	55
2.5.1.3.	La dyspareunie profonde .....	56
2.5.1.4.	La dyschésie et les troubles digestifs.....	56
2.5.1.5.	Les algies pelviennes chroniques .....	56
2.5.2.	L'hypofertilité .....	57



2.6.	Le diagnostic de l'endométriose .....	58
2.6.1.	Le diagnostic clinique .....	58
2.6.1.1.	L'interrogatoire .....	58
2.6.1.2.	Les douleurs associées à l'endométriose.....	59
2.6.1.3.	Évaluation de la qualité de vie .....	59
2.6.1.4.	L'examen gynécologique.....	60
2.6.2.	Examens de première intention .....	60
2.6.3.	Examens de deuxième intention .....	61
2.6.4.	Les autres examens .....	62
2.6.4.1.	Exploration de l'endométriose rectosigmoïdienne .....	63
2.6.4.2.	Exploration de l'endométriose urinaire.....	63
2.6.5.	Stratégie diagnostique devant des douleurs pelviennes chroniques .....	63
2.6.6.	Coélioscopie diagnostique .....	65
<b>3.</b>	<b>Les traitements de l'endométriose .....</b>	<b>66</b>
3.1.	Les traitements médicamenteux .....	67
3.1.1.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	68
3.1.1.1.	Mécanisme d'action des AINS.....	68
3.1.1.2.	AINS ayant l'AMM dans les dysménorrhées.....	68
3.1.1.1.	Effets indésirables et contre-indications principaux .....	69
3.1.2.	Les autres antalgiques et les antispasmodiques .....	71
3.1.3.	La contraception œstroprogestative .....	72
3.1.3.1.	Mode d'action et intérêts dans l'endométriose.....	72
3.1.3.2.	Les molécules disponibles.....	74
3.1.3.3.	Effets indésirables et contre-indications .....	74
3.1.4.	Les progestatifs.....	76
3.1.4.1.	Classification des progestatifs.....	76
3.1.4.2.	Mode d'action et intérêt dans l'endométriose.....	77
3.1.4.3.	Progestatifs utilisées dans l'endométriose.....	77
3.1.4.4.	Effets indésirables et contre-indications .....	79
3.1.5.	Les agonistes de la GnRH : GnRHα.....	80
3.1.5.1.	Fonctionnement de la GnRH.....	80
3.1.5.2.	Mode d'action et intérêt dans l'endométriose.....	80





3.1.5.3. Les molécules utilisées dans l'endométriose.....	81
3.1.5.4. Effets indésirables et contre-indications .....	82
3.1.6. Le danazol .....	84
3.1.6.1. Description et mode d'action .....	84
3.1.6.2. Effets secondaires et contre-indications .....	84
3.2. La prise en charge chirurgicale.....	86
3.2.1. La chirurgie radicale.....	86
3.2.2. La chirurgie conservatrice .....	87
3.2.3. L'endométriose péritonéale superficielle .....	87
3.2.4. Les endométriomes ovariens .....	87
3.2.5. L'endométriose profonde.....	88
3.2.6. La prévention des adhérences post-opératoires .....	88
3.2.7. Traitement médical pré et pos-topératoire .....	89
3.3. L'endométriose chez l'adolescente.....	90
3.4. Les nouvelles approches thérapeutiques .....	91
3.4.1. Les inhibiteurs de l'aromatase .....	91
3.4.2. Les antagonistes de la GnRH .....	92
3.4.3. Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone : SPRM .....	92
3.4.4. Les inhibiteurs spécifiques.....	93
3.5. Prise en charge de l'infertilité dans l'endométriose .....	94
3.5.1. La Fécondation In Vitro dans l'endométriose .....	94
3.5.2. L'endométriose superficielle .....	95
3.5.3. L'endométriose profonde.....	95
3.5.4. L'endométriome .....	96
3.5.5. La préservation de la fertilité .....	96
3.6. Les centres experts.....	97
3.6.1. Fonctionnement des centres experts.....	98
3.6.2. Les missions des centres experts.....	99
3.7. Les protocoles de prise en charge.....	101
<b>4. L'accompagnement de la femme atteinte d'endométriose par le pharmacien d'officine.....</b>	<b>105</b>
4.1. Rôle du pharmacien d'officine dans le diagnostic de l'endométriose.....	106



4.2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la patiente atteinte d'endométriose.....	107
4.2.1. Compréhension du traitement médicamenteux.....	107
4.2.1.1. Conseils lors de la délivrance d'AINS .....	107
4.2.1.2. Conseils lors de la délivrance d'oestroprogestatifs .....	108
4.2.1.3. Conseils lors de la délivrance de progestatifs à dose antigonadotrope .....	108
4.2.1.4. Conseils lors de la délivrance d'agonistes de la GnRH.....	109
4.2.2. Les thérapeutiques alternatives et les règles hygiéno-diététiques .....	110
4.2.2.1. L'alimentation .....	110
4.2.2.2. La phytothérapie .....	111
4.2.2.3. L'aromathérapie.....	112
4.2.2.4. L'homéopathie .....	112
4.2.2.5. Les autres traitements complémentaires.....	114
4.2.2.6. Les cures thermales .....	114
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>115</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>116</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>126</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>138</b>



# Liste des figures

Figure 1 : anatomie de l'appareil génital féminin (1).....	16
Figure 2 : folliculogenèse ovarienne du follicule primordial au follicule préovulatoire (2).....	18
Figure 3 : régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et les rétrocontrôles (4).....	26
Figure 4 : profils hormonaux, courbe de température et maturation endométriale au cours du cycle menstruel (4).....	26
Figure 5 : affiche de la première campagne nationale d'information sur l'endométriose en 2016 (17) .....	30
Figure 6 : physiopathologie de l'endométriose ovarienne et péritonéale superficielle (19) .....	41
Figure 7 : pourcentage de grossesse estimé en fonction du score efi (108) .....	52
Figure 8 : examens de première intention à la recherche d'une endométriose (65).....	61
Figure 9 : examens de deuxième intention à la recherche d'une endométriose (65).....	62
Figure 10 : stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles) (65) .....	64
Figure 11 : compétences des centres experts.....	98
Figure 12 : missions de communication des centres experts en endométriose (97) .....	100
Figure 13 : moyens de communication d'un centre expert en endométriose (97).....	100
Figure 14 : arbre décisionnel des principaux symptômes douloureux de l'endométriose rencontrés en soins primaires hors infertilité (8) (70).....	101
Figure 15 : prise en charge de l'endométriose évoquée devant un syndrome douloureux (8) (70) .....	102
Figure 16 : prise en charge d'un endométriome (8) (70).....	103
Figure 17 : prise en charge d'une infertilité dans le contexte d'endométriose (8) (70).....	104



# Liste des tableaux

Tableau I : fréquence des atteintes d'endométriose profonde selon la série chirurgicale de Chapron (41).....	45
Tableau II : distribution anatomique des lésions d'endométriose pelvienne profonde (43) (45)	46
Tableau III : fréquence des principaux signes cliniques.....	53
Tableau IV : AINS ayant l'AMM dans les dysmenorrhées (60) (75) (76).....	69
Tableau V : progestatifs utilisés pour l'endométriose en France (60) (70) (73) (79) .....	78
Tableau VI : agonistes de la GnRH ayant une AMM dans l'endométriose (70) (73) (76).....	82



# Liste des abréviations

AFS : American Fertility Society

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APC : Algies Pelviennes Chroniques

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Colo-CT : Colo-scanner

COP : Contraception œstroprogestative

COX : Cyclo-Oxygénase

DMO : Densité Minérale Osseuse

DIU : Dispositif Intra-Utérin (stérilet)

EAOC : Cancer de l'Ovaire Associé à l'Endométriose

EE ou E<sub>2</sub> : ÉthinylEstradiol

EER : Écho-Endoscopie Rectale

EEV : Écho-Endoscopie Vaginale

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicule Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

GnRHa : Agoniste de la GnRH

hCG : Human Chorionic Gonadotrophine

IL : InterLeukine

ICSI : IntraCyttoplasmic Sperm Injection

IMC : Indice de Masse Corporel

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LH : Luteinizing Hormone

LNG : Lévonorgestrel

MIF : Inhibiteur de la Mutation des Macrophages

MMP : Métalloprotéase Matricielle

NK : Natural Killer



OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PG : Prostaglandines

SERM : Selective Estrogene Receptor Modulator = modulateur sélectif des récepteurs  
aux estrogènes

SIU : Système Intra-Utérin

SPRM : Selective Progesteron Receptor Modulator = modulateur sélectif des récepteurs  
à la progestérone

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

TIMP : Tissue Inhibitor of Métalloprotéases

TNF : Tumor Necrosis Factor

TV : Toucher Vaginal

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor



# Introduction

L'endométriose est une maladie chronique et fréquente, une femme en âge de procréer sur 10 est touchée. Malgré cette prévalence élevée, l'endométriose reste une maladie méconnue non seulement par le grand public mais également par les professionnels de santé. Le délai de prise en charge des femmes est encore trop long. Le retard de diagnostic entraîne une souffrance physique et psychologique.

Depuis quelques années, les campagnes d'information successives parrainées par des personnalités permettent la mise en avant de cette maladie mais le chemin est encore long.

Actuellement, des centres experts régionaux se mettent en place. Leur objectif est non seulement d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patientes de par leur proximité géographique mais également d'avoir un rôle d'information auprès du grand public et des professionnels de santé.

Au comptoir, le pharmacien d'officine et son équipe accueillent des femmes atteintes ou potentiellement atteintes d'endométriose et sont pour les patients des professionnels de santé de proximité facilement accessibles. Leur rôle est d'informer les patientes à profil « endométriosique » et de les orienter dans le parcours de soins. Après le diagnostic, le pharmacien devra pouvoir expliquer à la patiente la prise en charge de sa maladie, l'accompagner et la conseiller pour améliorer l'observance du traitement.

Après un rappel de l'anatomie et de la physiologie de l'appareil génital féminin, une description de l'endométriose sera posée suivie de sa prise en charge détaillée. Pour finir, nous allons évoquer la place que le pharmacien d'officine peut avoir à l'heure actuelle dans la prise en charge de l'endométriose.



# *1. Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin*





## 1.1. Anatomie de l'appareil génital féminin

(1) (2) (3) (4)

L'appareil génital féminin se compose de 2 ovaires reliés à l'utérus par les trompes de Fallope. A sa partie inférieure, l'utérus est relié au vagin par le col de l'utérus.

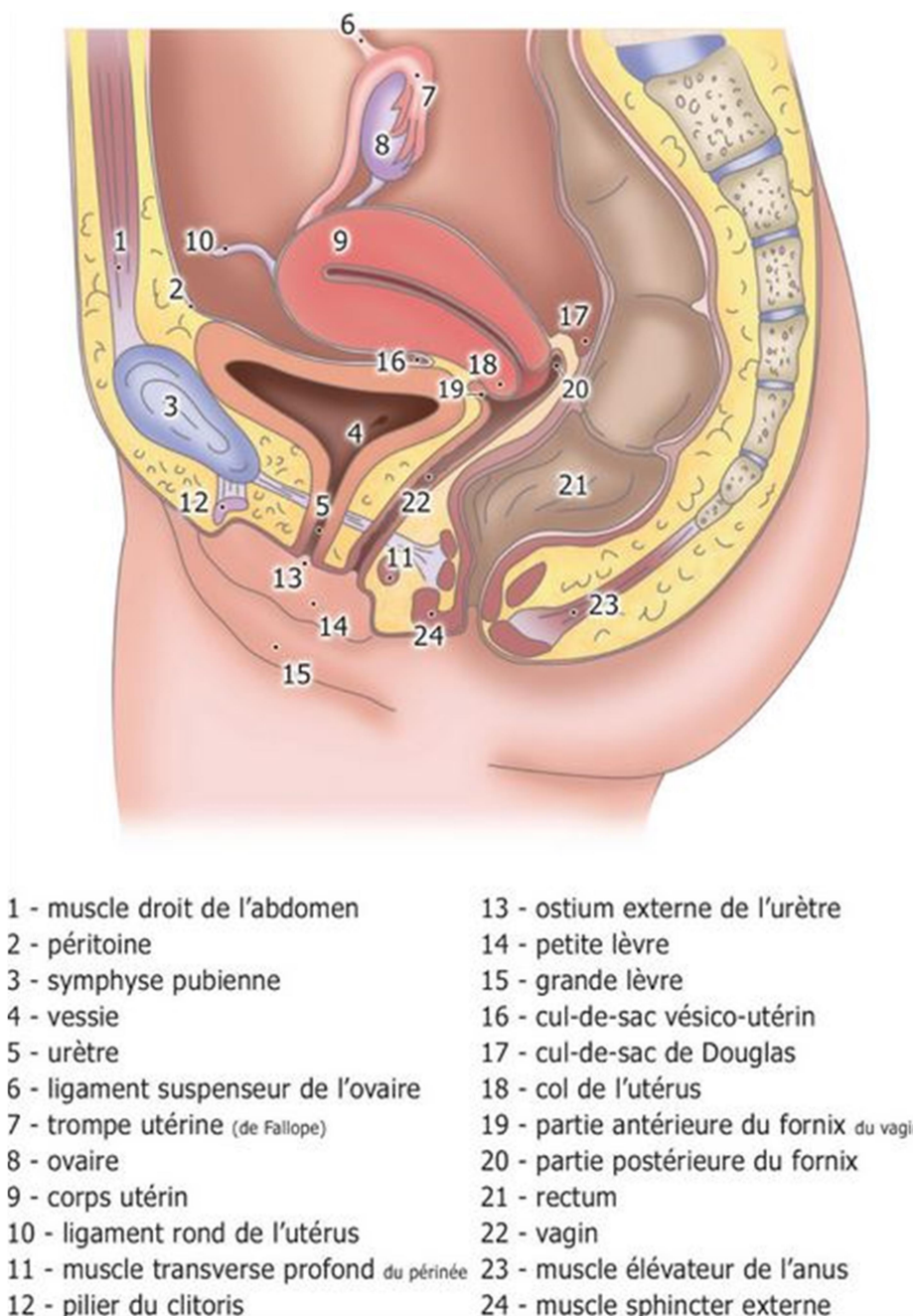


Figure 1 : anatomie de l'appareil génital féminin (5)



### 1.1.1. Les ovaires

(1) (2)

Les ovaires sont au nombre de 2, chacun situé d'un côté de l'utérus. A l'âge adulte, l'ovaire a une forme ovoïde d'environ 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Les ovaires sont situés à l'extérieur du péritoine.

Les ovaires ont une double fonction : une fonction gamétogène en assurant la croissance, la maturation et la libération de l'ovocyte (gamète femelle mûr) et une fonction endocrinienne par la synthèse des stéroïdes sexuels (estradiol et progestérone principalement).

L'ovaire est divisé en deux zones : la médulla au centre et le cortex, zone beaucoup plus développée, en périphérie. Le cortex, appelé également « stroma ovarien » est un tissu conjonctif riche en fibroblastes dans lequel sont inclus la réserve ovarienne et les follicules en croissance.

### 1.1.2. Les différents follicules et la folliculogénèse

(1) (3)

La folliculogénèse est la croissance et la maturation de l'ovocyte. Elle débute dès la vie fœtale et se termine à la ménopause. Elle se divise en quatre étapes :

- ✓ **Initiation** du follicule primordial quiescent jusqu'au stade préantral (180 jours).

Le *follicule primordial* est un ovocyte bloqué au premier stade de division de méiose. Il est entouré d'une couche de cellules épithéliales (la granulosa). Les follicules primordiaux, au repos, représentent 95% de la population folliculaire ; ils constituent la réserve ovarienne. Cette réserve diminue avec l'âge de la femme soit par apoptose soit par entrée en phase de croissance.

- ✓ **Croissance basale** (70 jours).

Les follicules primordiaux entrent en croissance. Leur taille augmente par la prolifération des cellules de la granulosa et par l'augmentation de la taille de l'ovocyte. On passe d'un follicule primaire (une couche de cellule de la granulosa) à un *follicule secondaire* (plusieurs couches de cellules de la granulosa) puis à un *follicule préantral* (apparition de la thèque interne). Les cellules de la granulosa produisent un liquide qui constituera l'antre du follicule. On passe alors à un follicule

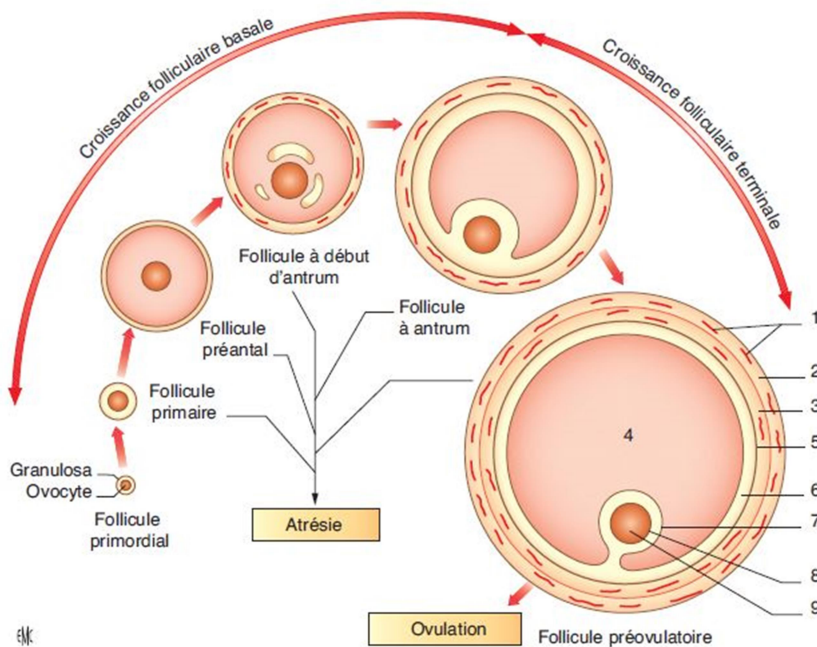


à antrum ou tertiaire. L'ovocyte est inclus dans des cellules de la granulosa et fait saillie dans l'antrum.

Cette croissance n'est pas sous la dépendance de la Follicule Stimulating Hormone (FSH) et de la Luteinizing Hormone (LH). Elle se fait sous l'influence de facteurs paracrines<sup>1</sup> et autocrines<sup>2</sup> sécrétés par les follicules eux-mêmes.

- ✓ **Sélection** du follicule pré-ovulatoire caractérisée par la dominance d'un follicule, plus sensible à la FSH.

Elle débute à la fin de chaque cycle menstruel et est dépendante de la FSH et de la LH. En début de cycle, les taux élevés de FSH permettent le recrutement de quelques *follicules à antrum*. La FSH induit une prolifération des cellules de la granulosa, une production accrue d'estradiol, l'expression des récepteurs à la LH et l'échappement à l'atréisie. Rapidement, un seul follicule est sélectionné, les autres follicules sélectionnables subissant une atréisie. Les cellules de la granulosa prolifèrent intensément et la concentration d'estradiol augmente. L'acquisition de l'activité aromatasé permet le passage du statut androgénique au statut œstrogénique (l'enzyme aromatasé transforme les androgènes en œstrogènes).



**Figure 3.** Folliculogénèse ovarienne : représentation schématique de la croissance folliculaire du follicule primordial au follicule préovulatoire (d'après [5]). 1. Vascularisation thécale; 2. thèque externe; 3. thèque interne; 4. antrum; 5. membrane basale; 6. granulosa; 7. cumulus oophorus; 8. zone pellucide; 9. ovocyte.

**Figure 2 : folliculogénèse ovarienne du follicule primordial au follicule pré-ovulatoire (1)**

<sup>1</sup> Paracrine : Qualifie une sécrétion interne d'une cellule dont le produit agit sur des cellules voisines, par diffusion ou contiguïté. (109)

<sup>2</sup> Autocrine : Qualifie une sécrétion, dont le produit agit sur la cellule sécrétrice elle-même ou sur une cellule voisine du même type. (109)



- ✓ **Maturation** définie par l'acquisition de récepteurs à la LH (luteinizing hormone) par les cellules de la granulosa (8 jours).

Cette maturation se déroule dans la première partie du cycle. La taille du *follicule pré-ovulatoire* augmente par multiplication cellulaire et par accroissement de la taille de l'antrum. Au 12<sup>ème</sup> jour du cycle, les cellules de la granulosa acquièrent les récepteurs à la LH et produisent de l'estradiol. Le taux élevé d'estradiol induit un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse et provoque ainsi le pic de LH à l'origine de l'ovulation. Un ovocyte mûr est libéré 24 à 36 heures après le pic d'estradiol par rupture des différentes couches de la thèque. Les cellules de la granulosa acquièrent des récepteurs à la progestérone. Le follicule passe d'un statut œstrogénique à un statut progestatif.

- ✓ **Lutéinisation.**

Sans ovulation, l'ovocyte dégénère en 24 heures. Les fragments du follicule restants après l'expulsion de l'ovocyte forment le *corps jaune*. Les cellules de la granulosa produisent de la progestérone et de l'estradiol sous l'effet de la LH. Le corps jaune vit entre 14 et 16 jours. Le corps jaune devient de moins en moins sensible à la LH et produit de moins en moins d'hormones. C'est la chute hormonale qui est à l'origine de l'arrivée des règles. Le corps jaune involue et devient *corps blanc* avant de disparaître.

En cas de grossesse, le corps jaune, sous l'influence de la hCG produite par l'embryon, continue de sécréter de la progestérone et de l'estradiol pendant les trois premiers mois de grossesse.

### 1.1.3. Les trompes de Fallope

(2)

C'est un conduit musculo-membraneux pair et symétrique reliant chaque ovaire à une corne utérine.

- ✓ Coté ovarien, **l'infundibulum ou le pavillon** de la trompe est « en entonnoir ». Il permet la jonction entre la cavité tubaire et s'ouvre par un orifice de 2 mm au niveau du péritoine, l'ostrium abdominal. Ce dernier est bordé par un ensemble de franges semblable à une corolle de fleur d'œillet.



- ✓ Vient ensuite **l'ampoule tubaire** appelée aussi chambre de fécondation. Elle fait 7 à 8 cm de long.
- ✓ **L'isthme tubaire** fait 3 à 4 cm de long.
- ✓ **La partie utérine** est située dans l'épaisseur du muscle utérin. Elle fait 1 cm de long et débouche dans la partie supérieure de l'utérus par un orifice, l'ostium utérin.

#### 1.1.4. L'utérus

(2)

L'utérus est un organe musculaire creux. Il mesure 6 à 8 cm de long et 4 cm de large. La partie haute du corps de l'utérus, **le fundus**, est de forme conoïde aplati d'avant en arrière et transversalement rectiligne chez la nullipare et convexe chez la multipare. De part et d'autre du fundus, on retrouve les **cornes utérines** qui se poursuivent par les trompes utérines. Un étranglement, **l'isthme utérin**, sépare le corps utérin du col utérin. Le **col utérin** est traversé par le canal cervical depuis l'utérus, partie supra-vaginale du col jusqu'au vagin, partie intra-vaginale du col.

Le péritoine recouvre l'utérus et les organes adjacents formant des culs-de-sac :

- Le cul-de-sac vésico-utérin entre la vessie et l'utérus, en avant de l'utérus ;
- Le cul-de-sac de Douglas entre le rectum et l'utérus. Il est en rapport avec la partie postérieure du fornix du vagin.

#### 1.1.5. L'endomètre

(4)

L'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques cycliques selon 4 phases : proliférative, sécrétoire, menstruelle et régénérative. Toutes ces modifications ont pour but de créer un environnement en vue d'une éventuelle nidation et suit le rythme du cycle menstruel.

Les deux tiers supérieurs de la muqueuse correspondent à la partie fonctionnelle alors que le tiers inférieur, la partie basale, ne subit que des variations minimales.



**La phase proliférative** correspond aux 14 premiers jours du cycle. Sous l'influence des œstrogènes, le stroma, les glandes et les vaisseaux sanguins prolifèrent, le volume de la muqueuse endométriale augmente.

**La phase sécrétoire** débute après l'ovulation et dure jusqu'au dernier jour du cycle. Cette phase est sous l'influence de la progestérone. Il y a une synthèse accrue et une accumulation de glycogène. Au 21<sup>ème</sup> jour, les vacuoles remplies de glycoprotéines se détachent de la paroi. C'est la période optimale pour l'implantation du blastocyste s'il y a eu fertilisation. Par la suite, l'endomètre devient réfractaire à la nidation.

Le stroma est composé de fibroblastes spécialisés. Dès le 20<sup>ème</sup> jour du cycle, le stroma se modifie sous l'influence de prostaglandines et de la progestérone. Les fibroblastes se transforment en cellules déciduales<sup>3</sup> contributrices à la destruction du stroma via une activité phagocytaire.

**La phase menstruelle** est le résultat de l'autodigestion enzymatique et d'une nécrose ischémique liée aux prostaglandines. Les enzymes contenues dans les lysosomes sont libérées durant la 2<sup>ème</sup> partie de la phase sécrétoire. La vasoconstriction et la contraction entre l'endomètre et le myomètre conduisent à l'ischémie de la partie fonctionnelle et à la desquamation du tissu, aboutissant au sang menstruel.

**La phase régénérative** débute pendant les menstruations et dure les premiers jours de la phase proliférative. L'épithélium se régénère, les glandes prolifèrent. Cette phase est sous l'influence des œstrogènes, le nombre de récepteurs aux estrogènes étant très important sur la partie basale de l'épithélium.

### 1.1.6. **Le vagin et les organes génitaux externes**

(2)

Le vagin est un organe musculo-membraneux situé entre la vessie et l'urètre côté antérieur et le rectum côté postérieur. Il mesure environ 8 cm pour la paroi antérieure et 10 cm pour la paroi postérieure et s'étend de l'utérus au vestibule de la vulve.

---

<sup>3</sup> Cellules déciduales : Cellules sécrétrices riches en lipides et en glycogènes, formées dans l'endomètre à partir de cellules du stroma à la suite de l'implantation de l'embryon et/ou de la présence de progestérone (110),



**Le fornix vaginal ou cul-de-sac annulaire** est dans la continuité de la partie intravaginale du col utérin. Le cul-de-sac est plus profond sur sa partie postérieure, en rapport avec le cul-de-sac de Douglas.

La paroi antérieure du vagin est séparée de la vessie par le septum vésico-vaginal et de l'urètre par le septum uréthro-vaginal.

Le quart supérieur de la paroi postérieure du vagin est recouvert du péritoine et forme avec le rectum, le cul-de-sac recto-utérin ou cul-de-sac de Douglas. Dans sa partie moyenne, le vagin est séparé du rectum par le septum recto-vaginal. Enfin, dans sa partie inférieure, il est séparé du canal anal par le centre tendineux du périnée.



## 1.2. Le cycle menstruel

(1) (3)

Le cycle menstruel débute du 1<sup>er</sup> jour des règles et se termine la veille du début des règles suivantes. Il dure 28 jours +/- 4 jours. Il se divise en 2 phases :

- La **phase folliculaire**, du 1<sup>er</sup> jour au pic ovulatoire de LH, correspond à la croissance du follicule pré-ovulatoire. Cette phase dure de 14 à 17 jours.
- La **phase lutéale**, du pic de LH au jour précédant les règles, correspond à l'apparition du corps jaune après lutéinisation du follicule ovulatoire. Cette phase dure 13 à 14 jours.

### 1.2.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

#### 1.2.1.1. Hypothalamus

(1) (6)

L'hypothalamus est un ensemble fonctionnel de noyaux et de fibres nerveuses. Il est situé au niveau du chiasma optique et du 3<sup>ème</sup> ventricule et relié à l'hypophyse par un système veineux de type porte.

L'hypothalamus régule le cycle menstruel via une neuro-hormone, la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) ou gonadolibérine. C'est un peptide constitué de 10 acides aminés. La GnRH est synthétisée principalement par les noyaux arqués. Elle est libérée de manière pulsatile dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. L'administration continue de GnRH entraînerait une désensibilisation des récepteurs hypophysaires à la GnRH et un blocage des sécrétions de FSH et de LH.

#### 1.2.1.2. Hypophyse

(1) (6)

L'hypophyse est constituée de 2 lobes : l'adénohypophyse (lobe antérieur) et la neurohypophyse (lobe postérieur). L'adénohypophyse possède des récepteurs à la GnRH induisant lorsqu'ils sont activés la synthèse et la libération de 2 hormones gonadotropes : la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone). La FSH et la LH sont des glycoprotéines constituées d'une chaîne  $\alpha$  (identique pour les 2) et d'une chaîne  $\beta$  (spécifique, qui se lie aux récepteurs). Leur sécrétion se fait en pulses synchrones à ceux de la GnRH.





## Taux plasmiqes au cours du cycle

- LH : le taux s'élève progressivement jusqu'au 12-13<sup>ème</sup> jour puis brutalement pendant 48 heures : c'est le **pic de LH**, responsable de l'ovulation. Le taux diminue ensuite progressivement jusqu'à la fin du cycle.
- FSH : le taux augmente légèrement jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour puis diminue. Le 12-13<sup>ème</sup> jour, on observe un 2<sup>nd</sup> pic contemporain à celui de LH mais moins marqué. Le taux baisse et ne remonte qu'en fin de cycle.

## Activités

- LH : elle provoque l'ovulation en déclenchant la rupture du follicule. Elle induit également la synthèse de progestérone et d'estradiol par le corps jaune.
- FSH : la remontée de FSH à la fin du cycle précédant permet la maturation des follicules et sélectionne le follicule dominant. Elle stimule la synthèse d'estradiol par les follicules en développement.

### 1.2.2. Régulations hormonales du cycle menstruel

(1) (3)

L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique permet un contrôle strict des cycles menstruels via des rétrocontrôles positifs et négatifs exercés par les différentes hormones sécrétées. Ces contrôles s'exercent sur 3 niveaux différents : l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires.

La GnRH est sécrétée de manière autonome et pulsatile par les noyaux arqués de l'hypothalamus dans le système veineux porte hypothalamo-hypophysaire. La pulsativité de la sécrétion varie au cours du cycle, sa régulation est multifactorielle. Elle est nécessaire au bon fonctionnement de l'axe.

La sécrétion de LH et de FSH par l'antéhypophyse est également pulsatile. Des récepteurs spécifiques à ces 2 gonadotrophines sont présents au niveau ovarien, notamment au niveau des follicules ovariens en maturation. L'activation des récepteurs déclenche la synthèse et la sécrétion d'estrogènes (principalement de l'estradiol) et de progestérone par les cellules des follicules en croissance.



Au niveau de la thèque interne des follicules, la LH stimule des enzymes responsables de la production des androgènes (androstènedione et testostérone). Au niveau des cellules de la granulosa, la FSH est responsable de l'aromatisation des androgènes en estrogènes.

### **Contrôles hormonaux et rétrocontrôles dans un cycle**

Au début du cycle, les taux de LH et FSH sont faibles. La FSH augmente petit à petit depuis la fin du cycle précédent. Son action induit la maturation des quelques follicules à antrum et l'un d'entre eux se détache du lot : c'est le follicule pré-ovulatoire. Cette sélection a lieu vers le milieu de la phase folliculaire (8<sup>ème</sup> jour du cycle). Le follicule sélectionné produit de plus en plus d'estrogènes. Ces estrogènes font un rétrocontrôle positif sur l'hypophyse. Les taux de LH, d'estrogènes et plus accessoirement de FSH augmentent rapidement.

Au 14<sup>ème</sup> jour, le pic de LH déclenche l'ovulation. La libération de l'ovocyte a lieu 24h environ après le pic. Parallèlement, la forte quantité de LH et le rétrocontrôle exercé sur l'hypothalamus induisent une désensibilisation des récepteurs à la GnRH au niveau de l'hypophyse et donc l'arrêt des sécrétions de LH et de FSH.

Le follicule libéré de son ovocyte se transforme en corps jaune qui a une durée de vie limitée à 14 jours. Le corps jaune produit une grande quantité de progestérone qui agit par un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les taux de LH et de FSH sont très bas. Environ 7 jours après le pic de LH, on observe un pic de progestérone : c'est le moment idéal à l'implantation de l'embryon si il y a eu fécondation.

Le corps jaune régresse progressivement. La synthèse de progestérone diminue tout comme le rétrocontrôle négatif qu'elle exerce sur l'axe. La chute des taux hormonaux déclenche un nouveau cycle par l'arrivée des menstruations. Le taux de FSH puis celui de LH augmentent progressivement au cycle suivant.

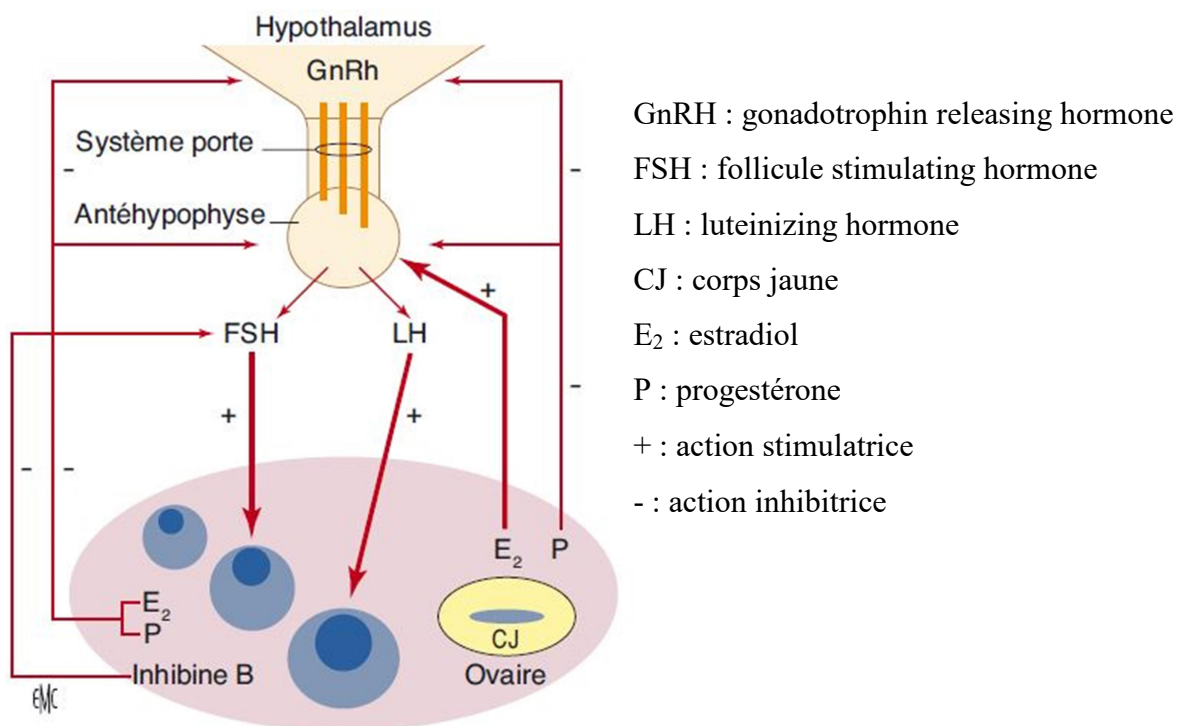


Figure 3 : régulations hypothalamiques et hypophysaires de la sécrétion ovarienne et les rétrocontrôles (3)

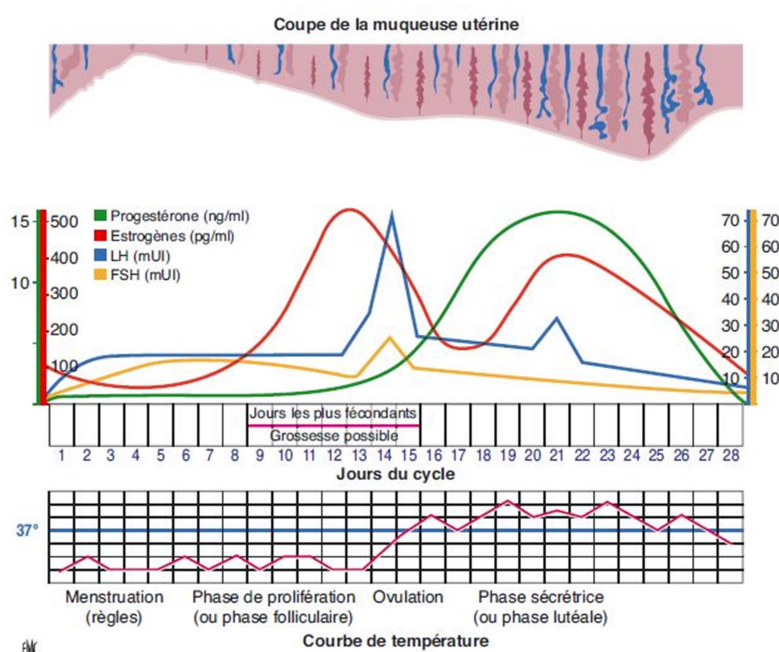


Figure 4 : profils hormonaux, courbe de température et maturation endométriale au cours du cycle menstruel (3)



## 2. *L'endométriose*



## 2.1. Généralités

### 2.1.1. Définitions

L'endométriose a été décrite pour la première fois en 1860 par Von Rokitansky. Le terme d'endométriose n'apparaît qu'en 1927 dans les travaux de Sampson. Il définit alors l'endométriose comme :

**La présence de cellules endométriales glandulaires et stromales en situation ectopique c'est à dire dehors de l'endomètre et du myomètre**

Ces cellules fonctionnent exactement comme des cellules de l'endomètre sans aucune connexion avec celui-ci (7).

La définition de Sampson a été reprise par l'AFSSaPS en 2005 dans ses recommandations de bonne pratique sur les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (8).

Cette définition permet de différencier l'endométriose et l'adénomyose (qui est la présence de tissu endométrial au niveau du myomètre). Auparavant, l'adénomyose était définie comme un type d'endométriose. On parlait d'endométriose interne (9).

Les lésions endométriosiques sont constituées de cellules de l'endomètre réunies en îlot ou implant en dehors de la cavité utérine. On parle de localisation ectopique par opposition à l'endomètre eutopique situé dans l'utérus.

On différencie 3 formes d'endométriose en fonction de la localisation des lésions :

**L'endométriose péritonéale superficielle, les kystes endométriosiques (ou endométriomes) et l'endométriose sous-péritonéale profonde.**

On ne sait pas si ces 3 formes ont une même origine (10) (11).

En 2006, dans ses recommandations pour la pratique clinique, le CNGOF précise que



**La présence de lésions histologiques n'est pas synonyme de l'existence d'une maladie clinique et inversement l'absence de signe histologique ne permet pas d'exclure la pathologie**

## 2.1.2. Epidémiologie

La prévalence de l'endométriose est mal connue. Les études sur la population sont rares et le plus souvent biaisées par de nombreux facteurs (12).

Les groupes d'études sélectionnés ne représentent pas significativement la population. De plus, son diagnostic est le plus souvent fait sur des femmes symptomatiques et nécessite un examen pelvien et une biopsie des lésions.

Certaines études montrent que les japonaises sont 2 fois plus touchées par l'endométriose que les caucasiennes. Or ces différences dans les résultats peuvent être expliqués par les différences d'accès au soin et à la contraception, du ressenti à la symptomatologie et de la politique de santé du Japon par rapport à celle l'Europe (7) (8).

La prévalence de l'endométriose serait de 10% environ chez les femmes en âge de procréer (13) (14) (15) (16). En France, une étude de l'Insee en 2014 estimait le nombre de femmes touchées par l'endométriose entre 2.1 et 4.2 millions. Cette estimation approximative met en évidence la méconnaissance de cette maladie par le corps médical et le public.

**L'endométriose est pourtant un problème de santé majeur au même titre que d'autres pathologies plus médiatisées comme le cancer ou le diabète (7).**

Le 8 mars 2016, une campagne de sensibilisation a débuté avec pour slogan « les règles c'est naturel, pas la douleur ! » (17).



Figure 5 : affiche de la première campagne nationale d'information sur l'endométriose en 2016 (17)

### 2.1.3. Incidence socioéconomique

La méconnaissance de l'endométriose par le corps médical et la population générale entraîne un **retard de diagnostic important**. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 7 à 10 ans. Cela s'explique en partie par la banalisation de la douleur dans notre société (12).



En 2012, le coût total annuel pour une européenne atteinte d'endométriose était estimé à 9579 euros soit le même coût qu'une femme atteinte d'un cancer du sein. En France, le coût de l'endométriose serait de 9,5 milliards d'euros par an si l'on prend en compte les soins médicaux et les coûts indirects par perte de productivité. Les arrêts maladie induits par l'endométriose seraient de 33 jours par femme et par an. L'endométriose représente 5% des hospitalisations en gynécologie. Tous ces coûts sont sous-estimés du fait du retard de diagnostic important (12).

Actuellement, l'endométriose est une cause importante d'hypofertilité. Un diagnostic précis et précoce des lésions endométriosiques est nécessaire pour **faciliter le parcours médical** des patientes notamment dans la Procréation Médicalement Assistée (18).





## 2.2. Etiologies de l'endométriose

L'endométriose a été décrite dès 1860, pourtant son étiologie est encore hypothétique. Malgré les avancées dans la connaissance de cette maladie, aucune des théories avancées n'explique à elle seule la physiopathologie de la maladie.

### 2.2.1. Théorie rétrograde

(14) (19)

La théorie rétrograde appelée aussi **théorie de l'implantation** est la plus couramment admise. Elle a été proposée par Sampson dès 1927 (7).

Pendant les règles, des cellules endométriales refluent par les trompes depuis l'utérus vers le péritoine et les organes pelviens. Le liquide péritonéal récupéré par cœlioscopie pendant les règles contient des cellules stromales et des cellules glandulaires capables de proliférer et d'adhérer rapidement à la surface du péritoine.

En 2002, une étude a démontré qu'une coopération entre le stroma et les cellules glandulaires est nécessaire à l'implantation péritonéale des cellules endométriosiques (20). Cette implantation sur le tissu péritonéal peut se faire grâce à des facteurs locaux notamment les intégrines, les métalloprotéases matricielles ou la perte de l'expression de la cadhérine E (21) (22). Les implants endométriosiques développent alors une vascularisation locale et provoquent une réaction inflammatoire qui va entretenir leur propre développement.

Cette théorie est confirmée par la localisation des lésions endométriosiques. Les implants sont souvent localisés au niveau des organes proches du pavillon et des zones déclives du pelvis.

L'atteinte au niveau du pelvis est asymétrique : les endométriomes, les atteintes urétérales et les lésions infiltrantes sont majoritairement situés à gauche. Cela s'explique par la position du colon sigmoïde par rapport à la trompe et à l'ovaire gauche qui crée une stagnation de la circulation facilitant ainsi l'adhésion et l'implantation des cellules endométriales. Cette théorie explique également la prévalence plus importante chez les femmes ayant une malformation génitale obstructive qui induit une augmentation du flux rétrograde.



Des études ont montré que le reflux menstruel existe chez 70 à 90 % des femmes alors que seulement 10 % des femmes souffrent d'endométriose. Le potentiel angiogénique de chaque femme ou encore les altérations de l'immunité seraient des facteurs déterminants dans le développement de la pathologie. Par ailleurs, cette théorie ne permet pas d'expliquer les lésions extra-pelviennes (7).

### 2.2.2. **Théorie métaplasique cœlomique**

(14) (19)

Pour développer cette théorie en 1919, Meyer s'est basé sur l'origine embryologique des tissus. Lors de l'embryogenèse, la cavité cœlomique s'invagine et forme le revêtement péritonéal viscéral et pariétal et les canaux de Müller (qui forment entre autre l'endomètre). Ainsi, l'épithélium ovarien, le péritoine et l'endomètre dérivent du même tissu embryonnaire.

Le péritoine contient des cellules indifférenciées qui ont la capacité sous l'action de différents stimuli (inflammation, infection, hormones, reflux menstruel) de se transformer en cellules endométriales.

Cette théorie permet d'expliquer les rares cas d'endométriose chez l'homme, les filles pré pubères, les femmes en aménorrhée ou encore les endométrioses au niveau thoracique ou abdomino-pelvien.

En 1999, Matsuura (23) a recréé la théorie de métaplasie cœlomique in vitro à partir de cellules d'épithélium de surface ovarien, de cellules stromales endométriales et de  $17\beta$ -estradiol à une concentration que l'on peut trouver au niveau des ovaires. Cette théorie pourrait expliquer la survenue d'endométrioses.

La théorie de l'induction est une extension de la théorie métaplasique cœlomique. Des facteurs provenant de l'endomètre induiraient la transformation de cellules de l'épithélium ovarien en endomètre ectopique.



### **2.2.3. Théorie des métastases par voies lymphatique et vasculaire**

Dans les années 1920, Halban et Sampson ont proposé que l'endométriose puisse résulter de la dissémination par voie lymphatique et vasculaire de cellules endométriales. Cette théorie pourrait expliquer les localisations d'endométriose éloignées du pelvis. Des cellules endométriosiques ont été retrouvées dans le système lymphatique (24) et dans les veines utérines.

Dans une étude menée chez des lapins, une endométriose pulmonaire a été provoquée par simple injection dans la circulation veineuse de cellules endométriales (19).



## **2.3. Anatomie et physiopathologie de l'endométriose**

### **2.3.1. Les facteurs influençant le développement de l'endométriose**

(19)

L'endométriose touche les femmes en période d'activité génitale. Elle est rare avant les premières règles et tend à diminuer après la ménopause. Il n'y a pas de relation entre l'âge au moment du diagnostic et la sévérité de la maladie.

#### **2.3.1.1. Les facteurs génétiques**

Le facteur de risque le plus significatif est génétique. Une femme a 7 à 10 fois plus de risque d'être atteinte d'une endométriose si une de ses parentes au premier degré (sa mère, sa sœur ou sa fille) est atteinte. Dans les formes génétiques, la sévérité de l'endométriose est plus importante (7) (8) (12).

#### **2.3.1.2. Les facteurs mécaniques**

L'endométriose est favorisée par un flux rétrograde important. Tout obstacle à l'écoulement du flux menstruel favorise la croissance des lésions endométriales. Les anomalies congénitales obstructives du tractus génital induisent une stagnation du sang cataménial dans l'utérus et un flux rétrograde.

Le reflux menstruel rétrograde peut également être augmenté par une hypotonie de la jonction utéro-tubaire (7).

#### **2.3.1.3. Les facteurs hormonaux**

Les lésions endométriosiques sont hormonodépendantes. Tout facteur susceptible d'augmenter l'imprégnation hormonale favorise l'endométriose. Certains aspects du cycle sont des facteurs de risque comme des cycles courts, des règles avant 12 ans ou des ménorragies. En revanche, le risque est réduit par la prise en continu d'une contraception (8).



Des études montrent que le risque d'endométriose est moins important chez les multipares. Cette faible prévalence s'expliquerait par les modifications endocriniennes pendant la grossesse (7).

Les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone situés sur les noyaux des cellules endométriosiques permettent la croissance du tissu endométriosique (25). Chez les femmes ménopausées, les lésions endométriosiques régressent grâce à la diminution des concentrations d'hormones gonadotropes.

### **Influence des estrogènes**

Chez les femmes atteintes d'endométriose, il a été démontré que la production locale d'estrogènes est plus importante. La majorité de la production d'estrogènes vient de la conversion des androgènes par l'aromatase, enzyme anormalement actif dans l'endomètre eutopique et ectopique. Des taux élevés d'aromatases ont été mis en évidence dans les implants endométriosiques péritonéaux et dans les endométriomes notamment dans les cellules épithéliales. Une boucle d'autostimulation inflammatoire se met en place dans le tissu endométriosique. La prostaglandine PGE<sub>2</sub> stimule l'aromatase au niveau des cellules endométriosiques et la production accrue d'estrogènes stimule à son tour la PGE<sub>2</sub> par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) (26).

### **Influence de la progestérone**

Les implants endométriosiques sont plus résistants à la progestérone que les cellules de l'endomètre eutopique. Le récepteur nucléaire à la progestérone possède deux isoformes, le PR-A et le PR-B. Le PR-B active des gènes cibles de la progestérone et le PR-A est un inhibiteur du PR-B. Au niveau des cellules de l'endomètre eutopique, les deux isoformes sont présents alors qu'au niveau des cellules endométriosiques seuls le PR-A est présent. Les gènes cibles de la progestérone sont moins actifs dans les cellules endométriosiques.

Sous l'action de la progestérone, la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD) de type 2 catabolise l'estradiol en estrone, forme biologiquement moins active. Cette enzyme n'est pas exprimée dans les cellules endométriosiques probablement à cause de l'absence de PR-B. Il y a donc une élévation du taux d'estradiol dans les implants favorisant leur croissance.



#### 2.3.1.4. Les facteurs angiogéniques

(19)

La vascularisation des implants endométriosiques est l'un des facteurs les plus importants dans l'invasion des tissus par les cellules endométriales. Le liquide péritonéal des femmes souffrant d'endométriose contient plus de facteurs angiogéniques que celui des autres femmes. Les biopsies d'implants endométriosiques ont montré une néovascularisation de l'endomètre ectopique (27). De récentes recherches ont montré que l'implantation de lésions endométriosiques est déterminée par la balance entre les facteurs pro-angiogéniques et les facteurs anti-angiogéniques (28).

Les facteurs pro-angiogéniques les plus évoqués dans les recherches sont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le FGF (Fibroblast Growth Factor) et des cytokines notamment l'interleukine IL8. Ces facteurs ont une concentration élevée dans le liquide péritonéal (14).

Le VEGF a un rôle physiologique dans la néovascularisation. Il est présent dans l'endomètre eutopique et s'exprime notamment au moment de la phase lutéale. Certaines études montrent que ce facteur a également un rôle dans la vascularisation des implants endométriosiques. Pendant les règles, le VEGF-A est présent en fortes concentrations dans le liquide péritonéal au niveau des lésions rouges, lésions les plus actives et ayant des caractéristiques proches de l'endomètre (29). Le taux de VEGF-A dans le liquide péritonéal de patientes endométriosiques serait en corrélation avec la sévérité de l'endométriose.

L'estradiol présent en fortes concentrations dans l'endométriose augmente l'expression du VEGF et donc la néovascularisation (30).

L'interleukine IL8 a un fort pouvoir angiogénique. Elle serait également impliquée dans la vascularisation des implants endométriosiques. Ses récepteurs sont présents en plus grande quantité dans l'endomètre eutopique des femmes souffrant d'endométriose. Le taux d'IL8 serait également corrélé avec la sévérité de la maladie (31).



### 2.3.1.5. Les facteurs inflammatoires et immunologiques

L'endométriose est une maladie inflammatoire chronique. Le processus inflammatoire participe au maintien de l'endométriose. De nombreuses études mettent en avant le rôle de l'altération des facteurs inflammatoires et immunitaires dans l'endométriose (7) (19) (32).

Les médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire sont présents en plus grandes quantités dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques que dans celui des femmes non atteintes d'endométriose.

✓ Le **Tumor Necrosis Factor alpha** ou  $TNF\alpha$  est présent en plus grande quantité dans le liquide péritonéal des femmes endométriosiques et cette concentration est corrélée avec le stade de la maladie. Il faciliterait l'invasion du mésothélium par la stimulation de certaines métalloprotéinases matricielles (MMP) et serait aussi responsable de l'angiogenèse des implants endométriosiques par stimulation d'une cytokine angiogénique.

✓ Les **macrophages** sécrètent dans le péritoine des prostaglandines et expriment des cyclo-oxygénases de type 2 (COX-2) en plus grande quantité.

✓ Le **facteur inhibiteur de la migration des macrophages** (MIF) module la réponse immunitaire. Il a été démontré que sa sécrétion est largement augmentée chez les femmes endométriosiques.

✓ Le **stress oxydatif** est augmenté chez les femmes souffrant d'endométriose. Il existe un déséquilibre entre la production de radicaux libres par les macrophages et leur élimination. Les systèmes antioxydants sont défectueux. Cela induit le développement des implants endométriosiques.

Une anomalie du système immunitaire péritonéal pourrait aussi rentrer en jeu. Les **cellules Natural Killer** (NK) sont des lymphocytes cytotoxiques qui reconnaissent et lysent les cellules délétères. Normalement, les cellules NK devraient être capables de reconnaître les cellules endométriosiques refluentes. Les cellules NK présentes dans le liquide péritonéal de femmes endométriosiques possèdent à leur surface deux types récepteurs, les uns inhibiteurs et les autres stimulateurs mais ont plus de récepteurs inhibiteurs que de récepteurs stimulateurs.



Les cellules endométriosiques possèdent à leur surface un ligand de type HLA (Human Leucocyte Antigen) qui se lie aux récepteurs inhibiteurs des cellules NK. Les cellules endométriales échappent à la lyse par les cellules NK et peuvent alors se développer au niveau péritonéal (19).

Une équipe turque a travaillé sur le facteur de transcription anti-apoptotique NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-kappaB) qui a un rôle dans l'inflammation dans l'endométriose. Ils ont utilisé du bortezomib (Velcade®) qui inhibe des précurseurs du NF- $\kappa$ B, les protéasomes. Il a été mis en évidence que l'inhibition du NF- $\kappa$ B a permis une régression des implants endométriosiques chez les rats (33).

En 2008, lors du congrès de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction), l'angiogenèse, les cibles anti-inflammatoires et la faible apoptose du tissu endométriosique ont été évoquées pour l'avenir de la thérapie de l'endométriose (14).

## **2.3.2. Les lésions endométriosiques**

Une histologie des lésions est indispensable au diagnostic. La cœlioscopie permet de mettre en évidence la présence de lésions typiques, de kystes ovariens ou d'adhérences denses avec rétractations des organes. La caractérisation des lésions permettra de définir la gravité de l'endométriose et de suivre l'évolution de la pathologie (19) (34).

### **2.3.2.1. Les implants endométriosiques**

(19)

#### **Les lésions rouges**

Les lésions rouges sont des lésions actives. Elles sont histologiquement proches de l'endomètre en phase active. Elles sont plus fréquentes chez les femmes jeunes (7).

#### **Les lésions noires**

Ces lésions combinent des cellules glandulaires, stromales et des débris intraluminaux. La couleur de ces lésions est due à la présence de pigments sanguins issus du saignement de





l'endomètre ectopique. Le péritoine réagit au saignement en encapsulant la lésion ce qui a pour effet de diminuer la vascularisation de celle-ci. L'implant endométriosique est alors remplacé par une cicatrice de collagène blanchâtre. Ce même processus cicatriciel déforme le tissu environnant et aboutit à la formation d'adhérences.

### **Les lésions blanches**

Ces lésions ne sont plus actives. Ce sont des opacifications du péritoine ressemblant à des cicatrices stellaires. Il peut s'agir de la seule manifestation de l'endométriose. Il existe également des taches couleur café au lait très peu évolutives.

### **Les lésions profondes**

(35)

Les lésions profondes s'infiltrent dans le péritoine à plus de 5 mm. On les retrouve principalement dans la région rétro-cervicale, au-dessus de la limite supérieure de la cloison rectovaginale. On peut aussi retrouver des lésions profondes au niveau de la vessie, des ligaments utéro-sacrés, du vagin et des intestins. Elles se développent sur des tissus très différents de l'ovaire ou du péritoine, généralement des muscles lisses.

La cœlioscopie ne suffit pas pour déterminer le seuil d'infiltration de ces lésions. Certaines peuvent être cliniquement palpables bien que peu ou pas visibles par cœlioscopie.

### **Le développement des îlots endométriosiques**

L'apoptose des cellules de l'endomètre, en fin de cycle et au moment des règles, permet l'élimination des cellules sénescents. Pendant la phase folliculaire, de nouvelles cellules prolifèrent à partir de la couche basale de l'endomètre.

Chez les patientes endométriosiques, l'apoptose est moins importante dans l'endomètre ectopique que dans l'endomètre eutopique ; l'apoptose spontanée de l'endomètre eutopique est diminuée chez les femmes souffrant d'endométriose. L'expression du gène anti-apoptotique Bcl-2 dans l'endomètre est augmentée pendant la phase folliculaire (36) (37).

Les cellules endométriales ne peuvent adhérer au péritoine que sur les zones où le mésothélium est endommagé c'est-à-dire où la membrane basale ou la matrice cellulaire est



exposée. Les cellules endométriales altèrent la morphologie des cellules mésothéliales et favorisent ainsi leur adhésion à la membrane péritonéale (38).

D'autres études ont montré que les cellules endométriales pouvaient adhérer au mésothélium intact par interaction entre le CD44 exprimé en surface des cellules endométriales et l'acide hyaluronique présent en grande quantité à la surface des cellules mésothéliales (39).

L'invasion du mésothélium par les cellules endométriales nécessite l'intervention des métalloprotéinases matricielles (MMP) et de leurs inhibiteurs, les tissue inhibitor of MMP (TIMP), ces 2 enzymes ont un rôle dans le remodelage endométrial au cours du cycle.

Chez les patientes souffrant d'endométriose, l'expression de ces 2 enzymes est anormale dans l'endomètre eutopique, l'endomètre ectopique et le liquide péritonéal. Les MMP sont exprimées constamment dans les implants endométriosiques alors qu'elles sont hautement régulées dans l'endomètre eutopique des femmes non atteintes.

De plus, il a été démontré, sur un modèle expérimental, que des injections intra-péritonéales de TIMP peuvent supprimer le développement des implants endométriosiques.

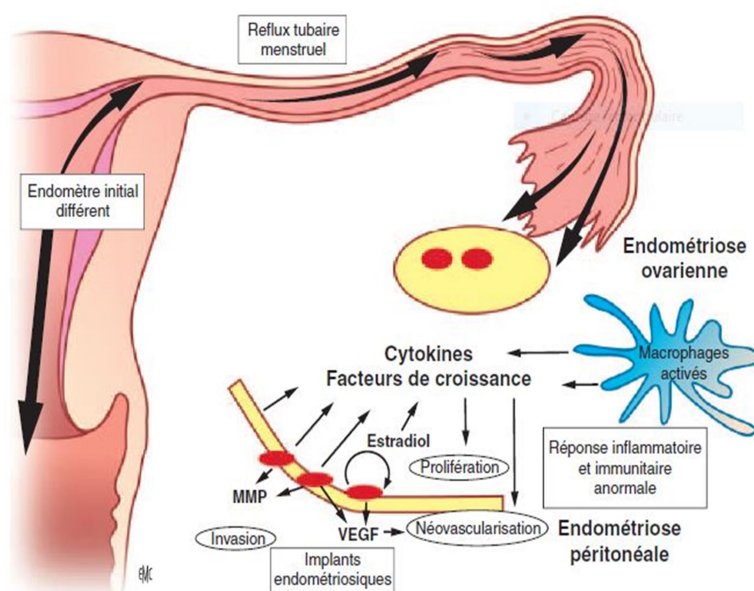


Figure 2. Synthèse. MMP : métalloprotéinases ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

Figure 6 : physiopathologie de l'endométriose ovarienne et péritonéale superficielle (19)



### 2.3.2.2. L'endométriome ou kyste hémorragique ovarien

(19)(40)

Les endométriomes sont très souvent associés à d'autres lésions endométriosiques et touchent environ 30% des femmes souffrant d'endométriose. Ils sont de tailles variables et parfois multiples, l'endométriome est bilatéral dans 30 à 50% des cas. Aucun symptôme n'est spécifiquement lié à l'endométriome.

L'endométriome ovarien peut se présenter sous différents aspects.

- De simples lésions à la surface de l'ovaire
- Des kystes de moins de 4 cm qui résultent de l'invagination de la surface de l'ovaire. La kystectomie est alors impossible.
- Des kystes dont le contenu est couleur chocolat, sans adhérence au ligament large. Ce pourrait être des kystes fonctionnels colonisés par des lésions endométriosiques.
- La majorité des endométriomes sont des kystes fixés au ligament large par des adhérences denses entre le péritoine de la face postérieure du ligament et la face antérieure de l'ovaire. Il en résulte une torsion de l'ovaire dans le sens horaire à gauche et antihoraire à droite.

La formation d'endométriomes peut être expliquée par différentes théories.

- Une inversion et une invagination progressives du cortex ovarien après une accumulation de débris menstruels dérivés du saignement des implants superficiels qui se trouvent sur la surface ovarienne et qui adhèrent au péritoine.
- Un enrôlement secondaire de kystes fonctionnels ovariens par les cellules endométriales ectopiques localisées à la surface de l'ovaire.
- Une métaplasie des inclusions formées par l'invagination du mésothélium qui recouvre l'ovaire.



La première hypothèse s'appuie sur les recherches d'Hughesdon qui a démontré que la majorité des endométriomes débutaient par l'implantation de tissu endométrial reflué sur le péritoine ovarien. La plus grande fréquence des endométriomes sur l'ovaire gauche est en faveur de cette théorie.

La deuxième hypothèse se base sur les similarités histologiques entre les endométriomes et les kystes ovariens folliculaires et lutéaux. Certaines observations échographiques ont montré des endométriomes dans les follicules ovariens. De plus, le liquide folliculaire des patientes endométriosiques stimule de façon importante la prolifération des implants endométriosiques.

Aucune de ces 3 théories ne peut à elle seule expliquer la formation des endométriomes. La théorie de Hughesdon n'explique pas pourquoi certains kystes ne sont pas attachés au péritoine. De plus, des cas d'endométriomes ont été répertoriés chez des femmes atteintes du syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser (responsable d'une aménorrhée primaire).

Les kystes endométriosiques sont visibles à l'échographie ou à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique). Cependant, le diagnostic se fait obligatoirement après un examen histologique de kystes hémorragiques qui persistent après 3 mois de blocage ovarien (10). En effet, le diagnostic de kystes fonctionnels et de lésions malignes est à écarter systématiquement.

### 2.3.2.3. **Les adhérences**

L'état inflammatoire chez la femme endométriosique provoque l'apparition d'adhérences entre les organes, les plus touchés étant les ovaires, les trompes, l'utérus, l'intestin. Des organes voisins sont alors anormalement accolés.

La présence ou non d'adhérences est prise en compte dans la classification de l'American Fertility Society.

Les adhérences, visibles lors d'une cœlioscopie, sont en partie responsables des douleurs chroniques des patientes. Le fonctionnement des certains organes comme les trompes est aussi être perturbé (41).



## 2.3.3. Les localisations de l'endométriose

### 2.3.3.1. L'endométriose péritonéale

(7)

La région pelvienne est la plus souvent touchée par l'endométriose péritonéale. Les localisations les plus courantes sont dans l'ordre le cul-de-sac de Douglas (ou recto-vaginal), le ligament large et le cul-de-sac vésico-utérin. Macroscopiquement, l'aspect des lésions endométriosiques varie selon la localisation, la période du cycle et l'ancienneté de la lésion. Par contre, l'étude histologique des lésions montre un aspect proche de l'endomètre eutopique.

La théorie du reflux de Sampson permet d'expliquer l'endométriose pelvienne. Cependant, rien n'explique pourquoi seulement certaines femmes sont atteintes d'endométriose.

### 2.3.3.2. L'endométriose profonde

#### Définition et étiologies

L'endométriose profonde inclut les lésions rétropéritonéales profondes s'infiltrant de plus de 5 mm dans le péritoine et infiltrant les viscères abdominaux ou pelviens. Ces lésions n'ont aucune connexion avec l'endomètre eutopique. L'endométriose profonde peut ainsi toucher la vessie, l'uretère, le colon, le rectum, le vagin ou encore les ligaments utéro-sacrés. La profondeur d'infiltration et la localisation des lésions sont corrélées avec l'intensité des symptômes. (11) (42)

Comme nous l'avons vu précédemment, deux théories peuvent expliquer l'endométriose profonde : la théorie rétrograde et la théorie métaplasique (11) (43).



## Localisation des lésions d'endométriose profonde

La localisation de l'intégralité des lésions est nécessaire avant tout traitement chirurgical pour que l'exérèse des lésions soit complète. Dans son étude chirurgicale, Chapron a mis en évidence une atteinte des ligaments utéro-sacrés dans 66% des cas et du tube digestif dans 9% des cas (41).

Localisations antérieures	
Vessie	8 %
Localisations postérieures	
LUS	66 %
Vagin	17 %
Digestive	9 %

Tableau I : fréquence des atteintes d'endométriose profonde selon la série chirurgicale de Chapron (41)

Chez les patientes souffrant d'endométriose profonde, Vercellini (44) a démontré que le cul-de-sac de Douglas est moins profond. Cela s'explique par le processus inflammatoire qui entraîne un comblement plus ou moins important du cul-de-sac. Les lésions sont donc situées en haut du pelvis et souvent recouvertes par le recto-sigmoïde qui adhère à la partie postérieure de l'utérus.

Une étude (45) menée sur 241 patientes a mis en évidence la multifocalité des lésions d'endométriose pelvienne profonde. Plus de la moitié des lésions ont été trouvées sur les ligaments utéro-sacrés. Alors que les lésions vésicales sont les plus rares. Dans 83% des cas, les ligaments utéro-sacrés sont les seuls organes touchés. Au contraire, les lésions intestinales sont plus rarement isolées (environ 30% des cas).



Localisation principale	N	Nbre total de lésions de EPP	Lésions d'EPP isolées <sup>1</sup>	
			n	%
VESSIE	22	1,56 ± 1,04 (1-4) <sup>b</sup>	13	59,0
LUS	238	1,25 ± 0,44 (1-2) <sup>b</sup>	198	83,2
VAGIN	50	1,50 ± 0,77 (1-3) <sup>b</sup>	28	56,0
INTESTIN	34	2,39 ± 1,37 (1-6) <sup>b</sup>	10	29,4

EPP : Endométriose pelvienne profonde  
LUS : Ligaments utérosacrés  
1 : sans autre lésion d'EPP associée  
a : Résultats sont présentés comme moyenne ± déviation standard  
b : p < 0,0001 (Kruskal-Wallis test)

Tableau II : distribution anatomique des lésions d'endométriose pelvienne profonde (43) (45)

### 2.3.3.3. L'endométriose digestive

L'endométriose digestive représente 8 à 12% des endométrioses. Sa prévalence augmente avec la sévérité de l'atteinte pelvienne : 50% des femmes en stade IV selon la classification de l'American Fertility Society (AFS) sont atteintes d'endométriose digestive.

Les atteintes digestives se définissent par une infiltration endométriosique de la musculature pariétale et s'observe principalement dans les cas d'endométrioses profondes et multifocales. Les localisations les plus fréquentes sont le rectum (65%), le sigmoïde (18%), la région iléo-colique droite (8%) et appendiculaire (6%).

L'atteinte digestive est associée dans 70% des cas à d'autres localisations profondes. La localisation iléo-colique droite est présente dans le cas d'une évolution de la maladie depuis plus de 5 ans et est associée, dans 40 % des cas, à des lésions profondes multiples notamment des atteintes sigmoïdiennes et rectales.

Les symptômes et leurs intensités sont liés à la localisation et à la profondeur des lésions. La symptomatologie n'est pas caractéristique de la localisation mais un nodule d'endométriose profonde postérieure associé à des troubles du transit, des douleurs à la défécation, un ténesme cataménial ou encore des rectorragies cataméniales doit amener à rechercher une atteinte digestive.

Dans certains cas, des implants endométriosiques péritonéaux sont visibles au niveau des culs-de-sac vaginaux en particulier le cul-de-sac de Douglas lors de l'examen au spéculum. Des



nodules douloureux en rapport avec l'une ou les deux racines des ligaments utéro-sacrés peuvent être mis en évidence lors du toucher vaginal (46).

Un bilan d'imagerie est nécessaire pour cartographier précisément toutes les lésions. L'exérèse chirurgicale des lésions endométriosiques permet une amélioration significative des symptômes notamment de la douleur, de la qualité de vie et prévient les récurrences (47).

#### 2.3.3.4. L'endométriose urinaire

L'endométriose urinaire est rare, moins de 1% des cas d'endométrioses. L'atteinte vésicale est la plus fréquente (85 % des atteintes urinaires) et dans la plupart des cas, les atteintes urinaires sont associées à d'autres localisations (11).

Les symptômes urinaires sont causés par des lésions du système nerveux autonome pelvien par infiltration de ces structures ou suite à des traumatismes chirurgicaux. Elles entraînent des troubles de la sensibilité et de la vidange vésicale. Les symptômes spécifiques de l'endométriose urinaires sont l'hématurie qui est le signe de lésions ulcérées de la muqueuse vésicale et les troubles fonctionnels urinaires (douleurs mictionnelles, incontinence, pollakiurie<sup>4</sup>). Avant le diagnostic d'endométriose, ces symptômes peuvent être attribués à des cystites avec des résultats négatifs aux ECBU (48).

L'endométriose vésicale est une atteinte du détrusor avec une hyperplasie musculaire lisse. Les lésions vésicales se situent à la base de la vessie (60%) et au niveau du dôme vésical (40%).

L'atteinte urétérale peut être complètement asymptomatique malgré des lésions importantes. On peut observer une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale. Les lésions d'endométriose peuvent provoquer une urétérohydronéphrose, compression de l'uretère qui induit une dégradation fonctionnelle permanente du parenchyme rénal (49).

Le diagnostic est difficile car les symptômes d'endométriose urinaire sont peu spécifiques et souvent mis au second plan par rapport aux autres symptômes de la maladie. L'attente entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 1 an et demi à 3 ans (49).

---

<sup>4</sup> Pollakiurie : fréquence excessive des mictions (109)





### 2.3.3.5. Les localisations rares

L'endométriose extragénitale est exceptionnelle. Le diagnostic est difficile à poser et souvent tardif. C'est essentiellement la fréquence cyclique des symptômes qui met sur la voie de l'endométriose. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire (50).

#### **L'endométriose thoracique**

(51) (52)

L'endométriose thoracique est rare mais son incidence est sans doute sous-évaluée. Dans 90% des cas, les premiers symptômes surviennent dans les 48h après le début des menstruations. Elle se présente sous 4 formes cliniques différentes : le pneumothorax<sup>5</sup> cataménial (80% des cas), l'hémothorax<sup>6</sup> cataménial, l'hémoptyisie<sup>7</sup> cataméniale et les nodules endométriosiques pulmonaires.

L'hémothorax et l'hémoptyisie cataméniiaux sont secondaires au saignement d'implants endométriosiques au niveau pleural et pulmonaire. Ces implants sont hypervascularisés et le passage de fluide crée une rupture capillaire. Le pneumothorax cataménial est dû à une fuite alvéolaire et au passage d'air transpéritonéal et transdiaphragmatique suite à la destruction de tissu endométrial.

L'implantation de tissu endométrial dans le thorax n'est pas encore expliquée. Deux théories sont avancées :

- La théorie rétrograde de Sampson. Le tissu endométrial migre par voie transabdominale transdiaphragmatique. Cette théorie explique la majorité des cas, notamment la prédominance droite des manifestations cliniques.
- La théorie embolique explique les localisations intrapulmonaires. Un traumatisme au niveau utérin induit la dissémination de tissu endométrial dans la circulation veineuse.

Une endométriose thoracique est à suspecter devant tout pneumothorax droit chez une femme surtout si l'on observe des lésions diaphragmatiques même en cas de pneumothorax non

---

<sup>5</sup> Pneumothorax : épanchement d'air entre les 2 feuillets de la plèvre (109)

<sup>6</sup> Hémothorax : épanchement sanguin dans la plèvre (109)

<sup>7</sup> Hémoptyisie : souvent à l'occasion d'une quinte de toux, rejet par la bouche d'une quantité de sang provenant de la portion sous-glottique de l'appareil respiratoire (109)



cataménial. Le diagnostic se fait par l'interrogatoire et grâce à l'exploration chirurgicale par vidéothoracoscopie et bronchoscopie pour l'hémoptysie cataméniale.

### **L'endométriose cicatricielle**

L'endométriose cicatricielle est très rare. Elle se retrouve dans la plus grande majorité des cas après une opération chirurgicale gynécologique, obstétricale ou encore abdominale. L'implantation ectopique d'endomètre se fait au niveau d'une cicatrice. Certaines lésions sont observées sans chirurgie préalable. Les différentes localisations sont la cicatrice de Pfannenstiel (après une césarienne), les cicatrices de laparoscopie, l'ombilic, les cicatrices d'épisiotomie ou encore les cicatrices d'hystérectomie (53).

L'endométriose cicatricielle se présente sous forme de nodules qui entraînent des douleurs au moment des règles. Les nodules peuvent prendre une couleur bleuâtre pendant les règles, on peut également observer un écoulement sanglant. La plupart de ces nodules sont palpables.

Le diagnostic est orienté par les douleurs cataméniales et repose principalement sur la visualisation des nodules à l'IRM en préopératoire puis un examen histologique des nodules. L'exérèse chirurgicale totale des nodules est le seul traitement efficace et évite toute récurrence.

### **2.3.4. Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose**

Dès 1925, Sampson évoque la relation probable entre l'endométriose et les cancers de l'ovaire. Cependant, rien ne permet pour l'instant si c'est une relation de cause à effet ou bien si ces 2 pathologies partagent les mêmes facteurs de risque (54).

Une étude publiée en 2012 montre la relation entre l'endométriose et les cancers de l'ovaire de type 1. Les femmes souffrant d'endométriose ont 1,46 fois plus de risques d'avoir une tumeur maligne de l'ovaire que la population générale. Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose (ou Endometriosis Associated Ovarian Cancer) regroupent les carcinomes à cellules claires, les carcinomes endométrioides et les carcinomes séreux de bas grade (55).



Actuellement, de nombreuses études avancent que les lésions d'endométriose sont des lésions précancéreuses. Le reflux menstruel aboutit à l'accumulation de facteurs pro-oxydants responsables de dommages cellulaires dans la cavité péritonéale. L'endométriose présente des similitudes avec les tumeurs malignes : une autostimulation de la croissance cellulaire, une insensibilité aux signaux antiprolifératifs, une résistance à l'apoptose, la mise en place d'une néovascularisation, une capacité d'invasion tissulaire et de métastases et une instabilité génomique (19). Ces notions appuient l'idée que les lésions d'endométriose font parties d'un processus prénéoplasique

Les résultats de recherche sur 2 modèles murins de carcinome endométriode ont mis en évidence que l'endométriose n'est pas obligatoirement un précurseur de ce type de carcinome. Une autre étude a montré que la transition entre l'endométriose et le carcinome endométriode était directe dans seulement 15 à 32% des cas (54).

Rien ne sert d'alarmer les femmes souffrant d'endométriose et procéder à un dépistage de masse est discutable : 98.5% n'ont pas de risque de développer un cancer de l'ovaire. Une meilleure compréhension des cancers ovariens associés à l'endométriose permettra le développement de thérapies ciblées et de biomarqueurs spécifiques (54) (55).



## 2.4. Les classifications de l'endométriose

La prise en charge multidisciplinaire de la patiente endométriosique nécessite l'utilisation d'une classification standardisée permettant d'évaluer la sévérité et le stade de la maladie.

### 2.4.1. La classification AFSr

(56) (57), *Voir annexe I*

La classification la plus ancienne et la plus utilisée est celle de l'American Fertility Society (AFS). Elle a été révisée en 1985 d'où le terme AFSr. Cette classification a l'avantage d'être facile à utiliser et compréhensible pour les patientes.

La classification de l'AFS permet de corréler les lésions d'endométriose avec le pronostic d'infertilité. Le score AFSr prend en compte la profondeur des lésions au niveau péritonéal et ovarien et le type d'adhérences autour des différentes annexes (trompes, pavillons et ovaires).

Cependant, le score AFSr ne permet pas d'évaluer le facteur inflammatoire ou l'étendue des adhérences péri-annexielles. Il n'est pas clairement précisé si l'évaluation est pré- ou post-opératoire. De plus, il apparaît que le score AFSr peut varier selon les opérateurs.

### 2.4.2. La classification EFI

(56) (57), *Voir annexe I*

En 2010, Adamson et Pasta ont mis en place l'Endometriosis Fertility Index (EFI), une nouvelle classification visant à combler les lacunes de l'AFSr. Cette nouvelle classification a l'avantage d'être représentatif de la fertilité de la patiente endométriosique. L'objectif est de prédire l'obtention d'une grossesse spontanée (sans assistance médicale à la procréation) après la chirurgie. Les publications ont montré que le score EFI est reproductible. La relation entre la probabilité de grossesse hors procréation médicalement assistée à 12 mois et le score EFI est significative.

Le score EFI est calculé en additionnant les facteurs d'anamnèse en pré-opératoire et les facteurs chirurgicaux calculés en post-opératoire.



Le score fonctionnel minimal ou Least Function Score (LFS) est établi en fonction de l'atteinte de chaque annexe (ovaire, pavillon et trompe). Le LFS permet d'évaluer les résultats de la chirurgie. Pour chacun des organes, les grades de lésions vont de fonctionnement normal (4 points) à non fonctionnel (0 points). Le score LFS s'obtient en additionnant la valeur la plus basse de l'annexe gauche et celle de l'annexe droite.

Le score AFS des lésions endométriosiques (AFSE) est un complément du score AFS total. Il permet de prendre en compte des localisations défavorables plus spécifiques : les endométriomes et les nodules obstruant le cul-de-sac de Douglas.

Le score EFI permet de prédire le taux de grossesse spontanée après chirurgie.

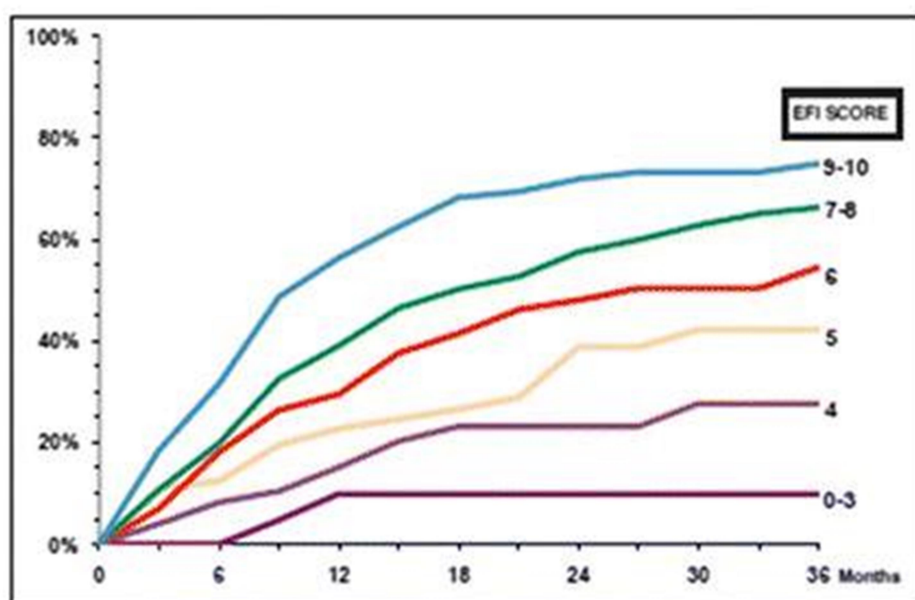


Figure 7 : pourcentage de grossesse estimé en fonction du score EFI (108)

Le score EFI permet une meilleure orientation des femmes et la prise en charge individuelle est plus adaptée. Cependant, le score EFI ne prend en compte que les problèmes de fertilité liés à l'altération des trompes et des ovaires en laissant de côté les autres mécanismes d'infertilité (la réserve ovarienne, les troubles de la folliculogénèse, l'implantation).



## 2.5. Les symptômes de l'endométriose

Les symptômes de l'endométriose sont très hétérogènes et peu spécifiques de la maladie. Les trois symptômes principaux sont les douleurs pelviennes chroniques, les dysménorrhées et l'hypofertilité. Lors de l'interrogatoire et de l'examen médical, la cyclicité des symptômes doit alerter le praticien. Il ne faut pas oublier que 25% des endométrioses (souvent les stades les moins avancés ou les endométriomes) sont asymptomatiques (7) (58).

Lors d'une étude sur des femmes atteintes d'endométriose pelvienne profonde ayant bénéficié d'une cœlioscopie, Bazot (59) a retrouvé les signes cliniques dans les proportions ci-dessous :

Signe clinique	Pourcentage des femmes atteintes
Dysménorrhées	85,9 %
Dyspareunies profondes	68,5 %
Douleurs à la défécation	34,8 %
Douleurs non cycliques	28,3 %
Infertilité	22,8 %
Asthénie	15,3 %
Dysurie	3,2 %

Tableau III : fréquence des principaux signes cliniques

### 2.5.1. Les douleurs

On parle des « 5D » : **douleurs pelviennes chroniques, dysménorrhées, dyspareunie profonde, dysurie et dyschésie**. L'intensité des symptômes est corrélée au nombre d'implants, à leurs localisations, aux adhérences et à la profondeur d'infiltration (32).

Trois mécanismes expliquent l'apparition des douleurs : **l'inflammation, l'infiltration nerveuse et les adhérences**.

Les implants endométriosiques créent localement une inflammation liée à une surproduction de prostaglandines, de métalloprotéinases et de cytokines.



Le tissu nerveux constitué notamment de terminaisons nerveuses sensibles est plus denses au niveau des lésions endométriosiques. L'infiltration nerveuse et périnerveuse des nerfs sous-péritonéaux a un rôle fondamental dans la genèse des douleurs dans l'endométriose profonde notamment les nerfs des parois vésicale et digestive (41) (42).

Dans l'endométriose profonde, plus les lésions sont profondes et plus les douleurs sont importantes. La majorité des lésions à plus de 6mm de profondeur sont symptomatiques. Le volume des lésions et leur étendue ne sont pas corrélées à la douleur.

La localisation des lésions profondes est liée aux types de douleurs. Une lésion des ligaments utéro-sacrés entraîne des dyspareunies profondes, des douleurs menstruelles à la défécation sont liés à des nodules de la cloison rectovaginale et les dysuries à des lésions de la vessie. Les troubles digestifs en période menstruelle notamment et les douleurs abdominales chroniques sont corrélés à une endométriose digestive (34) (41) (42).

#### 2.5.1.1. Les dysménorrhées

**Dysménorrhées : douleurs abdomino-pelviennes cycliques survenant juste avant, pendant ou juste après les règles**

L'endométriose entraîne des dysménorrhées secondaires chez plus de la moitié des femmes. Les douleurs pelviennes qui accompagnent les règles apparaissent tardivement, généralement vers le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle. Les douleurs seront de plus en plus intenses au fil des mois : on parle de dysménorrhées secondaires (60).

Les dysménorrhées sont très fréquentes dans la population générale mais les dysménorrhées liées à l'endométriose sont beaucoup plus intenses, plus fréquentes et résistent aux traitements anti-inflammatoires (60).

Les dysménorrhées sont liées à l'inflammation causée par des micro-saignements menstruels récidivants des implants endométriosiques et à une hyperproduction de prostaglandines responsable de l'hypercontractilité du myomètre. L'intensité des dysménorrhées est en lien avec l'existence de lésions profondes postérieures, la présence d'adhérences et le comblement du cul-de-sac de Douglas (41) (61).



Ces douleurs ont un retentissement sur la vie des patientes tant au niveau social et professionnel qu'au niveau psychologique. Il est nécessaire de les évaluer durant l'interrogatoire de la patiente (34) (62).

### 2.5.1.2. La dysurie et les troubles urinaires

#### Dysurie : miction difficile ou douloureuse

La dysurie est décrite chez 23,5 % des patientes souffrant d'endométriose profonde et près de la moitié des patientes souffrent de troubles fonctionnels urinaires. Les troubles fonctionnels urinaires résultant d'une endométriose sont très peu décrits et peu recherchés. En effet, ce symptôme peut passer au second plan face aux douleurs pelviennes.

Les symptômes urinaires sont dus à des lésions du système nerveux autonome pelvien soit par infiltration des nerfs par des lésions endométriosiques soit par des traumatismes chirurgicaux.

En pré-opératoire, les principaux symptômes évoqués par les patientes sont la pollakiurie, les dysuries cataméniales ou non, l'incontinence urinaire, l'urgenterie, les mictions par poussée ou encore les brûlures mictionnelles.

En post-opératoire, on décrit principalement des troubles de la vidange vésicale souvent transitoire ou encore des dysuries chroniques.

Les troubles urinaires sont liés à l'étendue des lésions endométriosiques. Un traitement peut être nécessaire après l'opération pour éviter les complications causées par la mauvaise vidange vésicale comme les infections urinaires à répétition ou les efforts de poussée chroniques. La pratique d'auto-sondages réguliers peut être nécessaire durant quelques mois pour aider à la rééducation du détrusor. Les complications post-opératoires seront mieux acceptées par les patientes si elles ont été évoquées avant l'opération.

Les troubles urinaires ont un impact sur la qualité de vie des patientes que ce soit à court terme ou à long terme et ne doivent pas être laissés de côté lors de la prise en charge (32) (49) (63).





### 2.5.1.3. La dyspareunie profonde

#### **Dyspareunie : douleur lors de la pénétration**

La douleur est présente lors de pénétration profonde. La prévalence des dyspareunies est de 30 à 50% chez les femmes atteintes d'endométriose. Les dyspareunies sont liées à l'atteinte des ligaments utéro-sacrés et aux adhérences au niveau du cul-de-sac de Douglas. La présence de lésions rend les rapports douloureux voire impossibles (32) (46).

### 2.5.1.4. La dyschésie et les troubles digestifs

#### **Dyschésie : défécation difficile ou douloureuse**

Les douleurs cataméniales à la défécation et les troubles digestifs sont liées soit à l'atteinte du cul-de-sac de Douglas soit à l'atteinte des parois du colon et du rectum. La présence d'adhérences au niveau du rectum peut également être à l'origine de douleurs à la défécation. La dyschésie peut s'accompagner de constipation, de diarrhée, plus rarement de rectorragies, avec une recrudescence de ces symptômes au moment des règles (32) (46).

### 2.5.1.1. Les algies pelviennes chroniques (APC)

(19)

Les APC sont des symptômes douloureux non cycliques pelviens anormaux, spontanés ou provoqués. L'endométriose et les adhérences sont responsables les premières causes de douleurs abdominopelviennes ou algies abdominopelviennes chroniques mais ce ne sont pas les seules.

Une étude américaine a montré que environ 40% des femmes souffraient de douleurs pelviennes chroniques non menstruelles. A ce jour, aucun critère ne permet avec certitude de déterminer si les douleurs d'une patiente sont liées à l'endométriose. Les lésions endométriosiques visibles par cœlioscopie ne sont pas forcément la cause des douleurs.

Le lien entre l'endométriose et les douleurs pelviennes chroniques est complexe et pas entièrement élucidé.



## 2.5.2. L'hypofertilité

(18)

L'endométriose est l'une des premières causes d'infertilité. Selon les études, 25 à 50 % des femmes infertiles ont une endométriose et 30 à 50 % des femmes ayant une endométriose sont infertiles. Dans une étude comparative, Parazzini retrouve chez les femmes non traitées un taux de grossesses de 22.2% sur un an alors que le taux dans la population générale est supérieur à 70 %. Dans le cas d'endométriose de stade 3 et 4, l'hypofertilité est encore plus nette (64).

L'origine de l'hypofertilité a plusieurs origines (42) (47) :

- Les adhérences tubaires perturbent la mobilité des trompes de Fallope. De même, les endométriomes perturbent les fonctions endocrine et ovulatoire de l'ovaire.
- Les troubles de la folliculogénèse : lors d'une Fécondation In Vitro (FIV), il apparait que le nombre de follicules matures est plus faible dans les cas d'endométriose.
- Des troubles de la maturation ovocytaire ont été répertoriés en fin de phase folliculaire, notamment une élévation des apoptoses dans les cellules de la granulosa. De plus, la qualité des ovocytes est diminuée en cas d'endométriose.
- La qualité du liquide péritonéal : les spermatozoïdes sont rapidement immobilisés dans le liquide péritonéal par les facteurs inflammatoires tels le TNF $\alpha$  ou les cytokines. Les macrophages phagocytent les spermatozoïdes.
- La production de prostaglandines augmentée par l'altération de l'endomètre eutopique et l'activation des macrophages sont un frein à la nidation.
- Les douleurs et notamment les dyspareunies



## **2.6. Le diagnostic de l'endométriose**

(13) (15)

La suspicion d'endométriose se base sur l'interrogatoire et l'examen clinique des patientes. Les deux motifs de consultations principaux sont les douleurs et l'infertilité.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est en moyenne de 7 à 12 ans. Ce diagnostic tardif s'explique par la banalisation et le tabou de la douleur dans la société, une méconnaissance de l'endométriose par les femmes ou encore une trop faible sensibilisation des médecins à cette pathologie. Les patientes ont vu en moyenne 5 praticiens avant que le diagnostic d'endométriose soit posé.

Ce retard de prise en charge entraîne une aggravation de la symptomatologie et de la maladie et des conséquences sur la qualité de vie des patientes.

### **2.6.1. Le diagnostic clinique**

(8) (13)

L'endométriose sera suspectée après l'interrogatoire et l'examen clinique mais le diagnostic ne sera certain qu'après visualisation par cœlioscopie des lésions d'endométriose et si possible après un examen histologique de ces lésions. Une histologie négative ne pourra cependant pas exclure la maladie.

#### **2.6.1.1. L'interrogatoire**

(13)

L'interrogatoire doit permettre de répertorier les symptômes et les facteurs de risque associés à l'endométriose.

L'interrogatoire doit orienter les examens diagnostiques et pourra dans un second temps aider à la mise en place de la stratégie thérapeutique.



### 2.6.1.2. Les douleurs associées à l'endométriose

(13) (65) (66)

Les manifestations de la douleur sont différentes d'une patiente à l'autre. L'endométriose peut être responsable d'une sensibilisation à la douleur, c'est-à-dire une modification des seuils douloureux et une discordance anatomoclinique, renforçant ainsi la douleur.

Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont :

- Les dysménorrhées intenses : d'une intensité supérieure ou égale à 8, un absentéisme ou une résistance aux antalgiques de palier 1 (AINS principalement)
- Les dyspareunies profondes
- Les douleurs à la défécation à recrudescence cataméniale
- Les signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale
- L'infertilité

L'échelle EVA (échelle visuelle analogique) et l'échelle ENS (échelle numérique subjective) permettent une bonne évaluation de l'intensité de la douleur.

En cas de dysménorrhées sans autres symptômes douloureux et sans désir de grossesse immédiat, il n'est pas nécessaire de rechercher une endométriose si la contraception hormonale est efficace sur les dysménorrhées.

Les douleurs pelviennes chroniques doivent conduire à la recherche d'une endométriose profonde notamment en cas de douleurs à recrudescence cataméniale, de dyspareunie profonde ou d'infertilité associées.

Comme toutes les maladies douloureuses chroniques, l'endométriose a un impact majeur sur l'état physique, l'état psychique et la vie sociale.

### 2.6.1.3. Évaluation de la qualité de vie

(66) (67) (68) (69), voir *annexe II*

Il existe deux questionnaires de qualité de vie spécifiques à l'endométriose : l'Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) et sa version plus courte l'EHP-5 plus adaptée à la pratique clinique.



Le questionnaire SF-36 qui interroge sur la qualité de vie en général est également validé dans l'endométriose. Il permet une vision plus globale de l'efficacité des traitements.

#### 2.6.1.4. L'examen gynécologique

(70)

L'examen gynécologique doit être orienté avec un examen du cul-de-sac vaginal postérieur. Le praticien doit rechercher des signes évocateurs :

- Visualisation de lésions bleutées au niveau du vagin notamment au niveau cervical
- Palpation de nodules au niveau du cul-de-sac de Douglas ou des ligaments utéro-sacrés
- Douleur à la mise en tension des ligaments utéro-sacrés
- Utérus rétroversé
- Annexes fixées au toucher vaginal

Un examen gynécologique normal ne peut pas exclure à lui seul le diagnostic d'endométriose.

### 2.6.2. Examens de première intention

(65) (66)

Lors de la recherche d'une endométriose, les deux examens à faire en première intention sont l'examen clinique (gynécologique si possible) et l'échographie pelvienne.

Pour diagnostiquer un endométriome, l'échographie endovaginale et l'IRM pelvien ont la même efficacité. En cas de découverte d'un endométriome, la recherche d'autres lésions notamment une endométriose profonde est recommandée.

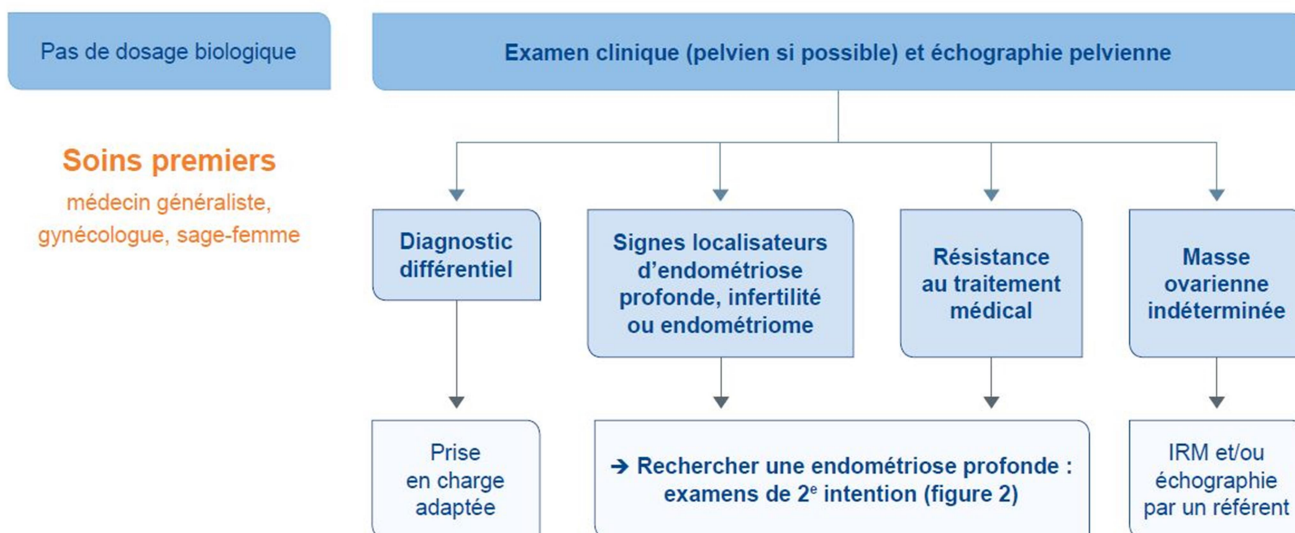


Figure 8 : examens de première intention à la recherche d'une endométriose (65)

### 2.6.3. Examens de deuxième intention

(65) (66)

Les examens de deuxième intention sont recommandés :

- Pour évaluer l'extension d'une endométriose ;
- Pour prévoir une prise en charge spécialisée ;
- S'il y a discordance entre des symptômes évocateurs et localisateurs d'endométriose et des examens de première intention négatifs.

Les examens de deuxième intention, effectués par un clinicien référent, sont :

- Un examen pelvien orienté avec une recherche d'endométriose profonde si présence de symptômes évocateurs ;
- Une IRM pelvienne pour les atteintes des ligaments utéro-sacrés, du vagin et de la cloison rectovaginale ;
- Une échographie endovaginale pour les atteintes du rectum et de la charnière rectosigmoïdienne.

Les atteintes vésicales ou des uretères sont visibles à l'IRM comme à l'échographie pelvienne.

Les différents examens doivent permettre de décrire la taille des lésions et leurs localisations.



L'IRM pelvienne et l'échographie pelvienne sont complémentaires. Avant chirurgie, elles permettront de déceler une endométriose profonde et donc de prévoir la nécessité de gestes au niveau urinaires ou digestifs.

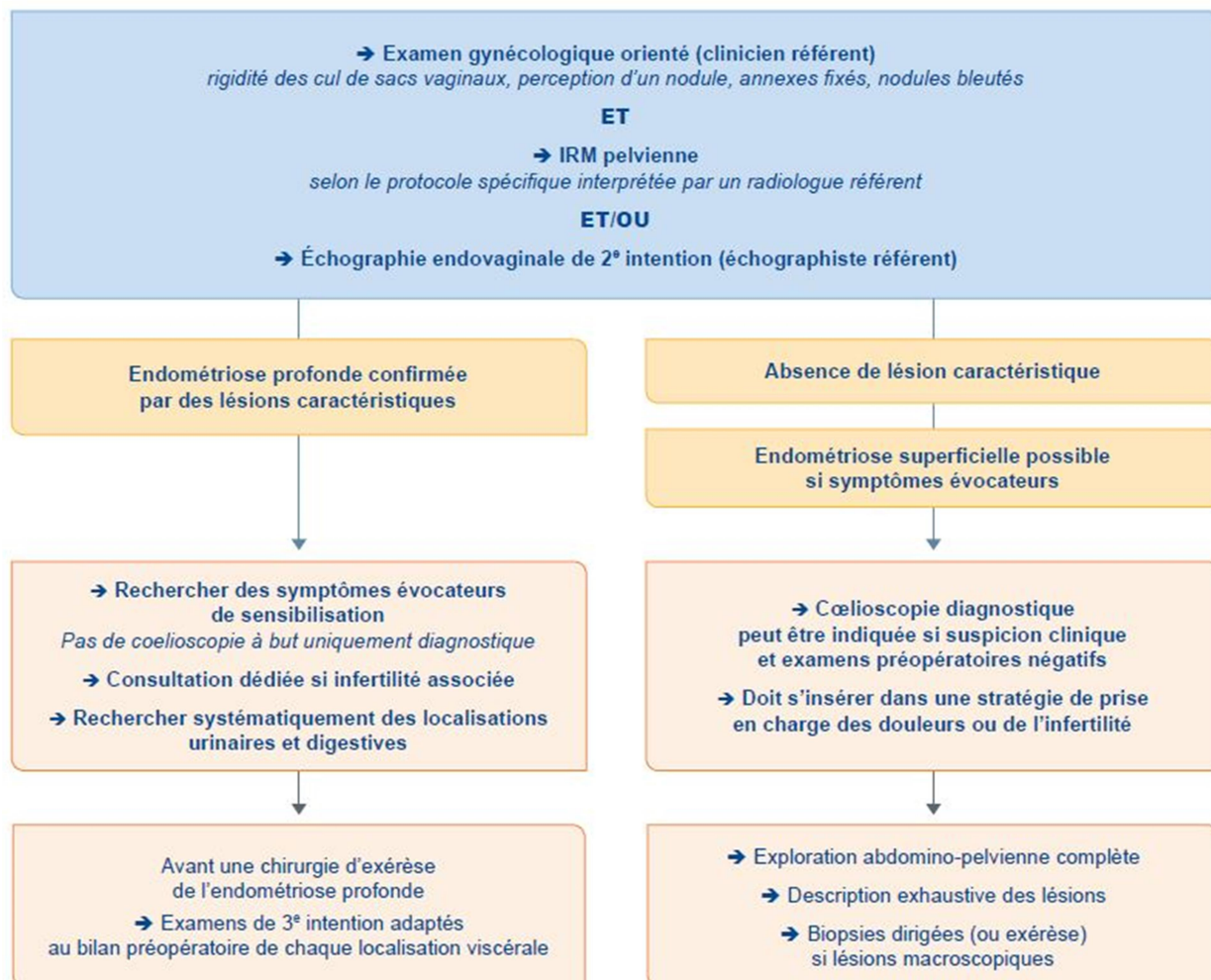


Figure 9 : examens de deuxième intention à la recherche d'une endométriose (65)

#### 2.6.4. Les autres examens

(65) (66)

Certains examens sont nécessaires avant chirurgie d'exérèse pour confirmer et localiser les lésions d'endométriose profonde.

Le but est d'informer la patiente et d'organiser la prise en charge multidisciplinaire post-chirurgicale.



#### **2.6.4.1. Exploration de l'endométriose rectosigmoïdienne**

(66)

Plusieurs examens permettent l'exploration des atteintes digestives : l'échographie endovaginale, l'IRM pelvienne, l'échoendoscopie rectale et le colo-scanner.

Si les examens de deuxième intention ne montrent aucune lésion digestive, il est possible de compléter l'exploration par une échoendoscopie rectale pour les localisations rectosigmoïdes et par un colo-scanner pour les localisations coliques.

#### **2.6.4.2. Exploration de l'endométriose urinaire**

(66)

Une dilatation pyélocalicielle est présente chez plus de la moitié des patientes atteintes d'endométriose urinaire. L'exploration des atteintes vésicales et urétérale se fait en première intention par une IRM ou une échographie rénales.

En cas d'atteinte urinaire, un avis spécialisé sur le retentissement rénal est nécessaire.

### **2.6.5. Stratégie diagnostique devant des douleurs pelviennes chroniques**

(65) (66)

La recherche d'une endométriose est recommandée devant des douleurs pelviennes chroniques (douleurs à la défécation pendant les règles, signes urinaires cycliques, dyspareunies profondes intenses) surtout si elles sont associées à une infertilité.



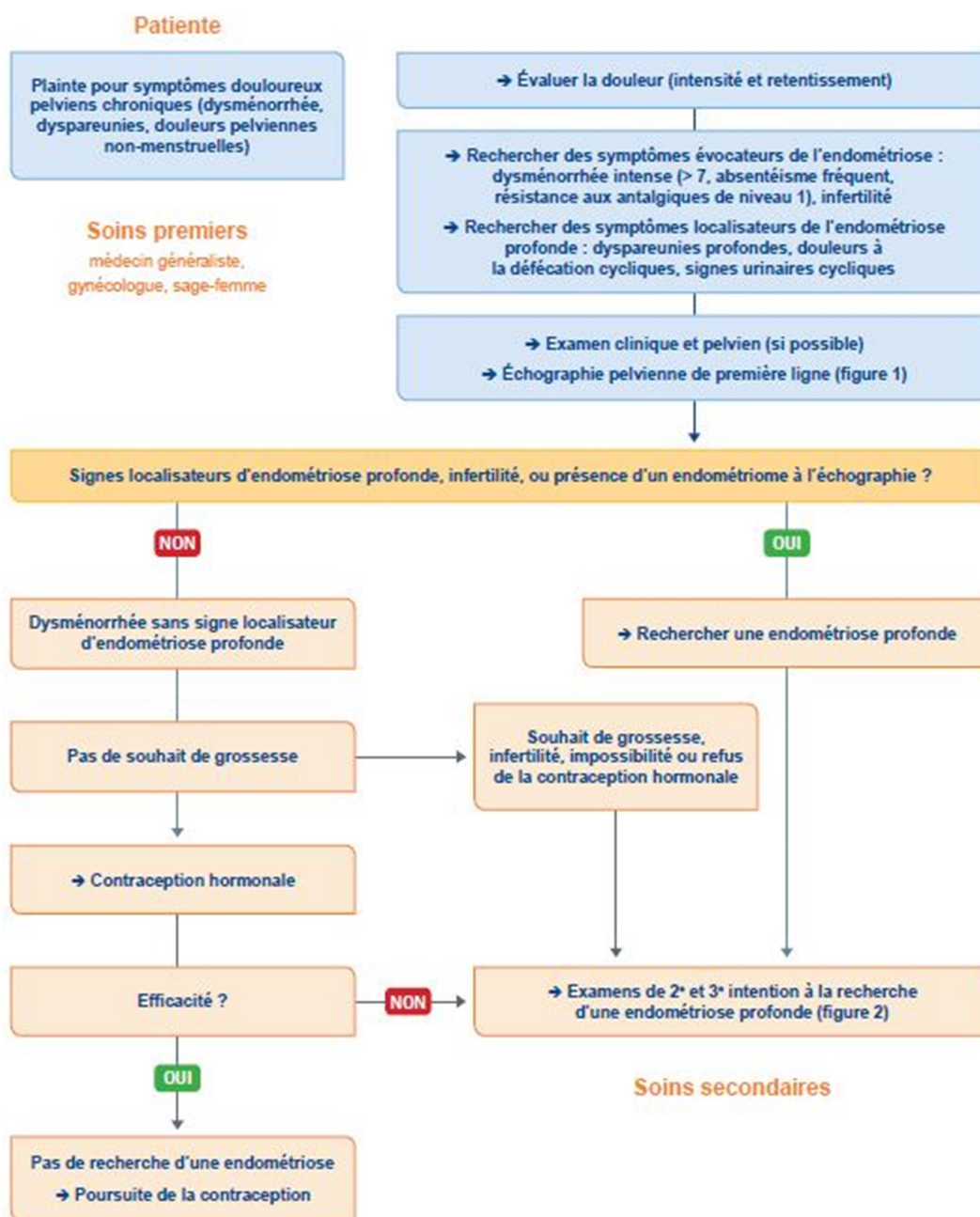


Figure 10 : stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes non menstruelles) (65)



## 2.6.6. **Cœlioscopie diagnostique**

(65) (66)

La cœlioscopie diagnostique est indiquée en cas de suspicion clinique d'endométriose quand les examens que l'on a abordés précédemment se sont révélés négatifs. Elle n'est pas nécessaire si le diagnostic d'endométriose a été posé par les autres examens.

Le diagnostic se fait alors par la réalisation de biopsies dirigées sur des lésions typiques ou atypiques et d'un examen anatomopathologique de ces lésions. Les biopsies sur le péritoine sain ne sont pas recommandées.

La description, exhaustive et précise de la cavité abdomino-pelvienne doit inclure la description macroscopique, la taille et la localisation des adhérences et des lésions pour corrélérer les symptômes et la pathologie et pour guider la prise en charge thérapeutique.

Si la cœlioscopie a permis une exploration abdomino-pelvienne satisfaisante et s'avère négative, l'endométriose peut être exclue.



### *3. Les traitements de l'endométriose*



La prise en charge de l'endométriose prend deux aspects qui sont la plupart du temps complémentaires (32) : le traitement médicamenteux et la prise en charge chirurgicale.

La prise en charge doit permettre non seulement d'améliorer les symptômes actuels de la patiente mais doit aussi éviter une récurrence dans les années à venir (71). Dans tous les cas, les formes asymptomatiques d'endométriose ne doivent pas être traitées (8) (13).

La prise en charge devra prendre en compte à la fois le stade de l'endométriose, la localisation des lésions mais également la symptomatologie de la patiente et son éventuel désir de grossesse. Le bénéfice-risque de chaque traitement doit être posé pour chaque patiente.

A ce jour, aucun traitement ne permet de guérir définitivement l'endométriose. Le risque de récurrence est important à l'arrêt des traitements. Elle doit être traitée comme une maladie chronique par une équipe multidisciplinaire et dans les stades les plus avancés dans des services spécialisés.

A la prise en charge médicale, devra s'ajouter une prise en charge psychologique et sociale des patientes (16) (70).

### **3.1. Les traitements médicamenteux**

(72)

On peut distinguer plusieurs classes médicamenteuses : les AINS ayant une AMM dans les dysménorrhées, les progestatifs à doses antigonadotropes, la contraception oestroprogestative, les agonistes de la GnRH et dans une moindre mesure le danazol.

Le traitement médicamenteux hormonal se base sur un principe simple : l'amélioration de la maladie pendant la grossesse et à la ménopause. Ainsi, les traitements ont pour but de diminuer l'imprégnation hormonale des implants endométriosiques.



### 3.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS

Les AINS sont le traitement de 1<sup>er</sup> choix dans les dysménorrhées quelle que soit leur origine. Les études de l'efficacité des AINS dans l'endométriose sont récentes.

#### 3.1.1.1. Mécanisme d'action des AINS

Les AINS ont une action inhibitrice réversible sur 2 enzymes : la cyclo-oxygénase 1 (COX1) et la cyclo-oxygénase 2 (COX2). La formation de prostaglandine et de thromboxane A<sub>2</sub>, 2 facteurs inflammatoires, est ainsi diminuée. Il a été démontré que le liquide péritonéal des patientes endométriosiques contenait un taux élevé de prostaglandines (73).

Dans la méta-analyse Cochrane de 2009, une seule étude sur les dysménorrhées liées à l'endométriose a été retrouvée : elle démontrait la diminution significative de la douleur menstruelle avec le naproxène (83%) versus un placebo (41%). Dans les différentes études sur les dysménorrhées, aucun AINS n'a montré sa supériorité par rapport aux autres (70) (74).

#### 3.1.1.2. AINS ayant l'AMM dans les dysménorrhées

(75)

DCI	SPÉCIALITÉS	POSOLOGIES DANS LES DYSMÉNORRHÉES
<b>Acide méfénamique</b>	PONSTYL® 250 mg gélules	A partir de 12 ans : 1 à 2 gélules 1 à 3 fois par jour (toutes les 8 à 12 heures) aux repas
<b>Acide tiaprofénique</b>	SURGAM® 100 et 200 mg comprimés sécables + génériques	Adultes : 300 à 600 mg par jour Enfants > 20 kg : 10 mg/kg/jour En 3 prises pendant les repas
<b>Alminoprofène</b>	MINALFENE® 300 mg comprimé pelliculé	Adultes : 300 à 900 mg/jour en 1 à 3 prises aux repas
<b>Diclofénac</b>	VOLTARENE® 25 et 50 mg comprimés gastrorésistants + génériques	Adultes : 75 à 150 mg/jour (posologie pour règles douloureuses : 50 mg matin et soir) Enfants > 17 kg : 2 à 3 mg/kg/j (cp 25 mg) En 2 à 3 prises aux repas



<b>Flurbiprofène</b>	ANTADYS® 100 mg CEBUTID® 50 et 100 mg comprimés	Adultes : 50 à 100 mg en 2 à 3 prises par jour au cours des repas
<b>Ibuprofène</b>	ADVIL® 100, 200 et 400 mg comprimés BRUFEN® 400 mg cp INTRALGIS® 200 mg comprimés pelliculés NUROFEN® 200 et 400 mg comprimés pelliculés + génériques	Enfants de 6 à 15 ans : 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises toutes les 6 à 8 heures Adultes, enfants dès 15 ans : 200 à 400 mg 1 à 3 fois par jour toutes les 4 à 6 heures ( $\leq 1200$ mg/jour) Au cours des repas
<b>Kétoprofène</b>	TOPREC® 25 mg comprimés	Adultes et enfants > 15 ans : 25 mg 2 à 3 fois par jour toutes les 8 à 12 h Aux repas
<b>Naproxène</b>	APRANAX® 275 et 550 mg comprimés et sachets NAPROSYNE® 250 et 500 mg cp et suppositoires + génériques	Adultes : 500 à 1100 mg par jour en 1 ou 2 prises Enfants > 25 kg : 10 mg/kg/jour en 2 prises Au cours des repas Ou 1 suppositoire de 500 mg par jour

Tableau IV : AINS ayant l'AMM dans les dysménorrhées (60) (75) (76)

### 3.1.1.1. Effets indésirables et contre-indications principaux

Les effets indésirables les plus fréquents sont les **troubles digestifs** (gastralgies, dyspepsies, nausées, plus rarement ulcère gastroduodéal). Ils sont favorisés par des doses élevées, une prise prolongée dans le temps, l'association de plusieurs anti-inflammatoires ou encore un âge supérieur à 65 ans (77).

Il ne faut pas oublier également que les AINS peuvent induire une **rétention hydrosodée** (œdème), une **hypertension artérielle** voire une **décompensation cardiaque**.

Une **insuffisance rénale** peut être accentuée notamment en cas de problèmes rénal ou cardiaque préexistants.

L'association avec des **anticoagulants** et des **antiplaquettaires** est à éviter en raison du **risque hémorragique associé**. On peut aussi ajouter les **effets cutanéomuqueux** tels le prurit, les éruptions cutanées (76).



Les contre-indications des AINS sont :

- une allergie à un excipient, à un AINS ou à l'aspirine ;
- un ulcère gastroduodéal en évolution ou antécédent ;
- une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère ; ;
- des antécédents de rectites ou de rectorragies pour les suppositoires ;
- une grossesse (à éviter autant que possible au 1<sup>er</sup> et formellement au 3<sup>ème</sup> trimestre) et un allaitement.

◆ **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention des dysménorrhées**

◆ **Effets indésirables gastriques et rénaux**

◆ **Eviter la prescription au long cours**

◆ **Ne pas prendre avec un autre AINS ou un salicylé**

◆ **Contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal, d'insuffisances cardiaque, rénale ou hépatique**



### 3.1.2. Les autres antalgiques et les antispasmodiques

(74)

Selon la classification de l’OMS, il existe 3 catégories d’antalgiques selon la puissance des traitements : les non opioïdes (palier 1), les opioïdes faibles (palier 2) et les opioïdes forts (palier 3). Les AINS sont des antalgiques non opioïdes.

#### **Antalgiques de palier 1**

Aucune étude n’a montré l’efficacité du paracétamol ou du nefopam (injectable) dans l’endométriose.

Les inhibiteurs de la COX 2 (ou coxibs) sont des AINS à part. Des études ont montré les effets bénéfiques du célécoxib sur l’apoptose, la prolifération et la production du VEGF (73). Cependant, leurs effets indésirables, notamment cardiovasculaires (le risque d’infarctus du myocarde est élevé), posent problème. Leur utilisation n’est donc pas recommandée dans le traitement des dysménorrhées.

#### **Antalgiques de palier 2**

La codéine et le tramadol, en association ou non, n’ont pas été évalué dans les dysménorrhées secondaires à l’endométriose.

#### **Antalgiques de palier 3**

Les opioïdes forts n’ont pas été évalué dans cette indication. Cependant, leur utilisation dans une douleur chronique ne semble pas judicieuse en raison de l’utilisation répétitive, des effets indésirables importants et du risque d’accoutumance.

#### **Les antispasmodiques**

Le phloroglucinol (SPASFON® comprimé enrobé, suppositoire, SPASFONLYOC® lyophilisat oral) est le seul antispasmodique avec une AMM pour les spasmes gynécologiques. Il agit au niveau des fibres musculaires lisses. L’HAS le classe en service médical rendu faible (60).





## Cas des douleurs neuropathiques

Dans le cas particulier de douleurs neuropathiques avérées, aucun traitement n'a été étudié dans l'endométriose spécifiquement.

Cependant, un antiépileptique (la gabapentine) et un antidépresseur (l'amitriptyline) ont montré leur efficacité dans le traitement des algies pelviennes chroniques. Une diminution de la douleur mesurée par une échelle EVA a été observée dès le 1<sup>er</sup> mois, se majorait jusqu'au 3<sup>ème</sup> mois et restait stable jusqu'à 24 mois.

L'utilisation de ces 2 molécules pourrait se justifier dans l'endométriose en cas de douleurs d'origine neuropathique avérée (78).

### 3.1.3. La contraception œstroprogestative

#### 3.1.3.1. Mode d'action et intérêts dans l'endométriose

##### Mode d'action

L'association œstroprogestative est utilisée dans l'endométriose depuis longtemps (initialement à doses plus élevées). La contraception œstroprogestative (COP) induit un état de pseudo grossesse et donc un état propice à l'amélioration des symptômes de l'endométriose. Les cellules de l'endomètre et des îlots endométriosiques subissent une décidualisation<sup>8</sup> et une croissance initiale du tissu endométrial puis une atrophie quelques mois plus tard (8).

L'amélioration des symptômes peut également être expliquée par la diminution du flux menstruel voire par l'aménorrhée induite par la contraception notamment en prise continue (73).

Les œstroprogestatifs agissent à différents niveaux :

- Réduction du flux menstruel notamment en administration continue ;
- Inhibition de l'ovulation et donc de la formation d'endométriomes ;
- Induction de la décidualisation puis l'atrophie et l'apoptose du tissu endométrial ectopique.

---

<sup>8</sup> Décidualisation : Transformation de la muqueuse utérine secondaire à l'implantation de l'œuf. Elle intéresse surtout la zone superficielle de la muqueuse où les glandes disparaissent, la couche compacte, alors que la partie profonde des glandes, la couche spongieuse, reste active. En dehors de la grossesse, une métaplasie déciduale de l'endomètre peut être observée sous l'action des progestatifs.



## Intérêt dans l'endométriose

La COP fait partie des traitements de 1<sup>ère</sup> intention des dysménorrhées pour tous les cas d'endométriose symptomatique en dehors des contre-indications ou d'un désir de grossesse. Il est à noter qu'aucun œstroprogestatif n'a l'indication de l'endométriose dans son AMM ; leur utilisation est purement empirique. La COP se présente par voie orale, par voie transdermique (patch) ou par voie vaginale (anneau). L'efficacité est identique quel que soit la voie utilisée (60).

La COP semble efficace sur toutes les localisations d'endométriose. La diminution des dysménorrhées, des dyspareunies et des douleurs pelviennes chroniques est significative. De même, l'efficacité des traitements œstroprogestatifs a été démontrée après une cure d'agoniste de la GnRH (dont on reparlera plus loin) pour ralentir l'évolution de l'endométriose. Aucun intérêt n'a été démontré sur l'infertilité liée à l'endométriose (73).

Le dosage d'éthinylestradiol n'influence pas l'efficacité du traitement. Aucune étude n'a été faite pour déterminer l'efficacité des différentes générations de COP. La satisfaction des patientes est similaire quel que soit la COP prescrit et qu'il soit pris en continu ou de manière séquentielle. Seul bémol, les effets indésirables sont plus importants lors d'une prise continue et conduisent à plus d'arrêts du traitement. Chez la majorité des patientes, les symptômes reviennent progressivement quelques mois après l'arrêt du traitement (78) (79).

Il n'existe pas d'études comparant la prise séquentielle de 21 jours par cycle et la prise continue. L'HAS et le CNGOF recommandent dans les RCP de 2018 une prise séquentielle en dehors de certains cas spécifiques.

En effet, la prise continue (hors AMM) a montré son efficacité dans certains cas (70) (73) (80) :

- en post-chirurgical dans le cas d'une endométriose péritonéale résistante à une COP séquentielle ;
- après chirurgie d'exérèse d'endométriomes ;
- dans les endométrioses sévères ;
- pour améliorer l'observance en cas de métrorragies lors d'une prise séquentielle.



### 3.1.3.2. Les molécules disponibles

(75) (81)

Les œstroprogestatifs oraux sont classés en 4 générations en fonction du progestatif et de l'œstrogène qu'ils contiennent :

- 1<sup>ère</sup> génération : Noréthistérone + éthinylestradiol (EE). Cette génération n'est plus commercialisée en France depuis 2016
- 2<sup>ème</sup> génération : lévonorgestrel (LNG) + EE
- 3<sup>ème</sup> génération : désogestrel ou gestodène ou norgestimate + EE
- 4<sup>ème</sup> génération : drospirérone ou chlormadinone ou diénogest ou nomégestrol + EE ou valérate d'estradiol ou estradiol

Leur efficacité (déterminée par l'indice de Pearl<sup>9</sup>) est comparable quel que soit la génération. La COP orale se prend généralement 21 jours suivi éventuellement de 7 jours avec des comprimés placebo (76).

L'éventail de la COP est complété par :

- Un dispositif transdermique, l'EVRA®, qui contient de l'EE et de la norgestromine
- Un anneau vaginal, le NUVARING®, qui contient de l'EE et de l'étonogestrel

Dans l'endométriose, l'utilisation des COP de 2<sup>ème</sup> génération est recommandée dans un premier temps car ce sont eux qui ont le risque d'effets indésirables graves le moins important (2/10000 patientes après un an de traitement contre 3 à 4/10000 pour la 3<sup>ème</sup> génération) (60).

### 3.1.3.3. Effets indésirables et contre-indications

#### Effets indésirables

Les effets indésirables des œstroprogestatifs sont généralement modérés. Ils sont variables d'une femme à l'autre et dépendent aussi des molécules utilisées et de leur dosage. C'est pour cette raison que certains œstroprogestatifs ont des dosages différents au cours d'un cycle de 21

---

<sup>9</sup> Indice de Pearl : nombre de grossesses pour cent femmes, après 12 mois d'utilisation d'une méthode contraceptive, de façon optimale (ce qui n'est pas forcément le cas en pratique)



jours : on parle alors de pilules biphasées (2 dosages différents par cycle) ou triphasées (3 dosages).

Les effets indésirables les plus fréquents sont : une modification du poids, des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des vertiges, des troubles visuels, une irritabilité, une tendance dépressive, une somnolence, de l'acné, une diminution de la libido, une douleur ou hypertrophie mammaire ou encore des troubles des règles (métrorragies, aménorrhées ou oligoménorrhées) (73).

Certains effets indésirables plus rares nécessitent un arrêt du traitement : hypertension artérielle, accident cardiovasculaire ou thromboembolique, migraines ou céphalées importantes, ictère cholestatique, mastodynie importante, tumeur du sein ou de l'utérus, hyperlipidémie, diabète.

## **Contre-indications**

Les contre-indications des œstroprogestatifs résultent des effets indésirables. Ce sont principalement les pathologies cardiovasculaires, cancéreuses et hépatiques : (80)

- Cancers du sein ou de l'utérus, tumeur hormonodépendante
- Aménorrhée ou hémorragies génitales non diagnostiquées
- Thrombose veineuse ou artérielle ou antécédents
- Facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle : diabète compliqué, dyslipidémies, hypertension artérielle, prédisposition héréditaire
- Accident vasculaire cérébral ou antécédents
- Cardiopathie thrombogène ou décompensée, insuffisance coronarienne
- Pathologie hépatique récente ou antécédents de pathologie hépatique sévère
- Insuffisance rénale chronique.

Il existe des contre-indications relatives : l'âge supérieur à 35 ans (augmentation du risque thromboembolique), la consommation de tabac, une dyslipidémie, des migraines avec aura, les valvulopathies.



- ◆ **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'endométriose en l'absence de désir de grossesse et contre-indications**
- ◆ **Efficaces dans les formes légères d'endométriose**
- ◆ **Effet contraceptif**
- ◆ **Effets indésirables limités**
- ◆ **Utilisation compliquée après 35 ans**
- ◆ **Contre-indiqués dans certaines pathologies cardiovasculaires, hépatiques ou rénales**

### 3.1.4. Les progestatifs

Les progestatifs font partis des traitements de 1<sup>ère</sup> intention dans l'endométriose. Ils sont utilisés depuis longtemps dans cette indication et ont montré leur efficacité.

#### 3.1.4.1. Classification des progestatifs

Un progestatif a une base stéroïdienne à laquelle se fixe différents groupements. Ils sont classés en fonction du stéroïde dont ils dérivent :

- la progestérone et la dydrogestérone
- les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone (dérivés prégnanes)
- les dérivés de la 19 norprogestérone (dérivés norprégnane),
- les dérivés de la 19 nortestostérone (dérivés estranes et gonanes)
- les dérivés de la spironolactone.

Ainsi, les progestatifs de synthèse ont des activités progestatives, androgéniques, anti-androgéniques et gonadotropes modulables. Les propriétés des progestatifs dépendent également de l'affinité à tel ou tel récepteur et du temps de rétention sur le récepteur, de la biodisponibilité, de leur dose, de leur métabolisation par le foie et les reins, de l'enzyme impliqué dans leur métabolisation ou encore de l'affinité pour le sous-récepteur à la progestérone A ou B (76) (82).



### 3.1.4.2. Mode d'action et intérêt dans l'endométriose

(73)

En France, les progestatifs utilisés dans l'endométriose sont choisis pour leur bonne tolérance et leur faible effet androgénique. L'acétate de médroxyprogestérone par voie orale, largement étudiée dans l'endométriose, est peu utilisé à cause de ses effets indésirables trop importants : métrorragies, prise de poids, rétention hydrosodée, acné, tension mammaire.

On différencie :

- les doses faibles qui ont un effet contraceptif par anovulation
- les doses plus élevées, dans le traitement de l'endométriose, qui induisent une hypoestrogénie franche et une aménorrhée

Les progestatifs à dose antigonadotrope<sup>10</sup> miment l'imprégnation hormonale de la grossesse. Plusieurs actions se cumulent :

- un effet antiestrogénique direct,
- un effet progestérone-like (qui induit la décidualisation et l'atrophie des implants endométriosiques),
- un effet antigonadotrope en utilisation prolongée (inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien)
- un effet anti-inflammatoire (action inhibitrice des métalloprotéases et diminution des marqueurs inflammatoires péritonéaux, effet antiangiogénique endométrial).

### 3.1.4.3. Progestatifs utilisées dans l'endométriose

(73) (75) (79) (83)

Dans l'endométriose, les progestatifs sont utilisés soit à doses antigonadotropes pour leur action directe (macroprogestatifs) comme nous venons de le voir soit à dose faible pour leur effet contraceptif (microprogestatifs) en association ou pas avec un estrogène. Pour obtenir un blocage de l'ovulation, les progestatifs doivent être pris soit de façon continue (suppression des règles) soit au moins 20 jours par cycle et moins de 8 jours d'interruption.

---

<sup>10</sup> Effet antigonadotrope ; effet inhibant la sécrétion de FSH et de LH, ce qui entraîne la mise au repos des ovaires et donc une diminution des sécrétions d'estradiol et de progestérone avec un arrêt de l'ovulation



La contraception par progestatifs est surtout utilisée chez les femmes ayant une contre-indication aux estrogènes. Elle se présente par voie orale, par un DIU, par un implant ou par voie injectable.

Ce tableau réunit les progestatifs qui ont montrés leur efficacité dans l'endométriose et les douleurs liées à l'endométriose. Par voie orale, une prise continue semble plus efficace qu'une prise cyclique.

Progestatifs	Nom commercial	Voie d'administration	Dose (mg) Posologie
<b>AMM dans l'endométriose</b>			
dydrogestérone	Duphaston® 10 mg comprimé	Voie orale	30 mg/jour en continu ou de J5 à J25 du cycle
médrogestone	Colprone® 5 mg comprimé		5 à 15 mg/jour en continu ou de J5 à J25 du cycle
chlormadinone (acétate)	Luteran® 5 et 10 mg comprimé + génériques		10 mg/jour en continu
medroxyprogestérone (acétate) retard	Depo-prodasone® 250mg/5 ml suspension injectable	Voie injectable (intramusculaire)	150 à 250 mg/mois
diénogest	Visanne® * 2 mg comprimé	Voie orale	2 mg/jour en continu
<b>Utilisation hors AMM</b>			
nomégestrol	Lutényl® 5 mg comprimé sécable + génériques	Voie orale	5 mg/ 20 jours par mois
désogestrel	Cérazette® 75µg comprimé pelliculé+ génériques		75 µg/jour en continu
lévonorgestrel	Mirena® 52 mg	Dispositif intra-utérin	Se garde 5 ans maximum
étonogestrel	Nexplanon® 68 mg	Implant transdermique	Se garde 3 ans maximum

\* Non remboursé par la sécurité sociale

Tableau V : progestatifs utilisés pour l'endométriose en France (60) (70) (73) (79)



### 3.1.4.4. Effets indésirables et contre-indications

#### Effets indésirables

(73) (75) (82) (83) (84)

Les progestatifs utilisés dans l'endométriose en France ont peu d'effets indésirables. Ils n'ont aucun effet délétère sur le métabolisme car ils n'ont pas d'action androgénique. Les principaux effets indésirables sont les troubles de règles (spottings voire métrorragies, ménorragies, céphalées, prise du poids, gêne mammaire, humeur dépressive, acné). Ils s'estompent dans les premiers mois de traitement.

Cependant, ils sont la principale raison de l'arrêt du traitement. Une complémentation en estrogènes dans les premières semaines peut diminuer ces effets liés à l'hypoestrogénie.

Un traitement sur plusieurs années par progestatif injectable provoque une diminution importante de la masse osseuse à cause de l'effet hypoestrogénique induit. Une récupération complète de la perte osseuse est observée un an après l'arrêt des injections.

Une réévaluation du dispositif intra-utérin Mirena® est en cours après que de nouveaux effets indésirables (anxiété, vertiges, fatigue, irritabilité) aient été rapportés par les patientes.

#### Contre-indications

Les contre-indications des progestatifs sont (82) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un excipient
- Tumeur maligne hormonodépendante ou cancer hormonodépendant
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Méningiome ou antécédent de méningiome
- Accidents thromboemboliques en évolution
- Altération grave de la fonction hépatique
- Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (pour les progestatifs à forte dose par voie orale)
- Obésité et diabète (pour progestatifs injectables)
- Infection pelvienne en cours ou récente (pour le DIU)





- ◆ **Traitement de 2<sup>ème</sup> intention en cas de contre-indications**
- ◆ **Peu d'effets secondaires**
- ◆ **Prescription au long cours possible**

### **3.1.5. Les agonistes de la GnRH : GnRHa**

#### **3.1.5.1. Fonctionnement de la GnRH**

(85)

La Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) est sécrétée de manière pulsatile par des neurones au niveau hypothalamique et agit sur l'antéhypophyse. La fréquence et l'amplitude de cette sécrétion déterminent la réponse des cellules gonadotropes de l'antéhypophyse.

La GnRH stimule la sécrétion de LH et de FSH, deux hormones qui permettent d'une part d'activer la gamétogénèse et d'autre part de produire les hormones stéroïdiennes.

#### **3.1.5.2. Mode d'action et intérêt dans l'endométriose**

##### **Mode d'action**

(73) (85)

Les agonistes de la GnRH appelés les GnRHa sont des décapeptides de synthèse dérivés de la GnRH. Ils se différencient de l'hormone naturelle par la modification de certains acides aminés. Cette modification entraîne une augmentation de l'affinité pour le récepteur hypophysaire de la GnRH et donc de la demi-vie des peptides.

Les GnRHa en se liant au récepteur provoquent une stimulation gonadotrope initiale comme le ferait la GnRH. Il y a alors synthèse de LH et de FSH. On parle d'effet flare-up. Cet effet dure 2 à 3 semaines environ.

Dans un second temps, la saturation des récepteurs hypophysaires (du fait de la plus grande demi-vie de GnRHa) entraînent une chute de la production de LH et de FSH. Le cycle naturel et la synthèse d'hormones stéroïdiennes sont stoppés.



Les GnRHa sont fortement dégradés au niveau hépatique. Leur utilisation par voie orale est impossible. Pour obtenir une biodisponibilité suffisante, on utilise trois voies d'administration : les voies sous-cutanée et intramusculaire et la voie nasale. Les voies sous-cutanée et intramusculaire peuvent se présenter en libération prolongée pour une durée d'action de 1 ou 3 mois.

### Intérêt dans l'endométriose

(85)

Le but recherché du traitement par les GnRHa est le blocage de l'axe gonadotrope. Le blocage de la fonction ovarienne et de la synthèse des hormones ovariennes (estrogènes et progestérone) permettent une diminution du processus inflammatoire et inhibe la croissance des implants endométriosiques.

Les études ont également démontré une diminution significative des dysménorrhées liées à l'endométriose après 3 à 6 mois de traitement par un GnRHa.

Les GnRHa sont utilisés dans l'endométriose dans deux indications principales :

- En deuxième intention, après échec des œstroprogestatifs
- En postopératoire en vue d'une fécondation in vitro (FIV)

#### 3.1.5.3. Les molécules utilisées dans l'endométriose

(75)

DCI	SPECIALITES	POSOLOGIES
Triptoréline	Decapeptyl® LP 3 mg Poudre/solvant pour suspension injectable IM, forme à libération prolongée sur 28 jours	1 injection intramusculaire toutes les 4 semaines. Cure de <b>6 mois maximum</b> . Non renouvelable.
	Decapeptyl® LP 11,25 mg Poudre/solvant pour suspension injectable IM ou SC, forme à libération prolongée sur 3 mois	1 injection intramusculaire tous les 3 mois. Cure de <b>6 mois maximum</b> . Non renouvelable.
	Gonapeptyl® 3,75 mg Poudre/solvant pour suspension IM ou SC, forme à libération prolongée sur 28 jours	1 injection intramusculaire toutes les 4 semaines. Cure de <b>6 mois maximum</b> . Non renouvelable.



Leuproréline	Enantone® LP 3,75 mg Microsphères et solution pour usage parentéral IM ou SC	1 injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 4 semaines. Cure de <b>6 mois</b> . Renouvelable une fois (soit <b>12 mois de traitement maximum</b> ) mais uniquement si association avec add-back therapy <sup>11</sup> .
	Enantone® LP 11,25 mg Microsphères et solution pour usage parentéral IM ou SC	1 injection sous-cutanée ou intramusculaire toutes les 3 mois. Cure de <b>6 mois</b> . Renouvelable une fois (soit <b>12 mois de traitement maximum</b> ) mais uniquement si association avec add-back therapy <sup>11</sup> .
Nafaréline	Synarel® 0,2 mg/dose Solution pour pulvérisation nasale	1 pulvérisation dans une narine le matin et 1 pulvérisation dans l'autre le soir (400µg/jour) Si pas d'aménorrhée induite, possibilité de faire une pulvérisation dans chaque narine matin et soir (800 µg/jour) Cure de <b>6 mois maximum</b> . Non renouvelable.

Tableau VI : agonistes de la GnRH ayant une AMM dans l'endométriose (70) (73)  
(76)

#### 3.1.5.4. Effets indésirables et contre-indications

(73) (85)

En France la durée maximale du traitement par agoniste de la GnRH est de 6 mois ou 12 mois si on associe la leuproréline à une hormonothérapie substitutive (add-back therapy) en raison des effets sur la minéralisation osseuse. Les GnRHa ne sont jamais utilisés chez les adolescentes avant 16 ans et très rarement avant 18 ans pour éviter d'impacter le capital osseux alors que la croissance des jeunes filles n'est pas achevée (86).

L'effet indésirable majeur des GnRHa est la diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Cette diminution potentialise le risque d'ostéoporose chez la patiente. L'association d'une add-back therapy pendant toute la durée du traitement par leuproréline (Enantone®)

<sup>11</sup> Add-back therapy : administration quotidienne par voie orale de valérate d'estradiol micronisé 2 mg (Progynova®) et de promégestone 0.5 mg (Surgestone®). A commencer avant le 3<sup>ème</sup> mois de traitement et à poursuivre tout au long de la cure.



permet de diminuer les effets indésirables liés à l'hypœstrogénie sans diminuer l'efficacité du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des maux de tête, des changements d'humeur, une asthénie, une prise de poids, des myalgies, de l'acné.

Il est à noter qu'une aggravation des symptômes (dysménorrhées, métrorragies) peut apparaître dans les deux premières semaines de traitement à cause de **l'effet flare-up** (*voir mode d'action*).

Les agonistes de la GnRH peuvent entraîner un **allongement de l'intervalle QT**. Pour les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, et pour les patients recevant des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT, les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice risque en prenant en compte le risque de torsade de pointes avant d'initier le traitement (76).

Les contre-indications aux agonistes de la GnRH sont :

- Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients
- Grossesse ou allaitement
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Ostéoporose grave
- Âge inférieur à 16 ans

- ◆ **Traitement de 2<sup>ème</sup> intention**
- ◆ **Peu d'effets secondaires hormis ostéoporose**
- ◆ **Efficace dans les dysménorrhées**
- ◆ **Prescription maximum 6 mois (1 an pour l'Enantone®)**



## 3.1.6. Le danazol

### 3.1.6.1. Description et mode d'action

(8) (73) (75)

Le danazol (Danatrol®) a été pendant plusieurs années le traitement de première intention dans l'endométriose. Actuellement, il est utilisé en cas d'échec des autres traitements.

Les essais cliniques montrent une diminution significative de la douleur et une réduction des implants endométriosiques. Encore aujourd'hui, il est le traitement de référence de nombreuses études comparatives. Aussi efficace que les traitements actuels, ses effets secondaires sont tels que de nombreux pays ont décidé de ne plus le commercialiser (13).

Sa posologie habituelle est de 400 à 800 mg par jour en 2 ou 3 prises en continu pendant 3 à 6 mois.

Le danatrol est un dérivé de la 17 $\alpha$ -éthinytestostérone. Il a un effet antigonadotrope direct au niveau de l'hypophyse. Il freine ainsi la fonction ovarienne et la synthèse des hormones stéroïdes. Il a une activité androgénique mais pas d'activité œstrogénique ou progestative.

### 3.1.6.2. Effets secondaires et contre-indications

(76)

Les effets secondaires principaux du danazol sont :

- une toxicité hépatique certes rare mais irréversible et létale ;
- les effets androgéniques : prise de poids, hirsutisme, virilisation de la voix, modification de l'humeur, ménorragies, myalgies, acné, peau grasse, modifications néfastes du métabolisme lipidique, augmentation de la résistance à l'insuline, risque de thrombose artérielle et veineuse.

Les contre-indications principales sont :

- Hypersensibilité au danatrol ou à un excipient
- Thrombose évolutive ou antécédents de maladie thromboembolique
- Porphyrisme
- Insuffisance hépatique, hépatite chronique ou récente
- Insuffisance rénale ou cardiaque sévère (stade III ou IV NYHA)
- Tumeur androgéno-dépendante



- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Grossesse au-delà de 8 semaines d'aménorrhée et allaitement

- ◆ **Traitement efficace dans l'endométriose mais peu utilisé**
- ◆ **Effets secondaires androgéniques très importants**



## 3.2. La prise en charge chirurgicale

(13) (70) (87)

La chirurgie fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge de l'endométriose. Elle est complémentaire du traitement médicamenteux.

Le choix entre le traitement médical et/ou le traitement chirurgical doit se faire en fonction de l'intensité et de la caractérisation des symptômes, de la sévérité et de la localisation de l'endométriose, des attentes de la patiente, d'un souhait de grossesse et de l'efficacité et des effets indésirables des différents traitements.

Une concertation pluridisciplinaire est nécessaire en cas d'endométriose sévère, d'échec du traitement initial ou de récurrence.

Une endométriose asymptomatique découverte fortuitement ne nécessite aucun traitement médicamenteux ou chirurgical car rien ne prouve que la maladie devienne symptomatique dans le futur.

### 3.2.1. La chirurgie radicale

(13) (70)

La chirurgie radicale consiste en une hystérectomie<sup>12</sup> partielle ou totale avec ou non une annexectomie<sup>13</sup> à laquelle s'ajoute une exérèse des lésions d'endométrioses. Elle permet une réduction significative du risque de récurrence.

Elle est à réserver aux endométrioses récidivantes sévères ou aux femmes ne souhaitant plus de grossesse. La décision doit se faire en accord avec la patiente.

Un traitement hormonal de substitution de la ménopause peut être proposé si besoin.

---

<sup>12</sup> Hystérectomie totale : Ablation du corps utérin et du col utérin ; ou partielle : ablation du corps utérin uniquement (109)

<sup>13</sup> Annexectomie : Ablation des trompes de Fallope et des ovaires (109)



### 3.2.2. La chirurgie conservatrice

(13) (70)

La voie d'abord cœlioscopique est à privilégier quel que soit la localisation des lésions d'endométriose ou la sévérité de la maladie. La cœlioscopie<sup>14</sup> et la laparotomie<sup>15</sup> ont des efficacités comparables. Mais la cœlioscopie a l'avantage d'être moins invasive ; elle présente moins de complications per et post-opératoires, moins de douleurs post-opératoires et une durée d'hospitalisation réduite.

### 3.2.3. L'endométriose péritonéale superficielle

(13) (70)

Dans l'endométriose de stade I et II, la chirurgie a pour but de diminuer la douleur à court et moyen terme. De plus, il a été démontré que la cœlioscopie avec excision ou ablation des lésions et adhésiolyse<sup>16</sup> augmente de façon nette le taux de grossesses spontanées.

Deux techniques d'efficacités comparables sont possibles : l'ablation et l'excision mais l'excision a l'avantage de permettre un examen anatomopathologique des lésions et donc un diagnostic certain d'endométriose.

### 3.2.4. Les endométriomes ovariens

(13) (70) (88)

La technique préconisée pour l'ablation des endométriomes est la kystectomie intrapéritonéale par cœlioscopie. Elle est plus efficace que la technique de drainage suivi d'une destruction de la paroi par coagulation. Un endométriome est rarement isolé. La recherche d'autres lésions pelviennes est recommandée pour éviter une récurrence des symptômes.

La kystectomie est le seul traitement permettant une diminution significative de la douleur et une préservation, dans la plupart des cas, de la fonction ovarienne. Des études ont mis en évidence une diminution de la quantité de follicule et une altération du parenchyme de

---

<sup>14</sup> Cœlioscopie : Technique d'exploration consistant à introduire à travers la paroi de l'abdomen un endoscope (tube muni d'un système optique) dans l'intention d'observer les organes abdominaux et de pratiquer des prélèvements

<sup>15</sup> Laparotomie : Ouverture chirurgicale de l'abdomen par incision de sa paroi

<sup>16</sup> Adhésiolyse : Section des adhérences





l'ovaire autour des endométriomes. Plus l'endométriome est gros, plus les dégâts ovariens seront importants. La kystectomie permet une augmentation significative de la fertilité spontanée.

La sclérothérapie à l'éthanol est recommandée sur les kystes récidivants de moins de 7 cm ou avant une prise en charge en FIV. Cette technique est basée sur l'effet sclérosant de l'éthanol à 96% sur les cellules sécrétantes des parois kystiques.

Dans tous les cas, il est impératif de prévenir la patiente sur le risque d'ovariectomie partielle ou totale en raison de difficultés opératoires. Sans accord préalable avec la patiente, la kystectomie doit être abandonnée.

### **3.2.5. L'endométriose profonde**

(13) (16) (70)

La prise en charge chirurgicale des lésions d'endométriose profonde doit se faire par un chirurgien expérimenté et une équipe multidisciplinaire. L'exérèse des lésions est à préférer à leur ablation. C'est une chirurgie complexe qui peut entraîner des complications et peut impacter la fertilité spontanée de la patiente.

Au cours de la chirurgie, il est recommandé de préserver les nerfs pelviens végétatifs dès que possible pour éviter les complications post-opératoires. La section des ligaments utéro-sacrés n'est pas préconisée dans le traitement des dysménorrhées.

Les lésions d'endométriose peuvent infiltrer les nerfs notamment les racines sacrées ou le tronc du nerf sciatique. Cette infiltration entraîne des symptômes nerveux somatiques ou végétatifs à recrudescence cyclique.

### **3.2.6. La prévention des adhérences post-opératoires**

(89)

Les adhérences font parties de la physiopathologie de l'endométriose du fait du caractère inflammatoire des lésions et ce avant même tout acte chirurgical. Les adhérences sont une des causes d'infertilité et de douleurs dans l'endométriose. En cas de chirurgie, les patientes ont un risque élevé de formation ou de récurrence d'adhérences post-opératoires.



La chirurgie crée une réaction inflammatoire qui peut être diminuée par divers moyens : préférer la coelioscopie à la laparotomie, éviter les lésions des tissus, éviter les corps étrangers au niveau du péritoine, procéder à une hémostase minutieuse et utiliser des barrières anti-adhérentielles.

### **3.2.7. Traitement médical pré et postopératoire**

(13) (70) (73) (78)

Le traitement médicamenteux a pour but d'induire un climat hypoestrogénique.

Avant chirurgie, aucune preuve n'a démontré l'intérêt d'un traitement hormonal pour diminuer le risque de complication chirurgicale, faciliter la chirurgie ou encore diminuer le risque de récurrence.

Après chirurgie, le traitement dépend du désir de grossesse, de l'âge de la patiente et de la localisation et de la sévérité des lésions. L'arrêt du traitement entraîne une disparition de l'effet protecteur vis-à-vis des risques de récurrences et d'adhérences.

En l'absence d'un désir de grossesse, les traitements de première intention sont la contraception oestroprogestative en prise continue, notamment en cas de dysménorrhées, ou le DIU au lévonorgestrel 52 mg. Pour une femme de plus de 35 ans, on préférera les progestatifs à la place de la contraception oestroprogestative.

Les agonistes de la GnRH n'ont pas d'intérêt dans la prévention des récurrences postopératoires des dysménorrhées et des endométrioses.



### 3.3. L'endométriose chez l'adolescente

(70) (86)

Chez l'adolescente, le traitement de l'endométriose doit réduire les dysménorrhées tout en ayant peu d'effets indésirables. On surveillera notamment les effets sur la densité minérale osseuse chez les adolescentes dont la croissance osseuse n'est pas encore terminée.

Des lésions d'endométriose sont retrouvées lors d'une cœlioscopie chez 12% des adolescentes souffrant de dysménorrhées. Ce chiffre monte à 75% lorsque les adolescentes souffrent de douleurs pelviennes chroniques résistantes aux traitements de première intention.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en première intention dans le traitement des dysménorrhées mais ne peuvent pas constituer un traitement sur le long terme à cause de leurs effets indésirables gastriques et rénaux notamment.

Lorsque le diagnostic d'endométriose est posé, le traitement de première intention est la contraception œstroprogestative ou par les progestatifs. Son efficacité a été démontrée dans cette indication chez l'adulte mais jamais chez l'adolescente.

Un seul progestatif a été évalué dans le traitement de l'endométriose chez l'adolescente : le diénogest à la dose de 2 mg par jour. Il est efficace dans la réduction des douleurs mais provoque une légère diminution de la densité minérale osseuse, réversible 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les GnRHa sont efficaces dans le traitement des douleurs liées à l'endométriose chez l'adolescente. Mais ils sont associés à une baisse très importante de la densité minérale osseuse qui est problématique chez les adolescentes qui sont encore en cours d'acquisition de leur pic de densité minérale osseuse.

Le traitement par GnRHa ne doit pas être prescrit avant 16 ans (et même 18 ans selon l'AMM). La prescription doit se faire pour maximum un an et doit toujours être associée à une add-back therapy pour prévenir la baisse de la densité minérale osseuse.



## 3.4. Les nouvelles approches thérapeutiques

Les traitements actuels de l'endométriose sont efficaces mais ont souvent un impact négatif sur la qualité de vie des patientes. L'objectif actuel de la recherche est de trouver de nouveaux traitements qui seront mieux tolérés par les patientes ou de nouvelles techniques chirurgicales moins invasives.

### 3.4.1. Les inhibiteurs de l'aromatase

(26) (73) (76) (90)

L'aromatase est une enzyme présente au niveau ovarien qui transforme la testostérone en estrone et en estradiol. Elle est absente du tissu endométrial eutopique. Cependant, des concentrations élevées d'aromatases ont été retrouvées dans le tissu endométriosique, dans les endométriomes et au niveau de l'endomètre chez des femmes atteintes d'endométriose.

Leur utilisation dans l'endométriose est déjà préconisée au niveau européen mais pas encore en France (13). En France, trois inhibiteurs de l'aromatase sont commercialisés dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée :

- Les inhibiteurs de type 1 non compétitifs : l'exemestane (Aromasine®), peu étudié dans l'endométriose
- Les inhibiteurs de type 2 compétitifs : le létrozole (Femara®) et l'anastrozole (Arimidex®)

Leurs effets indésirables principaux sont liés à la carence œstrogénique induite : bouffées de chaleur, nausées, fatigue, spotting, douleurs articulaires et musculaires et surtout une déminéralisation osseuse qui peut accentuer le risque d'ostéoporose.

Les inhibiteurs de l'aromatase ne peuvent pas traiter seuls l'endométriose car ils n'induisent pas l'arrêt de l'ovulation. Dans les essais cliniques les plus prometteurs, ils étaient associés à un progestatif à doses élevées.



### 3.4.2. Les antagonistes de la GnRH

(73) (78) (90) (91)

Les antagonistes de la GnRH bloquent les récepteurs de GnRH au niveau hypophysaire de la même manière que les agonistes de la GnRH à la différence qu'il n'y a pas de stimulation initiale de l'axe gonadotrope et donc pas d'effet flare-up. Les antagonistes de la GnRH suppriment la sécrétion œstrogénique et bloquent l'ovulation. En France, deux molécules sont commercialisées dans l'assistance médicale à la procréation : le cétrorelix et le ganirélix.

Les effets indésirables des antagonistes sont les mêmes et aussi fréquents que ceux des agonistes de la GnRH.

Un autre antagoniste, l'elagolix (ORILISSA®) vient d'être mis sur le marché aux Etats-Unis après des essais cliniques de phase III concluants (avec une add-back therapy comme les agonistes). Les essais cliniques ont montré son efficacité dans les dysménorrhées et les douleurs pelviennes non cycliques.

### 3.4.3. Les modulateurs sélectifs du récepteur à la progestérone : SPRM

(73) (90)

Les SPRM sont des stéroïdes dérivés de la noréthindrone qui se lient aux récepteurs de la progestérone. Ils peuvent être agoniste ou antagoniste des récepteurs en fonction du tissu dans lequel ils se trouvent. Au niveau de l'endomètre, ils ont une activité anti-progestative due à :

- Une inhibition de la prolifération endométriale sans effet anti-œstrogénique
- Une interruption des saignements endométriaux
- Une suppression de la production des prostaglandines

Les 2 molécules utilisées en France dans les interruptions de grossesse sont la mifepristone et l'ullipristal acétate. La mifépristone a été testée dans l'endométriose mais des essais supplémentaires sont nécessaires. L'ullipristal acétate a des propriétés intéressantes puisqu'elle provoque une anovulation et une aménorrhée sans hypoestrogénie par une inhibition sélective de la prolifération endométriale et une réduction de la production de prostaglandines.



Les modulateurs des récepteurs à l'estradiol (SERM) ont aussi été étudiés mais les essais n'ont pas été concluants avec soit des recrudescences des symptômes cliniques soit des effets indésirables trop importants qui ont forcés à l'arrêt des essais.

### 3.4.4. Les inhibiteurs spécifiques

(73) (90)

A côté des traitements hormonaux, on peut aussi agir sur la deuxième problématique de l'endométriose qui est l'inflammation. On va chercher à diminuer les productions de prostaglandines, de  $TNF\alpha$ , de métalloprotéases ou de cytokines. Trop peu d'essais cliniques ont été réalisés pour déterminer leur utilité dans l'endométriose.

Le  $TNF\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire que l'on retrouve en grande quantité dans le liquide péritonéal des patientes endométriosiques. Il permettrait le développement des implants endométriosiques. Les inhibiteurs du  $TNF\alpha$  déjà utilisés dans d'autres pathologies comme la maladie de Crohn. Ce sont des anticorps monoclonaux qui se fixent sur le  $TNF\alpha$ .

Les **métalloprotéases matricielles** (MMP) sont des enzymes protéolytiques impliquées dans la dégradation et la régénération de la matrice cellulaire. Les MMP ont été retrouvés en très fortes concentrations au niveau des lésions endométriosiques. Elles joueraient un rôle important dans la migration tissulaire de l'endométriose. Aucune étude sur les inhibiteurs des MMP n'a été réalisée chez la femme.

Chez la femme atteinte d'endométriose, la néovascularisation est très importante au niveau de l'endomètre, du liquide péritonéal et des ilots endométriosiques. On retrouve une augmentation des facteurs de croissance angiogéniques et une modification de l'angiogenèse. Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont nombreux : le VEGF, les endostatines, les statines, la pentoxyfilline, les inhibiteurs de la COX-2. Aucune étude sur la femme n'a été réalisée.



## 3.5. Prise en charge de l'infertilité dans l'endométriose

(18) (64) (92) (93)

L'endométriose est un facteur important d'infertilité pour les stades I et II et un facteur majeur pour les stades III et IV. Cependant, il faut garder à l'esprit que les classifications d'endométriose n'ont pas de valeur prédictive fiable sur le risque d'infertilité et ne renseignent que sur les lésions anatomiques. Il est possible de découvrir une endométriose lors d'un bilan pour infertilité.

La prise en charge de l'infertilité dans le cadre de l'endométriose doit être globale et se fait par une équipe pluridisciplinaire (gynécologues médicaux, chirurgiens gynécologues, digestifs et urologues, radiologues spécialisés, praticiens spécialisés en Procréation Médicalement Assistée (PMA), praticiens spécialistes de la douleur et psychologues).

Elle dépend de la symptomatologie de la patiente notamment des douleurs, du type et de la localisation des lésions d'endométriose et du bilan pré thérapeutique du couple (exploration de la réserve ovarienne, du statut tubaire et des paramètres spermatiques du conjoint).

### 3.5.1. La Fécondation In Vitro dans l'endométriose

(70) (92) (94)

Les taux de grossesse et de naissance ne sont pas affectés par l'endométriose ni par son stade même si le nombre d'ovocytes recueillis pendant la procédure de Fécondation In Vitro (FIV) est diminué notamment en cas d'endométriose sévère. Aucune étude ne permet de privilégier une FIV avec ICSI (intracytoplasmic sperm injection) à une FIV classique. La stimulation ovarienne avant FIV n'aggrave pas les symptômes de l'endométriose et n'a aucune incidence sur l'évolution de la maladie.

Il n'y a pas de différences entre le protocole agoniste et le protocole antagoniste en terme de grossesse chez les femmes atteintes d'endométriose. Un blocage ovarien par agoniste de la GnRH ou par contraception oestroprogestative améliore les chances de grossesses notamment dans l'endométriose sévère.



Les grossesses obtenues par PMA sont plus à risque que les grossesses spontanées en cas d'endométriose. Il existe une augmentation significative du taux de prématurité, de fausse couche spontanée, de placenta prævia, de retard de croissance et de césarienne.

L'augmentation du risque de travail prématuré serait liée aux modifications vasculaires de l'endomètre et de la zone jonctionnelle<sup>17</sup> en début de grossesse qui entraîneraient des anomalies de la placentation et une stimulation de la contractilité utérine par action des prostaglandines.

### **3.5.2. L'endométriose superficielle**

(18) (70)

Le calcul de l'Endometriosis Fertility Index après chirurgie est nécessaire pour mettre en place la stratégie en vue de l'obtention d'une grossesse. Lorsque la stérilité s'accompagne de symptômes douloureux, la chirurgie est le traitement à privilégier.

Dans l'endométriose légère à modérée (stade I et II), la chirurgie par cœlioscopie associée à l'adhésiolyse est le traitement à effectuer en priorité chez une patiente désirant une grossesse. Le taux de grossesse spontanée est largement amélioré grâce à la chirurgie.

### **3.5.3. L'endométriose profonde**

(92) (94)

En cas d'endométriose profonde, la fertilité des patientes est très diminuée et nécessite un traitement. Les taux d'implantation et de grossesse obtenus par PMA sont significativement diminués par rapport aux autres causes d'infertilité.

Les taux de grossesse après FIV dans les cas d'une endométriose profonde non opérée sont les mêmes que dans les autres indications de FIV. Il n'y a pas lieu de réaliser un traitement chirurgical de l'endométriose profonde dans le seul but d'améliorer les résultats d'une FIV.

Le recours à la FIV-ICSI dans l'endométriose profonde permet des taux de grossesse satisfaisants sans risques importants que ce soit en terme d'évolution de la maladie, en terme de complications de ponctions ovocytaires ou en terme de mauvaise tolérance.

---

<sup>17</sup> Zone jonctionnelle : zone entre l'endomètre et le myomètre





### 3.5.4. L'endométriome

(65) (95)

La kystectomie ou une aspiration trans-vaginale sous contrôle échographique ne doivent pas être effectués dans le seul but d'améliorer la fertilité et les résultats d'une FIV. Au contraire, l'acte chirurgical peut avoir un impact négatif sur le nombre d'ovocytes. Si l'endométriome gêne la ponction ovocytaire en vue d'une FIV, il est possible d'effectuer un drainage échoguidé par voie vaginale.

Les études les plus récentes ne retrouvent pas d'impact des endométriomes sur le taux de grossesse en FIV.

### 3.5.5. La préservation de la fertilité

(96)

Les techniques de préservation de la fertilité se sont développées ces dernières années et ne sont dorénavant plus limitées aux indications oncologiques.

En France, la loi prévoit que « toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation et de la restauration de la fertilité ».

L'endométriose entraîne incontestablement une altération du stock folliculaire ovarien notamment dans les cas d'endométriomes ou de chirurgies itératives. Certaines études mettent en évidence une altération de la qualité du microenvironnement folliculaire qui aboutirait à une altération de la qualité des follicules et des ovocytes.

Une proposition de préservation de la fertilité par congélation ovocytaire doit être faite systématiquement en cas d'atteinte ovarienne avec risque d'altération quantitative du stock folliculaire (endométriome récidivant, chirurgie itérative, endométriomes bilatéraux, endométriome unilatéral volumineux) ou avant une première chirurgie si la réserve ovarienne est basse.



### 3.6. Les centres experts

(97) (98)

**La prise en charge globale des patientes endométriosiques doit être améliorée** : un diagnostic plus précoce notamment pour les formes sévères, des patientes mieux entourées, mieux informées et mieux conseillées. L'endométriose est une maladie chronique et doit être traitée comme telle.

L'absence de structures permettant un accueil et une prise en charge efficace de chaque patiente a des conséquences sur l'évolution de la maladie et sur la qualité de vie des patientes :

- Un retard de diagnostic est responsable de l'installation des douleurs chroniques et invalidantes. L'aggravation à bas bruit génère des consultations médicales répétées et un nomadisme médical.
- Une prise en charge thérapeutique inadaptée peut induire des effets indésirables importants (ménopause, ostéoporose, dépression, prise de poids), des complications à court, moyen et long terme.
- Un retard à l'assistance médicale à la procréation diminue les chances de concevoir. Plus la pathologie est plus avancée, plus la réserve folliculaire sera diminuée et plus les patientes seront âgées.
- Les chirurgies lourdes sont mutilantes et peuvent nécessiter le recours à des stomies urinaires et digestives.

Depuis quelques années, des associations et des médecins militent sur la nécessité de mettre en place des centres de référence. Une expérience pilote à Rouen a débuté en 2013 et une seconde à l'hôpital Saint-Joseph (Paris) en 2015 (association RESENDO).

En 2017, le CNGOF a créé une commission sur les centres experts en endométriose qui a conclu sur la nécessité d'un plan de santé national. Le centre expert de Rouen est le modèle à suivre tout en l'adaptant aux particularités de chaque région.

**Le rôle des centres experts est de fédérer les professionnels de santé d'horizons et de spécialités différents en vue d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'endométriose en France.**



### 3.6.1. Fonctionnement des centres experts

Les centres experts ont une organisation pyramidale et auront une vocation régionale.

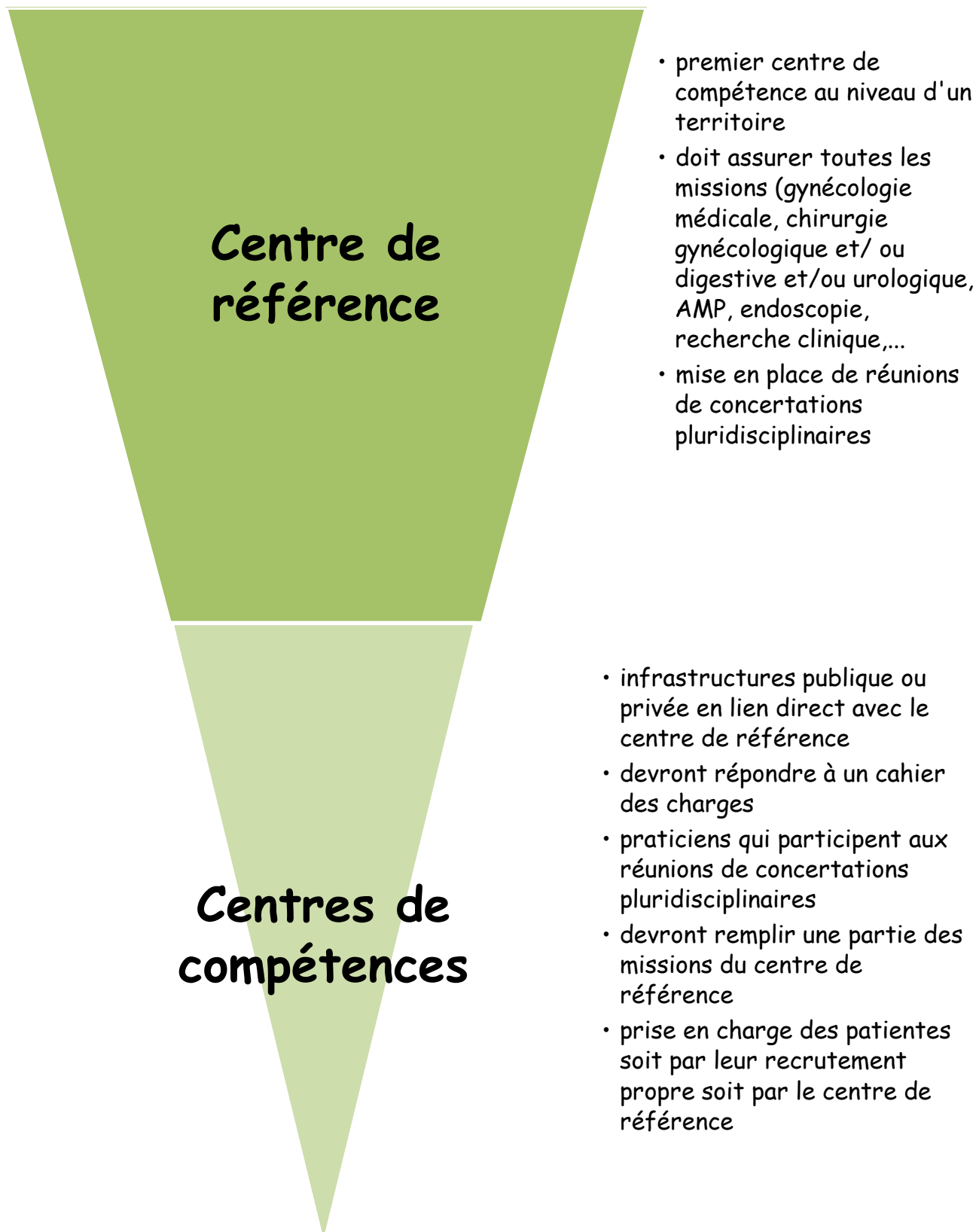


Figure 11 : compétences des centres experts



### 3.6.2. Les missions des centres experts

Les centres experts assureront plusieurs missions :

- ✓ **Mission d'organisation territoriale** : elle est dévolue au centre de référence.

Il devra mettre en place un maillage territorial de l'ensemble de la population. Il faut dresser un annuaire de tous les experts et correspondants et assurer le lien entre les usagers et l'administration.

Le centre de référence a des missions d'informations et de communication. Il diffuse les procédures, les protocoles et les recommandations et recueille les données épidémiologiques.

Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) mensuelle réunit tous les experts du centre de référence quel que soit leurs spécialités et permet de définir le parcours de soins des patientes.

- ✓ **Mission de soin globale et de recours** : le centre expert dispose de l'ensemble des moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de l'endométriose.

Les membres expert examinent les dossiers, confirment le diagnostic, orientent les examens complémentaires et définissent la stratégie thérapeutique qui sera transmise à la patiente et à son médecin traitant.

La patiente sera informée des traitements possibles et de leurs conséquences. Une préservation de la fertilité devra être proposée si nécessaire.

**Mission de communication et d'enseignement** : La mission d'enseignement inclut les formations universitaires et post-universitaires, la diffusion des bonnes pratiques cliniques.

Le centre expert doit permettre la communication entre tous les médecins prenant en charge une patiente et entre les médecins et la patiente. L'échange doit être fluide et facilité notamment par un numéro de secrétariat dédié, des « mailing list » permettant l'envoi des informations.



---

*Communication entre médecins experts*  
Communication rapide des informations patientes et discussion en RCP  
Développement de la communication entre les centres experts  
Facilitation de l'accès à un deuxième avis expert

*Communication entre médecins correspondants et médecins experts*  
Information sur l'existence du centre expert, promotion de son expertise  
Garantie d'accès rapide et facilité vers les spécialistes  
Transmission des avis de RCP aux médecins correspondants  
Formation des médecins non experts

*Communication entre médecins experts et patientes*  
Garantie d'un accès aux soins rapide  
Optimisation du parcours de soins patientes

*Communication entre médecins experts et patientes au sens large*  
Facilitation du dialogue avec les associations de patientes  
Information des femmes sur les missions des centres experts  
Organisation de la diffusion des informations vers le grand public

---

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

*Figure 12 : missions de communication des centres experts en endométriose  
(97)*

- ✓ **Mission de recherche et d'évaluation** : le centre expert participe au développement de la recherche clinique et fondamentale. Un recueil des activités du centre est établi. L'activité de recherche dépendra des possibilités de chaque centre de référence et de chaque centre de compétence.

La création des centres experts doit permettre une meilleure prise en charge des patientes que ce soit avant ou après le diagnostic. L'une des principales clés d'une amélioration de la prise en charge est une communication simple et fluide que ce soit vis-à-vis des patientes ou vis-à-vis des professionnels de santé.

---

Secrétariat dédié/hotline « endométriose »  
Adoption d'un logo national « centre expert endométriose »  
Proposition d'une fiche nationale RCP de présentation des dossiers  
Proposition d'un modèle de courrier avec identification des acteurs locaux  
Envoi systématique des courriers aux correspondants après chaque RCP  
Création d'un site internet national  
Création d'un réseau national (compte Facebook...)  
Diffusion par mailing list des informations concernant les RCP, les EPU  
Organisation régionale d'EPU et de DPC sur l'endométriose  
Organisation de conférences grand public avec participation des associations

---

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; EPU : enseignement post-universitaire ; DPC : développement professionnel continu.

*Figure 13 : moyens de communication d'un centre expert en endométriose  
(97)*



### 3.7. Les protocoles de prise en charge

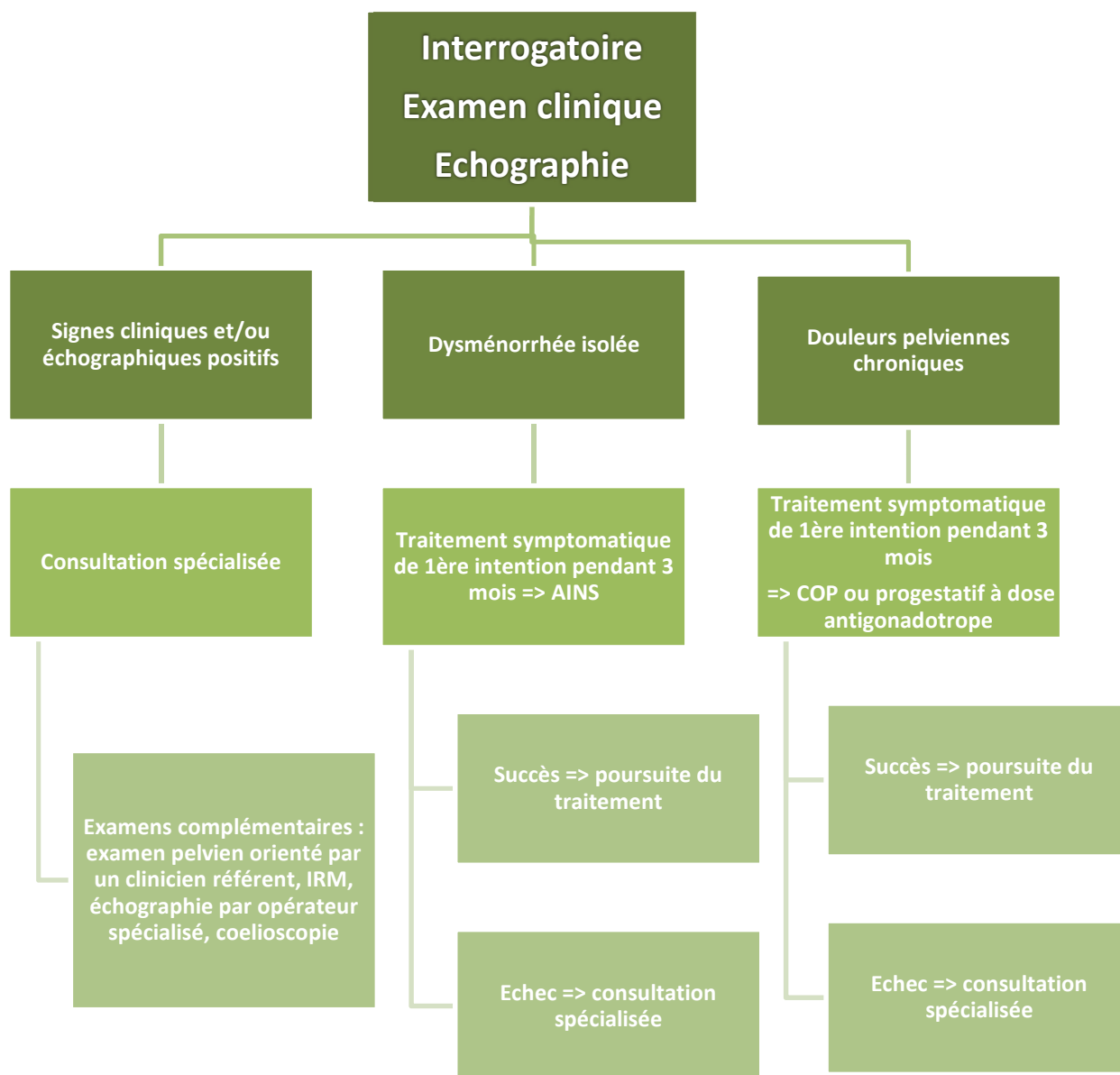


Figure 14 : arbre décisionnel des principaux symptômes douloureux de l'endométriose rencontrés en soins primaires hors infertilité (8) (70)

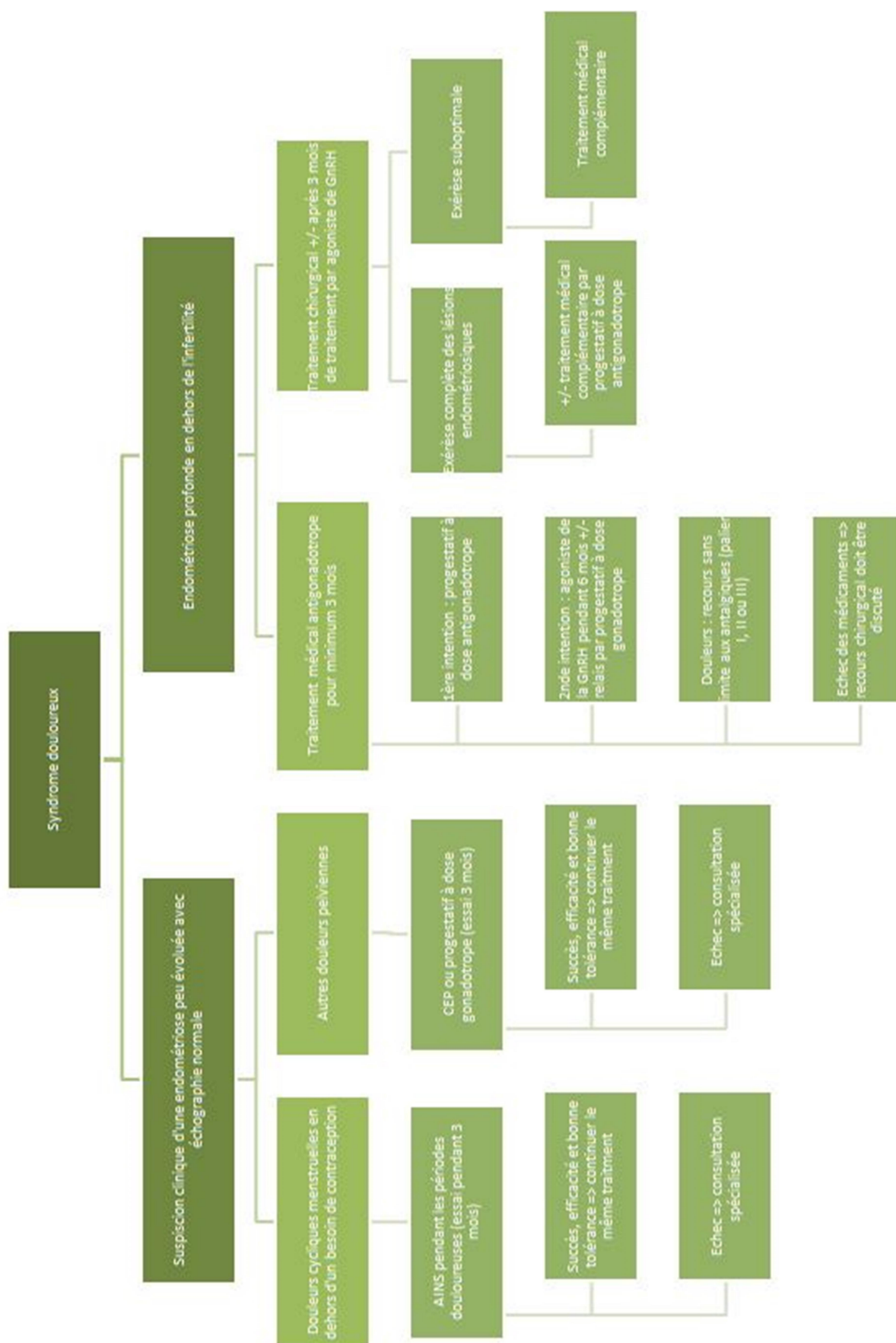


Figure 15 : prise en charge de l'endométriose évoquée devant un syndrome douloureux (8) (70)

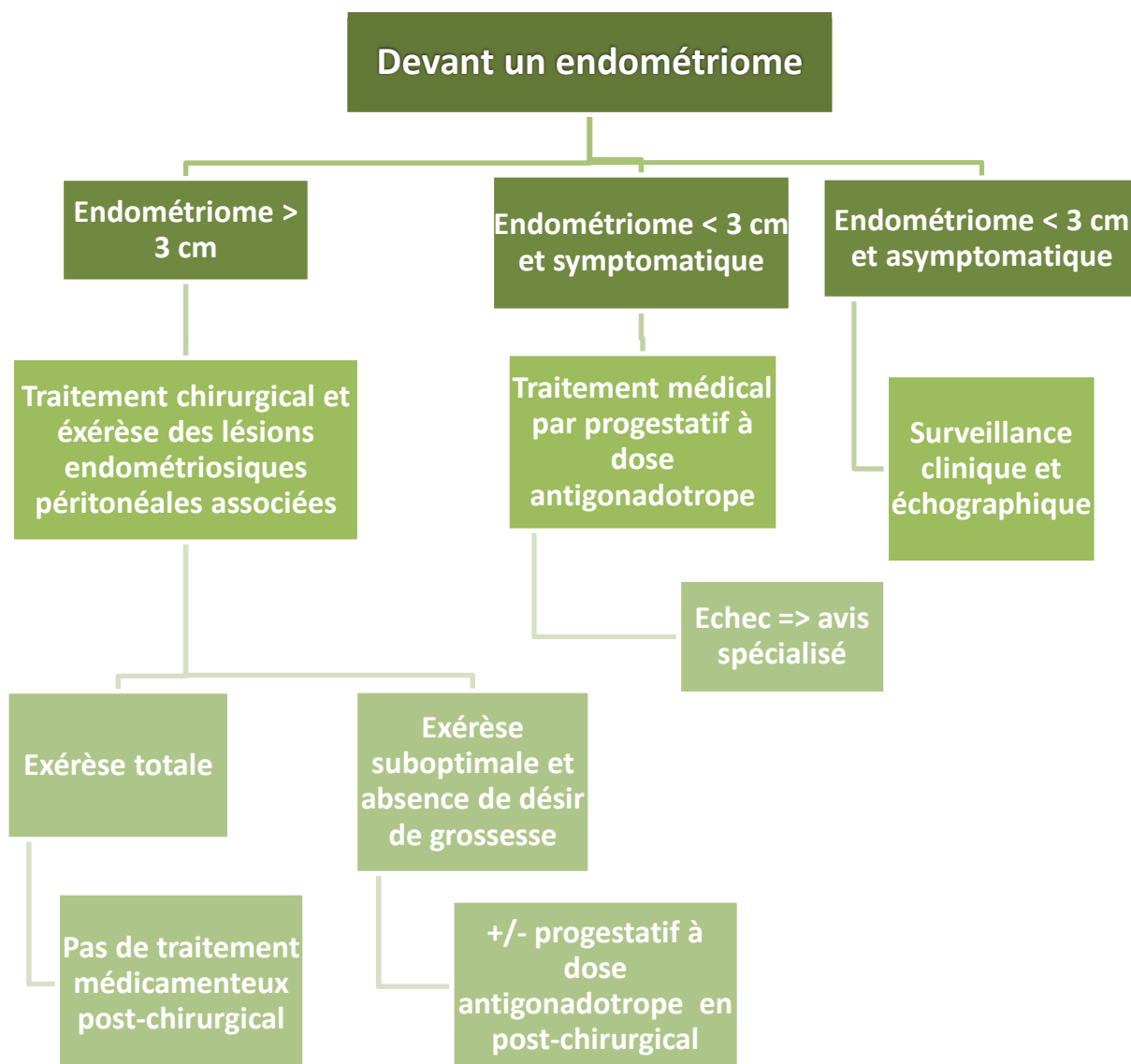


Figure 16 : prise en charge d'un endométriome (8) (70)





Figure 17 : prise en charge d'une infertilité dans le contexte d'endométriose (8) (70)



*4. L'accompagnement  
de la femme atteinte  
d'endométriose par  
le pharmacien  
d'officine*



L'endométriose est une maladie qui affecte environ 10% des femmes en âge de procréer (10) (13). Une mauvaise connaissance de l'endométriose par le public et les professionnels de santé entraîne souvent un retard de diagnostic et une errance médicale des patientes. C'est là que le pharmacien d'officine a un rôle à jouer ! C'est l'un des seuls professionnels de santé accessible sans rendez-vous sur de larges plages horaires. Son rôle est d'informer, de conseiller et d'orienter les patientes avant le diagnostic et également après.

#### **4.1. Rôle du pharmacien d'officine dans le diagnostic de l'endométriose**

Le pharmacien n'est bien-sûr pas apte à faire le diagnostic d'endométriose même s'il se doit d'en connaître les symptômes et ses traitements. Son rôle est d'orienter les patientes qui viennent au comptoir vers leur médecin traitant ou leur gynécologue afin d'améliorer et d'accélérer la prise en charge.

Devant une patiente qui vient chaque mois pour des antalgiques ou des anti-inflammatoires, le pharmacien doit inciter à consulter un gynécologue en expliquant que des douleurs intenses pendant les règles et/ou qui gênent la vie quotidienne ne sont pas normales.



## **4.2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la patiente atteinte d'endométriose**

### **4.2.1. Compréhension du traitement médicamenteux**

Le pharmacien doit veiller à la bonne dispensation (analyse de l'ordonnance, vérification des posologies, de la dose, du rythme d'administration, de la durée du traitement) et à la bonne compréhension du traitement par la patiente.

Son rôle est également de rappeler les effets indésirables des différents traitements, le risque d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements pris par la patiente avec ou sans ordonnance. La bonne observance du traitement est optimale si la patiente est informée de tous les effets secondaires inhérents à son traitement.

#### **4.2.1.1. Conseils lors de la délivrance d'AINS**

Les AINS sont le traitement de base de dysménorrhées que ce soit avant ou après consultation médicale. Lors de la délivrance en conseil ou avec une ordonnance, le pharmacien rappellera les posologies de l'AINS, la nécessité de les prendre au cours des repas (en raison du risque d'ulcère gastroduodéal et d'hémorragie gastro-intestinale). Les doses doivent être les plus faibles possibles et la durée du traitement la plus courte possible (maximum 3 jours sans avis médical).

Le pharmacien pourra proposer des topiques gastriques (type Maalox®, Gaviscon®) ou encore des inhibiteurs de la pompes à protons (type Mopral®, Inexium® ou sans ordonnance Mopralpro® ou Ipraalox®).

Les AINS sont contre-indiqués pendant la grossesse, en cas d'antécédents d'ulcère gastrique, d'hémorragie gastro-intestinale ou en cas de prise d'anticoagulants, d'un autre anti-inflammatoire ou d'aspirine (76).



#### 4.2.1.2. **Conseils lors de la délivrance d'œstroprogestatifs**

Les œstroprogestatifs sont des contraceptifs efficaces à condition d'être pris tous les jours à la même heure avec ou sans une période d'arrêt. Le pharmacien doit informer la patiente de la nécessité de régularité et des possibilités de rattrapage à sa disposition en cas d'oubli : prise du comprimé oublié et selon les cas une contraception d'urgence (Norlevo® ou Ellaone®) (99). En cas de vomissement dans les 4 heures suivant la prise, un autre comprimé doit être pris.

Le pharmacien doit rappeler le risque thromboembolique plus élevé en cas de prise d'œstroprogestatifs notamment en cas d'antécédents personnels et familiaux.

La patiente se doit de connaître les symptômes d'une thrombose et de contacter son médecin rapidement (76) (80):

- Œdème au niveau des membres inférieurs, douleur au mollet (signe de phlébite)
- Essoufflement brutal ou inhabituel au repos, tachycardie inexpliquée et persistante (signe d'embolie pulmonaire)
- Douleur intense dans la poitrine, irradiante vers la mâchoire ou les bras (signe d'infarctus du myocarde)
- Déformation brutale au niveau du visage, engourdissement ou faiblesse soudaine d'un côté du corps, difficulté à parler (signe d'accident vasculaire cérébral)

De même, si la patiente fume, le pharmacien peut lui proposer une aide à l'arrêt du tabac (dorénavant remboursée par la sécurité sociale).

En cas de voyage en avion pour une longue durée, rappeler la nécessité de porter une contention veineuse, de se lever toutes les 3 heures et de boire suffisamment d'eau pendant le vol.

#### 4.2.1.3. **Conseils lors de la délivrance de progestatifs à dose antigonadotrope**

La prise des progestatifs est le plus souvent continue dans le cas de l'endométriose. Le pharmacien doit rappeler lors de la délivrance la nécessité de prendre le progestatif tous les jours



à heure fixe et sans oubli pour une efficacité optimale. Des oublis répétés nuiront à l'efficacité du traitement et augmentent le risque de grossesse.

En cas d'oubli, la patiente doit prendre le comprimé oublié tout de suite et si l'oubli est supérieur à 12 heures, avoir recours à une contraception d'urgence puis une contraception mécanique pendant une semaine (99). En cas de vomissement dans les 4 heures suivant la prise, un autre comprimé doit être pris.

Le pharmacien doit rappeler les effets indésirables devant interrompre le traitement : troubles oculaires importants (diplopie), accidents thromboemboliques, céphalées importantes.

Afin d'éviter une interruption du traitement à cause d'une mauvaise tolérance et donc ne pas diminuer l'observance, il faut avertir la patiente des effets secondaires potentiels : acné, prise de poids, dépression (notamment en cas d'antécédents), sécheresse des muqueuses.

#### 4.2.1.4. **Conseils lors de la délivrance d'agonistes de la GnRH**

La prescription des agonistes de la GnRH est beaucoup plus rare. Ce sont des formes injectables mensuelles ou trimestrielles, prescrites par des spécialistes.

Lors de la première délivrance, le pharmacien doit s'assurer que la patiente connaît les enjeux de ce traitement et qu'elle a compris en quoi il consiste :

- Le traitement débute dans les 5 premiers jours du cycle. Il permet une mise au repos de l'endométriome.
- Le pharmacien doit rappeler que les agonistes de la GnRH induisent dans les 2 premières semaines de traitement une aggravation des symptômes de l'endométriome (effet flare-up).
- Une contraception mécanique est nécessaire pendant le premier mois du traitement et 1 mois avant la fin du traitement.
- Les agonistes de la GnRH doivent être associés à une add-back therapy (2 mg de valérate d'estradiol micronisé (Progynova®) et 0,5 mg de promégestone (Surgestone®)) dès le 3<sup>ème</sup> mois de traitement pour limiter le risque de diminution de la densité osseuse.

L'équipe officinale pourra proposer des conseils pour aider la patiente à mieux gérer les effets indésirables du traitement :

- Des gels lubrifiants intimes et des produits d'hygiène intime qui respectent le pH intime pour réduire la sécheresse vaginale.



- Des solutions homéopathiques (Acthéane®) ou naturelles (Abufène®) pour les bouffées de chaleur.
- Des traitements anti transpirants ....

## 4.2.2. Les thérapeutiques alternatives et les règles hygiéno-diététiques

L'endométriose est une maladie complexe et ses symptômes sont variables d'une patiente à l'autre. L'impact de la maladie sur la qualité de vie est majeur.

Dans ce contexte, l'hygiène de vie et les médecines parallèles ont une place à ne pas négliger notamment dans la prise en charge des douleurs. Elles doivent permettre à la patiente de mieux vivre la maladie au quotidien en adoptant certaines règles d'hygiène de vie. Aucune des thérapeutiques présentées ci-dessous ne peut soigner l'endométriose et très peu d'études ont été réalisées pour évaluer leur efficacité.

### 4.2.2.1. L'alimentation

Certains aliments peuvent aggraver l'état inflammatoire (les aliments inflammatoires ou pro-oxydants) et d'autres peuvent l'améliorer (les aliments antioxydants) (100).

- ✓ Les aliments inflammatoires : le lait de vache (même sous forme de fromage et de yaourt), le gluten (présent dans le pain, les pâtes, les gâteaux,...), les viandes rouges, le sucre raffiné en excès, l'alcool, les additifs et les édulcorants, le soja (car il contient des phyto-œstrogènes)
- ✓ Les aliments à surveiller chez certaines patientes : les solanacées (aubergines, pommes de terre, poivrons, tomates, piment, ...) peuvent favoriser une inflammation chez des personnes sensibles ; la caféine peut augmenter le stress et le taux d'œstrogènes, l'orange et le pamplemousse peuvent augmenter le taux d'œstrogènes.
- ✓ Les aliments à privilégier : les fruits et légumes (pour leur rôle antioxydant, les vitamines, les minéraux et les fibres), les omégas 3 et 6 (en respectant un ratio entre ¼ et 1/1), le citron (pour son effet détoxifiant au niveau hépatique), le curcuma (la curcumine est un puissant anti-inflammatoire).



Le stress oxydatif a une rôle dans le développement de l'endométriose et une étude a montré qu'une supplémentation en antioxydants avait un effet bénéfique sur les douleurs liées à l'endométriose (74).

#### 4.2.2.2. La phytothérapie

L'utilisation des plantes pour soigner existe depuis des siècles. Les plantes contiennent des principes actifs connus pour leurs effets positifs ou négatifs sur le corps. On trouve les plantes sous forme de tisanes, de gélules, de teinture ou encore d'extrait de plantes fraîches standardisés.

Dans l'endométriose, plusieurs symptômes peuvent être soulagés par phytothérapie. On peut agir sur l'excès d'œstrogènes qui aggravent les symptômes chez la patiente en diminuant les œstrogènes environnementaux, en aidant le foie à éliminer les excès d'hormones et en augmentant le taux de progestérone (74) (100).

#### Détoxification hépatique

Une détoxification hépatique peut permettre d'éliminer un excès d'œstrogènes (la synthèse des œstrogènes se fait au niveau du foie). On peut citer le chardon-marie (*Silybum marianum*) qui a également un effet anti-inflammatoire, l'artichaut (*Cynara cardunculus*), le curcuma (*Curcuma longa*) (101), le desmodium (*Desmodium adscendens*) et l'aubier de tilleul (*Tilia cordata*).

#### Régulation de la balance hormonale

Le gattilier (*Vitex Agnus castus*) a des effets progestérone-like permettant d'augmenter le taux de progestérone et de réguler la balance hormonale. L'alchémille (*Alchemilla vulgaris*) a des effets antiprolifératifs, anti-inflammatoires, antispasmodiques, anti-œstrogènes, pro-progestatives et emménagogues (102).





## Plantes antispasmodiques et antihémorragiques

Les prostaglandines en excès dans l'endométriose provoquent une inflammation et des contractions utérines. Parmi les plantes couramment utilisées, il y a l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*) (103), les jeunes pousses de framboisier (*Rubus idaeus*), la matricaire ou camomille allemande (*Matricaria recutita*) ou encore la viorne obier (*Viburnum opulus*).

### 4.2.2.3. L'aromathérapie

Les huiles essentielles (HE) sont des extraits concentrés de plantes obtenus par distillation par vapeur d'eau. Elles sont utilisées par voie orale, par inhalation, par diffusion ou par voie cutanée pour traiter les maux du quotidien.

Elles sont idéales pour des traitements de courte durée comme les douleurs pendant les règles. L'association de 2 gouttes d'une HE anti-inflammatoire et de 2 gouttes d'une HE pour décontracter les muscles mélangée à une huile végétale permet une application cutanée en massage. Quelques exemples de mélange : HE de petit grain bigarade (*Citrus aurantium* spp amara) + HE de basilic exotique (*Ocimum basilicum* ssp basilicum) ; HE de lavande vraie (*Lavandula angustifolia* ssp angustifolia) + HE d'estragon (*Artemisia dracunculus*) ; HE de camomille noble (*Chamaemelum nobile*) + HE de fenouil doux (*Foeniculum vulgare* ssp dulce) (74) (100) (104).

### 4.2.2.4. L'homéopathie

L'homéopathie est basée sur le principe de globalité et d'individualisation du traitement : le choix des souches utilisées dépendra des symptômes de la patiente et de la manière dont elle les vit. L'homéopathie permet de traiter les symptômes de crise (notamment les règles douloureuses et/ou abondantes) et également le terrain de la patiente (100).

✓ Souches pour traiter les règles douloureuses (à raison de 2 granules 3 fois par jour jusqu'à amélioration) :

- Chamomilla 7CH : douleur lancinante et intolérable accompagnée d'anxiété et d'agitation



- Colocynthis 7CH : douleur sous forme de crampes avec irritabilité et agitation et calmée par la pression ou en position pliée en deux
  - Magnesia phosphorica 7CH : douleur associée à une tendance spasmophile et qui pousse à se plier en deux
  - Folliculinum 9CH (une dose le 14<sup>ème</sup> jour du cycle et une dose le 21<sup>ème</sup> jour du cycle) : douleur commence dès l'ovulation avec syndrome prémenstruel, énervement et aggravée au moment des règles
  - Actaea racemosa 7CH : règles douloureuses et abondantes avec tendance migraineuse, femme à fleur de peau. L'ovulation est douloureuse.
- ✓ Souches pour traiter les règles hémorragiques (à raison de 2 granules 3 fois par jour jusqu'à amélioration) :
- Melilotus 5 CH associés Phosphorus 5CH : dans tous les cas de règles hémorragiques
  - China rubra 5CH : règles hémorragiques associées à une fatigue
  - Sabina 5CH : si le sang est rouge et abondant
  - Sepia 5CH : si le sang est noir et est associé à une pesanteur dans le bas-ventre
  - Secale cornutum 5CH : si le sang est noir et sous forme de caillots
- ✓ Souches de terrain (éviter l'automédication, leur prescription par un homéopathe permettra de mieux affiner et préciser le traitement) :
- Lachesis : douleurs dans la partie gauche du corps aggravées par l'approche des règles mais améliorées par les règles
  - Thuya : anxiété, mal-être avec troubles du transit et ballonnements et infection urinaires et génitales à répétition
  - Sepia : femme à tendance dépressive, fatiguée, à tendance migraineuse et pesanteur dans le bas-ventre
  - Phosphorus : femme enthousiaste, hyperactive mais facilement fatigable
  - Natrum muriaticum : femme hypersensible et douleurs avec sensations de pesanteur au niveau pelvien

Qu'on soit « pour » ou « contre », l'homéopathie a l'avantage d'être sans effet secondaire et peut être prise en même temps que les traitements allopathiques.



#### 4.2.2.5. Les autres traitements complémentaires

Comme le précise la Haute Autorité de Santé dans ses recommandations en 2017, « l'évaluation des études sur les traitements physiques, l'aveugle et le double aveugle sont très difficiles à obtenir, voire impossibles. La notion de placebo, quand il est possible, est également complexe dans sa véracité et sa validité » (70). Mais ces techniques ne sont pas pour autant à bannir totalement du traitement de l'endométriose et doivent s'inscrire dans l'approche multidisciplinaire de la maladie, toujours dans le but d'améliorer la qualité de vie et le bien-être des patientes.

Malgré un nombre d'études faible, l'ostéopathie a démontré son efficacité dans l'endométriose notamment dans l'endométriose pelvienne profonde (105). Une amélioration physique et mentale a été mise en évidence par le questionnaire SF36. Le but de l'ostéopathie est d'améliorer la qualité de vie des patientes (74) (106).

Parmi tous les traitements complémentaires physiques, on peut aussi parler de l'acupuncture, de l'acupression, du yoga, du tai-chi et tout simplement un exercice physique modéré. La neurostimulation transcutanée (TENS) a démontré son efficacité sur les douleurs pelviennes chroniques. Autre piste évoquée dans le but d'améliorer la qualité de vie : les thérapies cognitivo-comportementales comme l'hypnose ou la relaxation (74).

#### 4.2.2.6. Les cures thermales

(100) (107)

Le thermalisme n'est pas seulement réservé aux rhumatismes ! De nombreuses études cliniques ont démontré son efficacité dans l'inflammation. Elles permettent d'atténuer les douleurs et de réduire les prises médicamenteuses.

Les cures spécifiques ont 3 objectifs : comprendre l'endométriose, se réapproprier son corps et bénéficier de techniques de relaxation, échanger et partager avec des praticiens et d'autres femmes atteintes d'endométriose.

La station thermale de Challes-les-Eaux propose une cure spécifique « endométriose » d'une durée de 3 semaines avec des soins et des ateliers spécifiques.



## Conclusion

L'endométriose est une maladie chronique, très fréquente et sous-diagnostiquée. La méconnaissance de la maladie par le public et les professionnels de santé et la banalisation des douleurs menstruelles sont les principales raisons à ce sous-diagnostic.

La loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » de 2009 a fait du pharmacien d'officine un acteur à part entière du système de soin. Le pharmacien d'officine a de nouvelles missions qui permettent une réelle implication dans le parcours de soins, dans la prévention et le dépistage.

En France, depuis quelques années, des associations de patientes comme Endofrance et Endomind se battent pour la médiatisation de l'endométriose et la sensibilisation du public et du ministère de la Santé.

Un réseau hospitalier d'experts dans l'endométriose se met en place progressivement, les pionniers étant le groupe hospitalier Saint-Joseph (Paris, 14<sup>ème</sup> arrondissement) avec la mise en place de RESENDO et le CHU de Rouen, premier centre expert français. Des centres experts se mettent en place un peu partout en France.

Les objectifs principaux dans les années à venir sont :

- Une amélioration de la prise en charge avant et après le diagnostic et un diagnostic plus précoce
- Le développement de centres experts permettant la formation des professionnels de santé et une prise en charge multidisciplinaire des patientes
- Une meilleure préservation de la fertilité des patientes
- Le développement de traitements moins invasifs, avec moins d'effets indésirables

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le président du jury,  
Marie-Ange CIVIALE



## Bibliographie

1. BENARD J, GRYNBERG M. Physiologie ovarienne. EMC-Gynécologie. 2016 Janvier: p. 11(1):1-9 [article30-A-05].
2. KAMINA P, DEMONDION X, RICHER JP, SCEPI M, FAURE JP. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. Encycl Med Chir (Edition scientifiques et médicales Elsevier). 2003; Gynécologie 10-A-10.
3. MERVIEL P, CABRY R, BRZAKOWSKI M, DUPOND S, BOULARD V, LOURDEL E, et al. Cycle menstruel. EMC (Elsevier Masson). 2011; 30-A-10.
4. BERGERON C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. EMC (Elsevier). 2006; Gynécologie 31-L-10.
5. Fiche 14 du Mémo-guide infirmier UE 2.1 à 2.11. Elsevier Masson. 2017.
6. GRINO M, OLIVER C. Contrôle hypothalamiques des sécrétions antéhypophysaires. Gynécologie Nutrition-EMC. 2015 Octobre: p. 1-18.
7. REMOUE L, FAUVET R. Endométriose génitale et extragénitale. traité de médecine AKOS. 2007; 3(1340): p. 1-11.
8. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adenomyose). Recommandation de bonne pratique. Paris: AFFSSaPS; 2005.
9. FERNANDEZ H, DONNADIEU AC. Adénomyose. J Gynécol Obstét Biol Reprod. 2007 avril; 36(2): p. 179-185.
10. FRITEL X. les formes anatomocliniques de l'endométriose. 2007 avril; 36(2): p. 113-118.
11. CHAPRON C, DUBUISSON JB, CHOPIN N, FOULOT H, JACOB S, VIEIRA M, et al. L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une "classification chirurgicale". Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2003 Mars; 31(3): p. 197-206.
12. PETIT E. Epidémiologie de l'endométriose. 2016 décembre; 26: p. 196-198.
13. ESHRE. Management of women with endometriosis. Guideline of ESHRE. EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY; 2013.
14. DUPAS C, CHRISTIN-MAITRE S. Quelles nouveautés sur l'endométrioses ? 2008 septembre; 69(S1): p. 53-56.
15. QUIBEL A, PUSCASIU L, MARPEAU L, ROMAN H. Les médecins traitants devant



- le défi du dépistage et de la prise en charge de l'endométriose : résultats d'une enquête. 2013 juin; 41(6): p. 372-380.
16. SOCIETE DES OBSTETRICIENS ET GYNECOLOGUES DU CANADA. Endométriose : diagnostic et prise en charge, recommandations de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Journal of obstetrics gynaecology Canada. 2010 juillet; 32(7).
  17. endomind france. [Online]. [cited 2016 décembre. Available from: <http://www.endomind.fr/>.
  18. POULY JL, CANIS M, VELEMIR L, BRUGNON F, RABISCHONG B, BOTCHORICHVILI R, et al. La stérilité par endométriose. 2006 décembre; 36: p. 151-161.
  19. VELEMIR L, KRIEF M, MATSUZAKI S, RABISCHONG B, JARDON K, BOTCHORISHVILI R, et al. Physiopathologie de l'endométriose. 2008 janvier; 3(3): p. 1-16.
  20. BELIARD A, NOEL A, GOFFIN F, FRANKENNE F, FOIDART JM. Role of endocrine status and cell type in adhesion of human endometrial cells to the peritoneum in nude mice. 2002 Novembre; 78(5): p. 973-978.
  21. BELIARD A, DONNEZ J, NISOLLE M, FOIDART JM. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. 1997 Février; 67(2): p. 266-272.
  22. MARBAIX E, KOKORINE I, DONNEZ J, EECKHOUT Y, COURTOY PJ. Regulation and restricted expression of interstitial collagenase suggest a pivotal role in the initiation of menstruation. 1996 Octobre; 11(suppl 2): p. 134-143.
  23. MATSUURA K, OHTAKE H, KATABUCHI H, OKAMUA H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. 1999; 47(suppl 1): p. 18-20.
  24. JAVERT C. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. 1952; 64: p. 780-806.
  25. NISOLLE M, CASANAS-ROUX F, DONNEZ J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. 1997 Novembre; 68(5): p. 912-919.
  26. RACINE AC, LEGRAND E, LEFEBVRE-LACOEUILLE C, HOPPE E, CATALA L, SENTILHES L, et al. Traitement de l'endométriose par les inhibiteurs de l'aromatase : efficacité thérapeutique et conséquences osseuses. Gynécologie



- Obstétrique et Fertilité. 2010 Mai; 38(5): p. 318-323.
27. MCLAREN J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. 2000 Jan-Fév; 6(1): p. 45-55.
  28. BECKER C, D'AMATO R, ROBERT J. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. 2007 Sept-Nov; 74(2-3): p. 121-130.
  29. MCLAREN J, PRENTICE A, CHARNOCK-JONES DS, SMITH S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. Hum Reprod. 1996 Janvier; 11(1): p. 220-223.
  30. HYDER S, NAWAZ Z, CHIAPPETTA C, STANCEL GM. Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. Cancer Res. 2000 Juin 15; 60(12): p. 3183-3190.
  31. ARICI A, SELI E, ZEYNELOGLU HB, SENTURK L, ORAL E, OLIVE D. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential autocrine growth factor. J Clin Endocrinol Metab. 1998 avril; 84(3): p. 1201-1205.
  32. ROMAN H. Prise en charge d'une endométriose douloureuse. J Gynéc Obstét Biol Reprod. 2007 Avril; 36(2): p. 141-150.
  33. CELIK O, HASCALIK S, ELTER K, TAGLUK ME, GURATES B, AYDIN NE. Combating endometriosis by blocking proteasome and nuclear factor-kappaB pathways. Hum Reprod. 2008 Novembre; 23(11): p. 2458-2465.
  34. COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANCAIS. Prise en charge de l'endométriose. CNGOF; 2006.
  35. KONINCKX PR, OOSTERLYNCK D, D'HOOGHE T, MEULEMAN C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. Ann NY Aca Sci. 1994 Septembre; 734: p. 333-341.
  36. DMOWSKI WP, DING J, SHEN J, RANA N, FERNANDEZ BB, BRAUN DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. Hum Reprod. 2001 Septembre; 16(9): p. 1802-1808.
  37. GEBEL HM, BRAUN DP, TAMBUR A, FRAME D, RANA N, DMOWSKI WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. 1998 Juin; 69(6): p. 1042-1047.
  38. DEMIR AY, GROOTHUIS PG, NAP AW, PUNYADEERA C, DE GOEIJ AF, EVERS JL, et al. Menstrual effluent induces epithelial-mesenchymal transitions in



- mesothelial cells. Hum Reprod. 2004 Janvier; 19(1): p. 21-29.
39. WITZ CA, ALLSUP KT, MONTOYA-RODRIGUEZ IA, VAUGHAN SL, CENTONZE VE, SCHENKEN RS. Pathogenesis of endometriosis. Hum Fertil (Camb). 2003 Février; 6(1): p. 34-40.
  40. CANIS M, BOURDEL N, BOTSCHORISHVILI R, RABISCHONG B, GREMEAU AS, CURINIER S, et al. Endométriome ovarien. Gynécologie. 2015 Janvier; 10(1): p. 1-14.
  41. CHAPRON C. Douleur et endométriose profonde. J Gynécol Obstet Biol Reprod. 2003 Décembre; 32(8): p. 32-36.
  42. AKLADIOS CY, HUI-BON-HOI I, SCHULLER E, FALLER E, WATTIEZ A. Endométriose de la cloison rectovaginale. Techniques chirurgicales-Gynécologie. 2014 Octobre; 9(1)(Article 41-987): p. 1-8.
  43. COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANCAIS. L'endométriose pelvienne profonde : une entité spécifique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 2002.
  44. VERCELLINI P, AIMI G, PANAZZA S, VICENTINI S, PISACRETA A, CROSIGNANI PG. Deep endometriosis conundrum: evidence in favor of a peritoneal origin. Fertil Steril. 2000 Mai; 73(5): p. 1043-1046.
  45. CHAPRON C, FAUCONNIER A, VIEIRA M, BARAKAT H, DOUSSET B, PANSINI V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. Hum Reprod. 2003 Janvier; 18(1): p. 157-161.
  46. ROMAN H, BOURDEL N, HOCHAIN P, OPRIS I, PIROT N, MAROUTEAU-PASQUIER N, et al. Endométriose colorectale : diagnostic et traitements, certitudes et interrogations. Gastro-entérologie. 2010; [9-061-A-80]: p. 1-8.
  47. LECONTE M, BORGHESE B, CHAPRON C, DOUSSET B. Localisations digestives de l'endométriose. La presse médicale. 2012 Avril; 41(4): p. 358-366.
  48. HADDAD M, CORNU JN, BONNEAU C, ZILBERMAN S, FEDIDA B, THOMASSIN-NAGGARA I, et al. Endométriose et urologie. EMC-Urologie. 2016 Juillet; 9(3): p. 1-13.
  49. LE TOHIC A, CHIS C, YAZBECK C, MARTIN B, RENOUVEL F, MADELENAT P, et al. Endométriose urétérale et vésicale. Techniques chirurgicales-Gynécologie. 2011; 41-990.
  50. NISOLLE M, PASLEAU F, FOIDART JM. L'endométriose extragénitale. J Gynécol





- Obstét Biol Reprod. 2007 avril; 36(2): p. 173-178.
51. ALIFANO M, CAMILLIERI BROET S. Endométriose thoracique. Pneumologie. 2008; 6-062-D40.
  52. NUNES H, BAGAN P, KAMBOUCHNER M, MARTINOD E. Endométriose thoracique. Rev Mal Respi. 2007 Décembre; 24(3): p. 1329-1340.
  53. HAFIDI R, KOUACH J, YAKKA M, SALEK G, OUKABLI M, MOUSSAOUI RD, et al. L'endométriose de la paroi abdominale. Imagerie de la femme. 2011 Septembre; 21(3): p. 125-127.
  54. CHENE G, CALOONE J, MORET S, LE BAIL-CARVAL K, CHABERT P, BEAUFILS E, et al. L'endométriose est-elle une lésion pré-cancéreuse ? Perspectives et implications cliniques. Gynécol Obstét Fert. 2016 Février; 44(2): p. 106-112.
  55. BORGHESE B, SANTULLI P, VAIMAN D, ALEXANDRE J, GOLDWASSER F, CHAPRON C. Les cancers de l'ovaire associés à l'endométriose : physiopathologie et conséquences sur la pratique clinique. J Gynécol Obstét Biol Reprod. 2013 Juin; 42(3): p. 325-333.
  56. BOUJENAH J, PONCELET C. Conseils pratiques pour l'utilisation de l'Endometriosis Fertility Index. Gynécol Obstét Fertil. 2016 Mai; 44(5): p. 259-262.
  57. BOUJENAH J, HUGUES JN, SIFER C, BRICOU A, CEDRIN-DURNERIN I, SONIGO C, et al. Endometriosis Fertility Index ou classification de l'American Society of Reproductive Medicine pour les patientes infertiles endométriosiques opérées. Lequel est le plus pertinent ? Gynécol Obstét Fertil. 2015 Décembre; 43(12): p. 806-809.
  58. FAUCONNIER A, HUCHON C, FRITEL X, LAFAY-PILLET MC, CHAPRON C, PANEL P. Aspects cliniques de l'endométriose. 2015 juillet; 10(3): p. 1-13.
  59. BAZOT M, LAFONT C, ROUZIER R, ROSEAU G, THOMASSIN-NAGGARA I, DARAI E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril. 2009 déc: p. 1825-1833.
  60. VIDAL recos 2019. Dysménorrhées. consulté le 11 mars 2019.
  61. PÉLISSIER LANGBORT C. Les dysménorrhées et leur traitement médical. COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANCAIS.
  62. FAUCONNIER A, FRITEL X, CHAPRON C. Relations entre endométriose et algie



- pelvienne chronique : quel est le niveau de preuve ? Gynécol Obstét Fertil. 2009 Janvier; 37(1): p. 57-69.
63. CAMPIN L, BORGHESE B, MARCELLIN L, SANTULLI P, BOURRET A, CHAPRON C. Troubles fonctionnels urinaires liés à l'endométriose profonde et à son traitement : revue de la littérature. J Gynécol Obstét Biol Reprod. 2014 Juin; 43(6): p. 431-442.
  64. DARAÏ E, ROUZIER R, DUBERNARD G. Fertilité et endométriose. Conseil National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 2006.
  65. Haute Autorité de Santé-Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prise en charge de l'endométriose. Démarche diagnostique et traitement médical. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. HAS-CNGOF; 2017 Décembre.
  66. FAUCONNIER A, BORGHESE B, HUCHON C, THOMASSIN-NAGGARA I, PHILIP CA, GAUTHIER T, et al. Epidémiologie et stratégie diagnostique, RCP Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 223-230.
  67. RENOVEL F, FAUCONNIER A, PILKINGTON H, PANEL P. Adaptation linguistique de l'endometriosis health profile 5 : EHP 5. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2009 Septembre: p. 404-410.
  68. DARAI E, COUTANT C, BAZOT M, DUBERNARD G, ROUZIER R, BALLESTER M. Intérêt des questionnaires de qualité de vie chez les patientes porteuses d'une endométriose. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2009 Mars: p. 240-245.
  69. Oxford University. Oxford University Innovation. [Online].; 2019 [cited 2019 Avril 05. Available from: [https://innovation.ox.ac.uk/wp-content/uploads/2014/09/Final\\_EHP-30\\_English\\_UK\\_SAMPLE.pdf](https://innovation.ox.ac.uk/wp-content/uploads/2014/09/Final_EHP-30_English_UK_SAMPLE.pdf).
  70. HAUTE AUTORITE DE SANTE ; COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS FRANCAIS. Recommandation de bonne pratique : Prise en charge de l'endométriose. HAS ; CNGOF; 2017.
  71. ROMAN H. Traitement médical de l'endométriose : pas une simple option, mais une obligation. EndoFrance; 2008.
  72. LANSAC J, MARRET H, LECOMTE P, PERON A. Gynécologie pour le praticien Paris: Elsevier Masson; 2012.
  73. AZOULAY C, BARDY C, LASSERRE M, BRUN JL. Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). EMC-gynécologie. 2017 octobre: p. 1-



- 14.
74. WATTIER JM. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires, RCP Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2018 Mars: p. 248-255.
75. Ministère de la santé-HAS-ANSM. Base de données publiques des médicaments. [Online].; 2019 [cited 2019 Mars. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
76. Vidal 2019 Issy-les-Moulineaux; 2019.
77. Vidal. Vidal Recos traitement par AINS. consulté le 21 mars 2019.
78. SAUVAN M, CHABBERT-BUFFET N, CANIS M, COLLINET P, FRITEL X, GEOFFRON S, et al. Traitement médical de l'endométriose douloureuse sans infertilité RCP CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 267-272.
79. AMAT L, BULACH A, LECLERCQ M, MESRINE S, SCHEFFLER F, SPERANDEO D, et al. Bénéfices non contraceptifs des contraceptions-RCP contraceptions CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Décembre: p. 883-888.
80. CHABBERT-BUFFET N, MARRET H, AGOSTINI A, CARDINALE C, HAMDIOU N, HASSOUN D, et al. Contraception : recommandations pour la pratique clinique du CNOGF. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 décembre: p. 760-776.
81. ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament. Contraceptifs oraux combinés (COC) et risque de thrombose veineuse : préférer les pilules de deuxième génération contenant du lévonorgestrel-Lettre aux Professionnels de santé. [Online].; 2012 [cited 2019 mars 21. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-oraux-combines-COC-et-risque-de-thrombose-veineuse-Preferer-les-pilules-de-deuxieme-generation-contenant-du-levonorgestrel-Lettre-aux-professionnel>.
82. DURANTEAU L. Contraception par progestatifs. Gynécologie. 2017: p. 1-11.
83. Vidal. Vidal recos contraception. 2019. Consulté le 19 mars 2019.
84. d'ARCANGUES C. Management of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives. Hum reprod. 2000 Août: p. 24-29.
85. BETTAHAR K, PINTON A. Agonistes de la Gonadotropin-releasing hormone



- (GnRH). Gynécologie. 2019 Janvier: p. 1-9.
86. SAUVAN M, CHABBERT-BUFFET N, GEOFFRON S, LEGENDRE G, WATTIER JM, FERNANDEZ H. Traitement médical de l'endométriose douloureuse chez l'adolescente. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 264-266.
87. PLOTEAU S, MERLOT B, ROMAN H, CANIS M, COLLINET P, FRITEL X. Endométriose minime à légère : résultats du traitement chirurgical sur la douleur et l'infertilité et modalités techniques. Quelles stratégies thérapeutiques ? RCP Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 273-277.
88. RUBOD C, JEAN dit GAUTIER E, YAZBECK C. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en terme de douleur, fertilité et récidence des techniques chirurgicales et de ses alternatives. RCP Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 278-289.
89. AUDEBERT A, DARAI E, BENIFLA JL, YAZBECK C, DECHAUD H, WATTIEZ A, et al. Adhérences postopératoires et leur prévention en chirurgie gynécologique : I. Ce qu'il faut savoir. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2012 Juin: p. 365-370.
90. LEGENDRE G, DELBOS L, HUDON E, CHABBERT-BUFFET N, GEOFFRON S, SAUVAN M, et al. Place des nouveaux traitements médicaux dans l'endométriose douloureuse, RCP endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 256-263.
91. LAMB Y. Elagolix: First Global Approval. Drugs. 2018 Septembre: p. 1501-1508.
92. CHAUFFOUR C, POULY JL, GREMEAU AS. Prise en charge en FIV en cas d'endométriose. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 338-348.
93. CARASSOU-MAILLAN A, POULY JL, MULLIEZ A, DEJOU-BOUILLET L, GREMEAU AS, BRUGNON F, et al. Issues obstétricales des grossesses obtenues par Assistance médicale à la procréation chez les femmes endométriosiques. Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2014: p. 210-215.
94. MATHIEU D'ARGENT E, COHEN J, CHAUFFOUR C, POULY JL, BOUJENAH J, PONCELET C, et al. Endométriose profonde et infertilité. Gynécologie



- Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2018 Mars: p. 357-367.
95. BALLESTER M, D'ARGENT E, MORCEL K, BELAISCH-ALLART J, NISOLLE M, DARAI E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis : results of a multicentre study. *Hum Reprod.* 2012: p. 1043-1049.
96. DECANTER C, D'ARGENT EM, BOUJENAH J, PONCELET C, CHAUFFOUR C, COLLINET P, et al. Endométriose et préservation de la fertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie.* 2018 Mars: p. 368-372.
97. CHANAVAZ-LACHERAY I, DARAI E, DESCAMPS P, AGOSTINI A, POILBLANC M, ROUSSET P, et al. Définition des centres experts en endométriose. *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie.* 2018 Mars: p. 376-382.
98. Saint-Joseph CdIghP. RESENDO. [Online].; 2019 [cited 2019 Avril 10. Available from: <https://www.resendo.fr>.
99. choisir sa contraception. [Online]. Available from: <https://www.choisirsacontraception.fr/urgences/en-cas-d-oubli-de-pilule/>.
100. MEZERAI S, PENSA S. Soulager l'endométriose sans médicaments: Leduc.s pratique; 2019.
101. ARABLOU T, KOLAHDOUZ-MOHAMMADI R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2018: p. 91-97.
102. KUPELI AKKOL E, DEMIREL M, BAHADIR ACIKARA O, SUNTAR I, ERGENE B, ILHAN M. Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. and *Alchemilla persica* Rothm. in rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet.* 2015: p. 619-628.
103. DEMIREL M, SUNTAR I, ILHAN M, KELES H, KUPELI AKKOL E. Experimental endometriosis remission in rats treated with *Achillea biebersteinii* Afan.: histopathological evaluation and determination of cytokine levels. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol.* 2014: p. 172-177.
104. ZHIRI A, BAUDOUX D, BREDA M. Huiles essentielles chémotypées-Nouvelle édition JOM , editor.; 2013.
105. GOYAL K, GOYAL M, NARKEESH K, SAMUEL A, SHARMA S, CHATTERJEE S, et al. The effectiveness of osteopathic manipulative treatment in an abnormal uterine bleeding related pain and health related quality of life (HR-QoL) – A case report. *Journal of bodywork and movement therapies.* 2017 Juillet: p.



569-573.

106. DARAI C, BENDIFALLAH S, FOULOT H, BALLESTER M, CHABBERT-BUFFET N, DARAI E. Intérêt clinique du traitement ostéopathique chez les patientes ayant une endométriose colorectale : classification fondée sur les symptômes et la qualité de vie. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 2017 Septembre: p. 472-477.
107. Chaîne thermale du soleil, cure spécifique endométriose. [Online].; 2019 [cited 2019 juin 15. Available from: <https://www.chainethermale.fr/cure-specifique-endometriose>.
108. COOK AS, ADAMSON GD. The role of Endometriosis Fertility Index (EFI) and Endometriosis Scoring Systems in predicting infertility outcomes. Cur Obstet Gynecol Rep. 2013 Sept; 2(3): p. 186-193.
109. médecine Ad. Dictionnaire médical de l'académie de médecine. [Online].; 2019 [cited 2019 Septembre 19. Available from: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php>.
110. CIRAD-Montpellier. Dictionnaire des sciences animales. [Online].; 2019 [cited 2019 Septembre 23. Available from: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=8554&def=d%C3%A9cidual>.



# Annexes

Annexe I : le score EFI : endometriosis fertility index .....	127
Annexe II : les questionnaires SF36, EHP 30 et EHP5.....	131



## Annexe I : le score EFI : Endometriosis Fertility Index

### Calcul du score EFI (Endometriosis Fertility Index)

Facteurs d'anamnèse		Facteurs chirurgicaux	
Facteur et Description	Points	Facteur et Description	Points
<b>Âge</b>		<b>Least Function Score (LFS)</b>	
Si âge $\leq$ 35 ans	2	Si LFS = 7 ou 8 (score élevé)	2
Si âge entre 35 et 39 ans	1	Si LFS = 4, 5 ou 6 (score moyen)	1
Si âge $\geq$ 40 ans	0	Si LFS = 1, 2 ou 3 (score faible)	0
<b>Durée d'infertilité</b>		<b>Score AFS des lésions d'endométriose (AFSE)</b>	
Si durée $\leq$ 3 ans	2	Si score AFSE $\leq$ 16	2
Si durée $\geq$ 3 ans	0	Si score AFSE $>$ 16	0
<b>Antécédents de grossesse</b>		<b>Score AFS total</b>	
Si antécédent de grossesse	1	Si score AFS total $<$ 71	1
Si pas d'antécédent de grossesse	0	Si score AFS total $\geq$ 71	0
<b>Total facteurs d'anamnèse</b>		<b>Total facteurs chirurgicaux</b>	
<b>Score EFI = total facteurs d'anamnèse + total facteurs chirurgicaux</b>			

### Calcul du LFS (Least Function Score)

Description	Score	Organe	Gauche	Droit
Normal	4	Trompe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte légère	3	Pavillon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte modérée	2	Ovaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sévère	1	Score le plus bas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non fonctionnel ou absent	0		<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/>	= <input type="checkbox"/>





## Description des lésions pour le calcul du LFS

Organe	Atteinte	Description
Trompe	Légère	Lésion légère de la séreuse tubaire
	Modérée	Lésion modérée de la séreuse ou de la musculuse ; limitation modérée de la mobilité
	Sévère	Lésion fibreuse de la trompe ; salpingite isthmique noueuse modérée ; limitation sévère de la mobilité
	Non fonctionnelle	Obstruction tubaire complète ; fibrose étendue ; sévère salpingite isthmique noueuse
Pavillon	Légère	Lésion légère du pavillon avec cicatrice minime
	Modérée	Lésion modérée du pavillon avec cicatrice modérée ; perte modérée de l'architecture fimbriale et présence d'adhérence minime intrafimbrial
	Sévère	Lésion sévère du pavillon avec cicatrice importante ; perte sévère de l'architecture fimbriale et présence d'adhérences serrées intrafimbrial
	Non fonctionnel	Lésion sévère du pavillon avec cicatrice étendue ; perte complète de l'architecture fimbriale et occlusion tubaire distale complète ; hydrosalpinx
Ovaire	Légère	Taille normale ou presque normale ; minime lésion de la surface ovarienne
	Modérée	Taille de l'ovaire réduite d'au moins 1/3 ; lésion modérée de la surface ovarienne
	Sévère	Taille de l'ovaire réduite d'au moins 2/3 ; lésion sévère de la surface ovarienne
	Non fonctionnel	Ovaire absent ou totalement sous-péritonnisé



## Calcul du score AFSr

1- Lésions péritonéales		
	Superficielles	Profondes
< 1cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
≥ 3 cm	4	20
2- Lésions ovariennes		
Ovaire droit		
	Superficielles	Profondes
< 1cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
≥ 3 cm	4	20
Ovaire gauche		
	Superficielles	Profondes
< 1cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
≥ 3 cm	4	20
3- Adhérences		
Ovaire droit		
	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
>2/3	4	16
Ovaire gauche		
	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
>2/3	4	16
Trompe droite		
	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
>2/3	4	16*
Trompe gauche		
	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
>2/3	4	16*
4- Oblitération du Douglas		
Partielle	4	
Totale	40	
Stade de l'endométriose		
Stade I	Degré de sévérité	Score AFS
Stade I	Endométriose minimale	1-5
Stade II	Endométriose modérée	6-15
Stade III	Endométriose moyenne	16-40
Stade IV	Endométriose sévère	> 41

\* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérant sur toute la circonférence), compter 16.



## Calcul du score AFSE (score de l'American Fertility Society des lésions endométriosiques)

**Quel que soit le score rAFS total, un score AFSE > 16 est obtenu par la présence**

Endométriome > 1cm

Oblitération complète du cul-de-sac de Douglas

Nodule recto-vaginal

Présence de lésions péritonéales profondes et endométriomes bilatéraux et oblitération partielle du cul-de-sac de Douglas (< 1cm)



## Annexe II : les questionnaires SF36, EHP 30 et EHP5

### ➤ Questionnaire SF36 (68)

**1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :** (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

**2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?** (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

**3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

**4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e))** (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

**5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances** (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

**6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?** (entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

**7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?** (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

**8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?** (entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5



9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours.

Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e) 1	Oui, un peu limité(e) 2	Non, pas du tout limité(e) 3
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence 1	Très souvent 2	Souvent 3	Quelque fois 4	Rarement 5	Jamais 6
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai 1	Plutôt vrai 2	Je ne sais pas 3	Plutôt fausse 4	Totalement fausse 5
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5



➤ Questionnaire EHP-30 (69)

## ENDOMETRIOSIS HEALTH PROFILE QUESTIONNAIRE (EHP-30)

### PART 1: CORE QUESTIONNAIRE

DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
1. Been unable to go to social events because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Been unable to do jobs around the home because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Found it difficult to stand because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Found it difficult to sit because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Found it difficult to walk because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Found it difficult to exercise or do the leisure activities you would like to do because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Lost your appetite and/or been unable to eat because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have *ticked one box for each question* before moving onto the next page.



**DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8. Been unable to sleep properly because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Had to go to bed/lie down because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Been unable to do the things you want to do because of the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Felt unable to cope with the pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Generally felt unwell?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Felt frustrated because your symptoms are not getting better?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Felt frustrated because you are not able to control your symptoms?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have *ticked one box for each question* before moving onto the next page.



**DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15. Felt unable to forget your symptoms?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Felt as though your symptoms are ruling your life?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Felt your symptoms are taking away your life?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Felt depressed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Felt weepy/tearful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Felt miserable?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Had mood swings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Felt bad tempered or short tempered?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have *ticked one box for each question* before moving onto the next page.





**DURING THE LAST 4 WEEKS,  
HOW OFTEN, BECAUSE OF YOUR ENDOMETRIOSIS, HAVE YOU...**

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23. Felt violent or aggressive?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Felt unable to tell people how you feel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Felt others do not understand what you are going through?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Felt as though others think you are moaning?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Felt alone?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Felt frustrated as you cannot always wear the clothes you would choose?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Felt your appearance has been affected?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Lacked confidence?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please check that you have *ticked one box* for each question.



➤ Questionnaire EHP-5 (67)

Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois, du fait de votre endométriose...

**PARTIE 1**

	<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Toujours</b>
Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu des changements d'humeur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous enduriez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**PARTIE 2**

	<b>Jamais</b>	<b>Rarement</b>	<b>Parfois</b>	<b>Souvent</b>	<b>Toujours</b>
Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous êtes vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports à cause de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous êtes vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ou d'autres enfants ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*



### RÉSUMÉ :

L'endométriose est une affection gynécologique fréquente définie comme l'implantation et le développement de tissu endométrial dans des localisations ectopiques dans et en dehors de la cavité utérine. Les conséquences cliniques sont nombreuses et variées sans lien prévisible avec la taille et la localisation des lésions. La prise en charge de l'endométriose est en pleine évolution avec l'essor de nouvelles techniques chirurgicales et la mise en place de centres-experts.

Le pharmacien d'officine et son équipe officinale ont un rôle important dans la prise en charge de la patiente à profil endométriosique. La proximité sera un atout majeur que ce soit dans la démarche diagnostique, dans l'accompagnement tout au long de leur prise en charge ou encore dans l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

### MOTS-CLÉS :

- ENDOMÉTRIOSE
- DYSMÉNORRHÉES
- DOULEURS PELVIENNES CHRONIQUES
- INFERTILITÉ
- PHARMACIEN D'OFFICINE