



HAL
open science

Endométriose : état des lieux, prise en charge et perspectives

Sarah Drief

► **To cite this version:**

Sarah Drief. Endométriose : état des lieux, prise en charge et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03142438

HAL Id: dumas-03142438

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03142438>

Submitted on 16 Feb 2021

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

LE 5 Février 2021

PAR

Madame Sarah DRIEF

Née le 8 Février 1994 à Marseille (France)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Endométriose: Etat des lieux, prise en charge et perspectives

JURY

Président : **Monsieur Philippe PICCERELLE**

Membres : **Madame Alexandrine BERTAUD**

Madame Fabienne GIRAUD D'AMORE

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

LE 5 Février 2021

PAR

Madame Sarah DRIEF

Née le 8 Février 1994 à Marseille (France)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Endométriose: Etat des lieux, prise en charge et perspectives

JURY

Président : **Monsieur Philippe PICCERELLE**

Membres : **Madame Alexandrine BERTAUD**

Madame Fabienne GIRAUD D'AMORE

LISTE DES ENSEIGNENTS

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-
MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine
BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou
DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT	Mme Anne FAVEL
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS

M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-
LEDDÉ
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice
BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-
LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse Madame Alexandrine Bertaud, merci à vous d'avoir accepté de m'accompagner pour ce travail, pour votre soutien et pour la confiance que vous m'avez accordée

A Madame Fabienne Giraud D'Amore, une pharmacienne brillante, une amie qui m'a toujours aidé, qui m'a fait l'honneur d'être présente et de participer à ce projet

Aux membres du jury, qui ont pris part à ce travail, merci pour votre présence et pour votre temps

Au professeur Thierry Augier, que je n'oublierai jamais, qui a toujours été une personne formidable et qui a su me redonner confiance en moi lorsque j'en ai eu besoin

Aux professeurs de la Faculté de pharmacie de Marseille, qui ont rendu tout cela possible par leurs enseignements

A ma famille, qui m'a supportée pendant toutes mes années d'études, qui m'a aidée à chaque étape et qui a toujours accepté mes choix, aux mi-temps de matchs ratées, merci

A mes amis, à tous ces moments passés ensemble

A doudou, <3

Et enfin à la pharmacie Morris, chez qui je me suis sentie réellement chez moi

MERCI

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMH	Hormone Anti Mullerienne
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APHP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ASRM	American Society for Reproductive Medicine score
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
COC	Contraceptifs oraux combinés
COX1	Cyclooxygénase de type 1
COX2	Cyclooxygénase de type 2
CYP19A	Cytochrome P19A
DUPC	Dilatation Urétéropyélocalicelle
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
EER	Echo-endoscopie Réctale
EEV	Echographie Endovaginale
EFI	Endometriosis Fertility Index (indice de fertilité de l'endométriose)
EHP30	Endométriosis Health Profile 30
E α	Estrogen receptor α
E β	Estrogène receptor β
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GnRH α	Analogues de la GnRH

HAS	Haute Autorité de Santé
HSD17B	17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase
HSD17B2	17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase (sous type 2)
IFNY	Interferon gamma
IGFBP1	Insulin-like Growth Factor Binding Protein (sous type 1)
IMC	Indice de Masse Corporelle
IL1	Interleukine (sous type 1)
IL6	Interleukine (sous type 6)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISCI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
LF	Least Fonction score (score de moindre fonction utilisé par l'EFI)
LH	Luteinizing Hormone
MMP	Métalloprotéinase matricielle
PCB	Polybiphényles Chlorés
PF	Peritoneal Fluid
PGE2	Prostaglandine E2
pH	potentiel Hydrogène
PR	Progesterone Receptor
rAFS	revised American Fertility Society score
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SF-36	Short Form 36
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TNF α	Facteur de Nécrose Tumorale alpha
TSH	Traitement Hormonal Substitutif
uNk	cellules utérines Natural Killer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
TABLE DES MATIERES.....	13
I) Introduction.....	17
II) Définition.....	18
III) Epidémiologie : quelques chiffres.....	18
IV) Physiologie de l'appareil génital féminin : le cycle menstruel.....	19
1) Anatomie de l'appareil reproducteur féminin.....	19
2) Le système hypothalamo-hypophysaire.....	23
3) Le cycle folliculaire.....	23
4) Le cycle hormonal ovarien.....	27
4.1 Les hormones sexuelles féminines et leurs rôles.....	27
4.1.1 Œstrogènes.....	27
4.1.2 Progestérone.....	28
4.2 La phase folliculaire.....	29
4.3 La phase Lutéale.....	29
5) Le cycle utérin.....	29
5.1 Variation de l'endomètre utérin.....	30
5.2 Variation de la glaire cervicale.....	31
5.3 Variation de température.....	31
V) Physiopathologie de l'endométriose.....	32
1) Histologie de l'endomètre.....	32
2) Les tissus cibles.....	33
3) Développement des lésions.....	34
4) Théories physiopathologiques.....	35
4.1 Adhésion et invasion.....	35
4.2 Angiogenèse.....	37
4.3 Inflammation et déficience immunitaire.....	38

4.4	Sensibilité aux hormones	39
4.5	Fibrose réactionnelle	41
VI)	Facteurs de risque	42
VII)	Classification des lésions	43
1)	L'endométriose pelvienne.....	43
1.1	L'endométriose péritonéale dite « superficielle »	43
1.2	L'endométriose sous péritonéale profonde.....	43
1.3	L'endométriome ou kyste ovarien	44
1.4	L'adénomyose externe	44
2)	L'endométriose extra pelvienne.....	44
3)	Aspect macroscopique des lésions.....	45
4)	La classification r-AFS (revised American Fertility Society score) ou ASRM (American Society for Reproductive Medicine score).....	45
VIII)	Symptomatologie	47
1)	Les Douleurs pelviennes et dysménorrhées.....	47
2)	Infertilité.....	48
2.1	Insuffisance ovarienne.....	49
2.2	Inflammation pelvienne	49
2.3	Troubles de la nidation	49
2.4	Modification de l'anatomie pelvienne	50
3)	Dyschésies	52
4)	Dysuries	52
5)	Troubles du transit	52
6)	Altération de la qualité de vie	53
IX)	Diagnostic de l'endométriose.....	53
1)	Etape 1 : l'anamnèse	54
2)	Etape 2 : l'examen clinique gynécologique	57
3)	Etape 3 : échographie pelvienne abdominale.....	57
4)	Etape 4 : Examens de 2 ^{ème} intention	58
4.1	Imagerie par résonance magnétique pelvienne.....	58
4.2	Echographie endovaginale	59
5)	Etape 5 : examens complémentaires de 3 ^{ème} intention	59
5.1	L'atteinte digestive	59
5.2	L'atteinte de l'arbre urinaire	60

5.3	Cas de la laparoscopie	61
6)	Bilan de l'infertilité féminine	64
6.1	Anamnèse et examen clinique	64
6.2	Dosages hormonaux	64
6.3	Imagerie.....	65
6.4	Test de Huhner	66
6.5	Courbe ménothermique	66
7)	La biologie.....	67
X)	L'évolution de la maladie	68
XI)	Le traitement de l'endométriose	69
1)	Les antidouleurs	70
2)	Traitement hormonale de l'endométriose.....	71
1.1	Principe de la thérapie hormonale	73
2.2	Traitement hormonal de 1 ^{ère} intention	73
2.2.1	La contraception œstroprogestative	74
2.2.2	Le SIU au lévonorgestrel à 52mg MIRENA®	78
2.3	Traitement hormonal de 2 ^{ème} intention	80
2.3.1	Microprogestatif oral au désogestrel	80
2.3.2	Implant à l'étonogestrel NEXPLANON®	81
2.3.3	Agonistes de la GnRH	82
2.3.4	Le Dienogest	85
2.3.5	Autres thérapeutiques médicamenteuses	86
3)	Traitement chirurgical de l'endométriose.....	88
3.1	Types d'intervention.....	89
3.2	Risques et complications	90
3.3	Thérapie hormonale associée	91
3.4	Cas de l'infertilité.....	92
4)	Thérapies alternatives	93
5)	Limites des traitements	95
XII)	La dépense de santé	96
XIII)	Rôle du pharmacien d'officine	98
1)	Aide au dépistage diagnostic.....	98
2)	Dispensation	98
3)	Le conseil associé.....	99

XIV) Le point sur la recherche	101
XV) Conclusion	103
LISTE DES FIGURES.....	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	106

I) Introduction

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique qui touche près de 176 millions de femmes dans le monde et qui concerne 10% des femmes en âge de procréer. Elle se définit comme le développement de tissu endométrial à l'extérieur de la cavité utérine. Sensibles aux variations cycliques hormonales, les implants d'endométriose vont se mettre à saigner lors de la période de menstruation provoquant ainsi un environnement inflammatoire.

Parfois asymptomatique, elle peut être également responsable de douleurs pelviennes invalidantes voir d'une infertilité altérant la qualité de vie des patientes tant au niveau personnel que professionnel. Ces douleurs sont très variables d'une femme à l'autre et peuvent survenir en des localisations diverses (vessie, intestin, ovaires, rectum et autres).

De plus en plus médiatisée et portée par diverses associations, l'endométriose représente un réel enjeu de santé publique. Malgré les recommandations de prise en charge rédigées par la Haute autorité de santé en accord avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, l'endométriose reste mal diagnostiquée. Il faut en moyenne 7 ans pour que la maladie soit déclarée, ce qui provoque une multiplication des dépenses de santé et favorise l'errance diagnostique chez les patientes.

Les causes supposées multifactorielles de la pathologie ainsi que les mécanismes de développement restent méconnus. De nombreuses recherches sont menées de nos jours dans différents pays afin d'offrir une meilleure prise en charge (plus rapide et plus spécifique), un parcours de soin optimisé et un accompagnement adapté à chacune. Les thérapies actuelles sont proposées principalement aux patientes douloureuses et/ou infertile et reposent sur le blocage du cycle menstruel par thérapie hormonale. Dans certains cas un traitement chirurgical pourra être envisagé. Cependant, ces traitements qui ne permettent qu'une prise en charge symptomatique restent limités de par leur durée d'efficacité et leur profil de tolérabilité.

Le pharmacien d'officine, peut, de par sa proximité et sa disponibilité jouer un rôle important dans le processus de prise en charge de l'endométriose comme la détection précoce des patientes à risque, la mise en contact des patientes avec les professionnels de santé adaptés et le conseil pharmaceutique associé à une délivrance au comptoir.

Que sait-on aujourd'hui de l'endométriose ? Ce travail aura pour objectif de synthétiser la pathologie endométriale dans son ensemble, ses caractéristiques cliniques, les méthodes de diagnostic disponibles ainsi que la procédure de prise en charge adoptée en France à l'heure actuelle. Nous ferons le point concernant les théories physiopathologiques les plus retenues. Enfin nous évoquerons les objectifs de santé publique et les pistes sur lequel la recherche pourrait faire progresser la prise en charge globale de cette maladie.

II) Définition

L'endométriose est une maladie gynécologique variable et chronique qui se caractérise par la présence anormale de tissu endométrial hors de la cavité utérine majoritairement sur les surfaces péritonéales ou les ovaires (1).

Hormono-dépendants, ces amas tissulaires vont sous l'effet de variations hormonales répondre à l'image de l'endomètre et entraîner ainsi de multiples lésions ainsi que des remaniements de l'environnement occupé.

Les zones affectées peuvent être multiples (ovaires, vessie, vagin, rectum, péritoine, ligaments utéro-sacrés, intestins) d'où la variabilité des symptômes perçus.

Les douleurs pelviennes chroniques et l'infertilité sont les principales causes de consultation des patientes atteintes. L'endométriose peut également être asymptomatique et la cyclicité des symptômes explique souvent le retard diagnostique qui caractérise cette pathologie.

III) Epidémiologie : quelques chiffres

L'endométriose est une maladie dont souffrent les patientes depuis plusieurs années cependant elle n'a été décrite comme pathologie organique qu'au 19^{ème} siècle par un médecin autrichien nommé Karel Rokitansky (1804-1878) qui proposa la théorie selon laquelle du tissu endométrial serait présent hors de la cavité utérine(2).

Selon une étude menée par l'association Endomind, la proportion de femme atteinte d'endométriose serait estimée de 2,1 à 4,2 millions en France et à 180 millions dans le monde(3) (4). 40% des femmes qui souffrent de douleurs pelviennes chroniques voir invalidantes sont touchées. La prévalence de cette pathologie correspond à 10% des femmes en âge de procréer avec un pic d'incidence à 25-30 ans(5).

Le diagnostic est souvent découvert de manière fortuite lors d'une consultation pour troubles de la fertilité. Chez ces patientes près de 40% sont effectivement atteintes d'endométriose(6). La variabilité clinique ainsi que la non spécificité des symptômes décrits peuvent être un biais et empêcher de connaître à ce jour la réelle proportion de femmes affectées par l'endométriose.

L'endométriose reste aujourd'hui une maladie insuffisamment connue sur le plan physiopathologique et qui fait l'objet d'un important retard diagnostique. En effet il faut près de 7 ans pour que le diagnostic de la maladie soit posé chez une patiente.

Cette pathologie est de plus en plus portée et présente sur la scène médiatique afin de lutter contre l'errance thérapeutique à laquelle se heurtent les femmes atteintes. Un plan d'action national de renforcement de la prise en charge thérapeutique a été engagé en mars 2019 par le ministère français des solidarités et de la santé. Ce plan permettrait également la mise en place d'une campagne d'information à destination du grand public mais aussi des professionnels de santé ainsi qu'un meilleur accompagnement des patientes(7).

IV) Physiologie de l'appareil génital féminin : le cycle menstruel

Le cycle menstruel se définit comme un ensemble de processus physiologiques relativement périodiques chez la femme permettant la préparation de l'organisme à une future fécondation.

La périodicité est marquée par l'arrivée des règles (menstruations).

Le cycle menstruel est un mécanisme complexe qu'il faut aborder sur différents niveaux. Il nécessite à la fois :

- L'intégrité de tous ses acteurs (appareil génital féminin)
- La fonctionnalité du système hormonal mis en jeu qui va venir contrôler les différentes phases du cycle (axe gonadotrope, axe hypothalamo-hypophysaire correspondant)

1) Anatomie de l'appareil reproducteur féminin

L'appareil génital féminin constitue le support de la fonction de reproduction. Il se décline en deux parties :

- L'appareil génital interne ou tractus génital : ovaires, trompes, utérus et vagin. Cette partie se situe à l'intérieur de l'abdomen.
- L'appareil génital externe : vulve et glandes mammaires

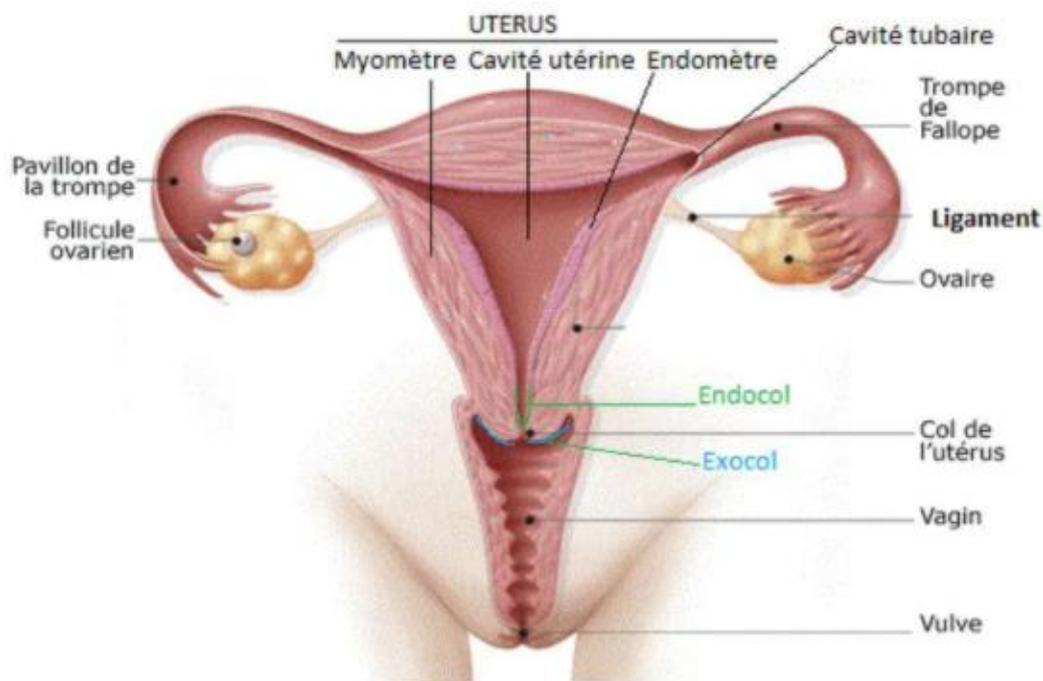


Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin(8)

- **L'endomètre**

L'endomètre est un tissu fonctionnel qui tapisse la cavité interne de l'utérus. Il correspond au lieu d'implantation et de développement de l'ovule fécondé.

- **Les ovaires**

Les ovaires constituent pour la femme ce que l'on appelle les gonades, organe support de la reproduction, qui contiennent les gamètes : ovocytes (ou ovules).

Les ovocytes sont des cellules dites « sexuelles » dont le noyau ne contient qu'un seul chromosome de chaque paire tout comme les spermatozoïdes, cellules « sexuelles » ou gamètes mâles, produits au niveau des testicules (gonades mâles).

Le processus de fécondation permet suite à la fusion d'un spermatozoïde avec un ovocyte la formation d'une seule cellule appelée zygote qui donnera le futur embryon.

Les ovaires assurent deux types de fonction :

- Une fonction exocrine avec la production des ovules
- Une fonction endocrine avec la production et la sécrétion d'hormones stéroïdes sexuelles (œstrogènes et progestérone)

Contrairement à l'homme chez qui la production de gamètes se fait de manière continue et ce depuis la puberté, l'ovogénèse chez la femme suit un processus complexe sur plusieurs années et qui va être soumis à l'action d'hormones sexuelles.

La gamétogénèse (méiose) est la formation de cellules de la reproduction. Elle permet la formation de cellules haploïdes (spermatozoides et ovocytes) à partir de cellules germinales diploïdes. Les ovocytes sont produits en totalité pendant la période embryonnaire sous la forme d'ovogonies (cellules diploïdes). Suite à des divisions successives un grand nombre de ces cellules vont dégénérer (atrésie folliculaire).

Il s'en suivra alors la formation d'un capital cellulaire : les ovocytes persistants bloqués en pleine division cellulaire et entourés d'une couche cellulaire vont constituer une unité fonctionnelle appelée follicule primordiale.

Sur les millions d'ovogonies de départ seuls 200 000 à 400 000 ovocytes subsistent.

Ainsi chez la femme nous pouvons observer une diminution continue du nombre d'ovules au fur et à mesure des cycles.

Le cycle menstruel doit être abordé dans son ensemble. Il se divise en deux phases durant approximativement 14 jours chacune : la phase folliculaire et la phase lutéale.

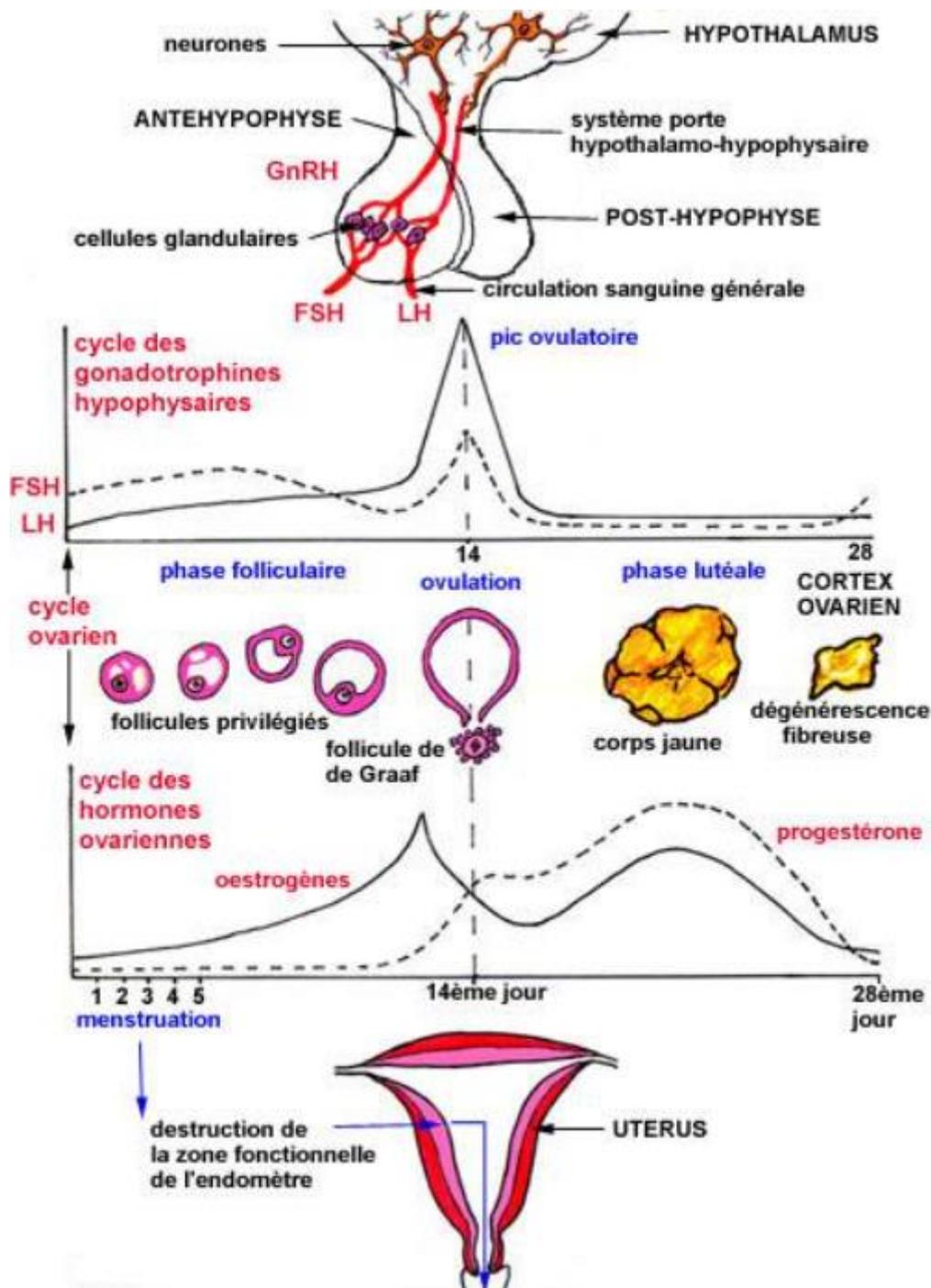


Figure 2 Cycle menstruel(9)

Le cycle menstruel se décline en différents cycles, ovarien et utérin tout deux sous l'influence du cycle hormonal. A cela vient s'ajouter tous les symptômes cliniques ressentis par la femme aux différentes étapes.

2) Le système hypothalamo-hypophysaire

La commande hormonale initiale prend naissance au niveau de l'hypothalamus, région du système nerveux central qui joue un rôle important dans l'homéostasie du milieu intérieur et ce dans de nombreux domaines.

Les neurones hypothalamiques vont libérer des « neuro-hormones » qui à leur tour vont aller agir sur une autre structure, l'hypophyse, reliée à la précédente par le système circulatoire porte hypothalamo-hypophysaire.

La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) ou gonadolibérine est sécrétée de manière pulsatile par l'hypothalamus. Son action sur l'hypophyse va permettre la libération de deux nouvelles hormones à des taux variables au cours du cycle menstruel :

- la FSH (Follicle Stimulating Hormone) ou hormone folliculo-stimulante
- la LH (Luteinizing Hormone) ou hormone lutéinisante

Ce sont les gonadotrophines. Ainsi, au début de chaque cycle, de J1 (date de début des menstruations) à J14, nous allons observer une augmentation croissante du taux de FSH et de LH, avec une concentration de FSH plus conséquente : c'est la phase folliculaire.

L'accroissement du taux de FSH va induire la maturation d'un seul follicule par cycle que l'on appelle « privilégié ». C'est le cycle folliculaire.

3) Le cycle folliculaire

Procédé par lequel un follicule primordial évolue pour atteindre le stade d'ovulation.

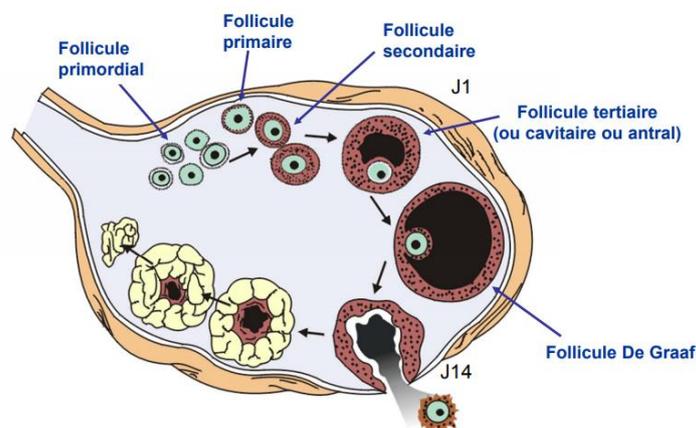


Figure 3 : Le cycle folliculaire(10)

A partir de la puberté, parmi le pool de follicules primordiaux formés pendant la vie intra-utérine et déjà présents à la naissance, un groupe de follicules dits « antraux » va entrer en croissance chaque jour selon cette chronologie : activation, recrutement, sélection et dominance.

Parmi groupe de follicules recrutés, un seul sera sélectionné à chaque cycle menstruel pour atteindre le stade de follicule mûr, follicule dominant.

Le follicule dominant sera mené à ovulation selon le schéma suivant :

- follicule primordiale
- follicule primaire
- follicule secondaire
- follicule tertiaire
- follicule De Graaf

Le follicule primordiale est formé par de l'ovocyte entouré d'une seule couche cellulaire folliculaires aplaties.

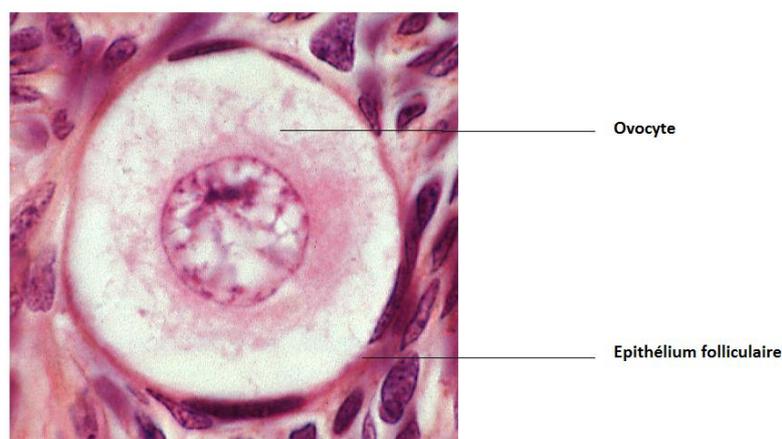


Figure 4 : Follicule Primordiale(11)

Le follicule primaire va différer du primordial de par la forme des cellules folliculaires qui deviennent cubiques. La zone pellucide se forme et vient entourer l'ovocyte.

Elle assure différentes fonctions dont la croissance du follicule par approvisionnement ainsi que la sélection du spermatozoïde qui va venir féconder l'ovule à maturité.

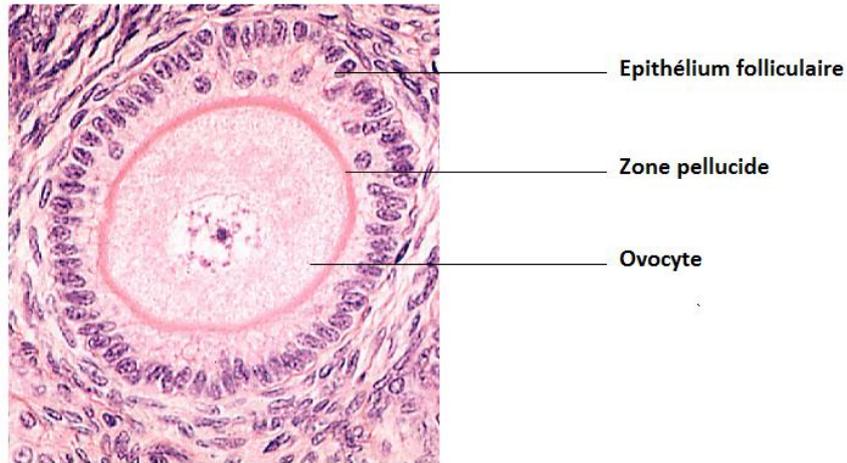


Figure 5 : Follicule primaire(12)

Le follicule secondaire voit s'accroître le nombre de cellules folliculaires. La zone folliculaire devient pluristratifiée et forme la Granulosa. Des récepteurs hormonaux à la LH vont progressivement apparaître au niveau des cellules de la Granulosa.

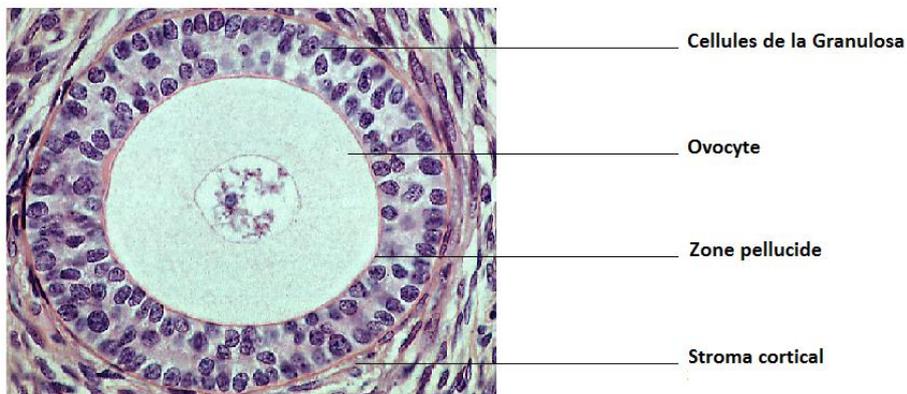


Figure 6 : Follicule Secondaire(13)

Le follicule tertiaire aussi appelé follicule « antral » devient cavitaire et vascularisé. Une cavité se forme au niveau de la granulosa et contient du liquide folliculaire qui va croître jusqu'à venir entourer et isoler l'ovocyte. Le tissu conjonctif autour du follicule se remanie pour se différencier en deux zones cellulaires distinctes :

- Thèque interne vascularisée en charge de la production hormonale
- Thèque externe

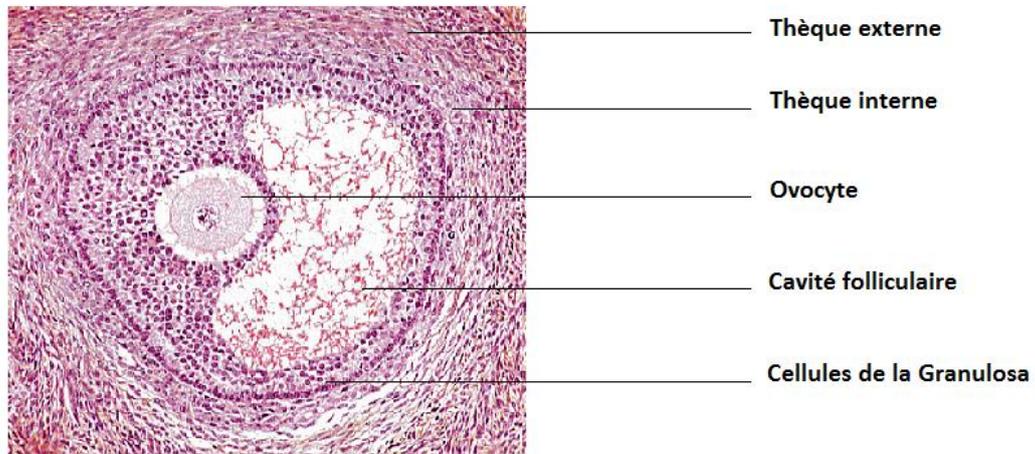


Figure 7 : Follicule Tertiaire(14)

Le follicule De Graaf est un follicule arrivé à maturation. La cavité antral vient entourer entièrement l'ovocyte ne laissant place qu'à une mince couche de cellules folliculaire : Corona radiata.

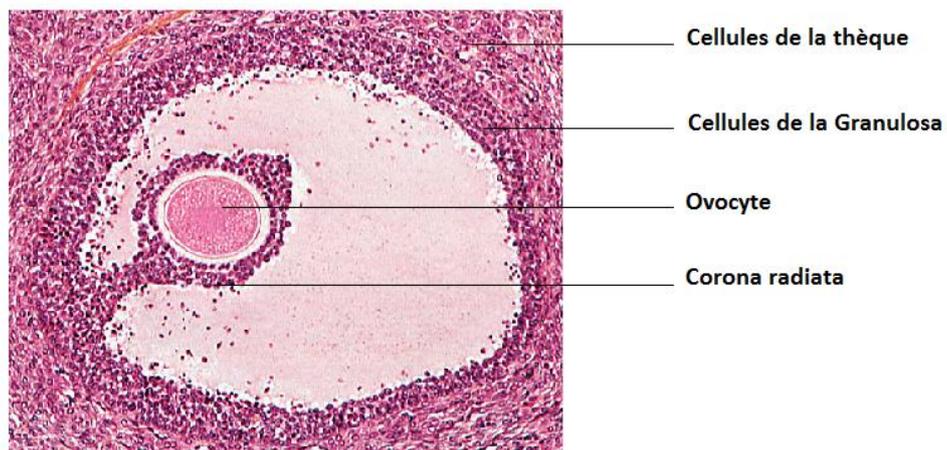


Figure 8 : Follicule De Graaf(15)

Le passage du follicule primordial au follicule De Graaf s'accompagne d'un accroissement constant du volume de l'ovocyte.

Au 14^{ème} jour du cycle, le follicule se rompt et libère l'ovocyte à maturité au niveau de la trompe pour être éventuellement fécondé par un spermatozoïde afin de former un pré embryon.

Le réseau vasculaire de la thèque interne, suite à l'expulsion de l'ovocyte, se prolonge au niveau des cellules de la Granulosa qui vont croître et se transformer en cellules « lutéales ».

Le follicule devient alors Corps jaune qui, en l'absence de fécondation de l'ovule, va régresser progressivement durant la deuxième phase du cycle :

C'est la phase Lutéale.

4) Le cycle hormonal ovarien

4.1 Les hormones sexuelles féminines et leurs rôles

4.1.1 Œstrogènes

Les œstrogènes sont de trois types :

- Œstradiol, forme la plus active biologiquement
- Œstrone
- Estriol

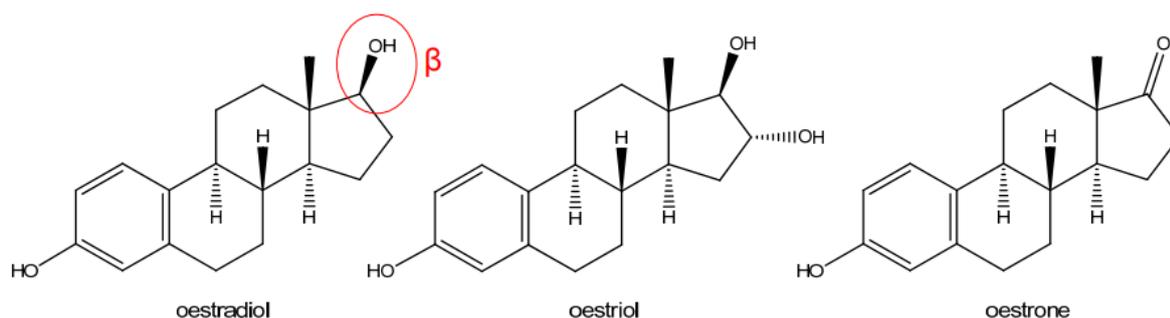


Figure 9 : Œstrogènes(16)

Chez une femme en période d'activité génitale, leur production est assurée par les follicules ovariens ou par le placenta en cas de grossesse. Après la ménopause, une faible production d'œstrogènes persiste au niveau des tissus graisseux principalement.

Les œstrogènes liés à leurs récepteurs spécifiques ER α et ER β vont avoir une action sur leurs tissus cible(17) :

- Maturation des follicules ovariens et ovulation
- Prolifération de l'endomètre et modification de la glaire cervicale
- Développement et maintien des caractères sexuelles secondaire (glandes mammaires, organes génitaux externes, morphologie, féminisation, développement des phanères)
- Rétrocontrôles sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Effets sur le métabolisme osseux (action sur le remodelage de l'os)
- Effets sur le métabolisme du cholestérol avec une augmentation bénéfique du rapport HDL/LDL

4.1.2 Progestérone

La progestérone est produite à partir du cholestérol dans les corticosurrénales, les ovaires ou le placenta lors de la grossesse. Elle est synthétisée majoritairement lors de la seconde phase du cycle menstruelle afin de préparer à une éventuelle grossesse.

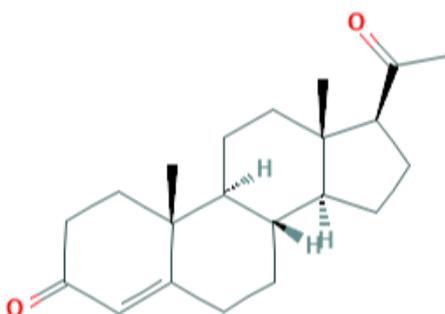


Figure 10 : Structure chimique de la Progestérone(18)

Une fois liée à son récepteur (PR), la progestérone agit sur plusieurs cibles :

- Rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Modification de l'endomètre utérin et de la glaire cervicale lors du cycle
- Augmentation de la température corporelle en deuxième phase de cycle
- Préparation du système génitale à la nidation de l'œuf fécondé
- Modification et prolifération des glandes mammaires
- Effets régulateur sur l'action des œstrogènes

4.2 La phase folliculaire

Lors de la phase folliculaire, les gonadotrophines FSH et LH sont libérées depuis la zone antéhypophysaire suite à la libération de GnRH par l'hypothalamus.

La FSH permet la sélection et la croissance du follicule privilégié. Elle va agir au niveau des cellules de la granulosa porteuses de récepteurs spécifiques et induire la biosynthèse et la sécrétion d'œstradiol.

La LH va agir au niveau de récepteurs présents sur les cellules de la thèque interne et stimuler la production d'androstènedione (hormone stéroïde) qui sera ensuite transformée en œstradiol. Il y a donc une coopération cellulaire entre les cellules de la thèque interne et celles de la granulosa pour la production d'œstrogènes.

En début de phase folliculaire, la production d'œstrogènes exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe gonadotrope et entraîne une diminution des taux de FSH et de LH. En fin de phase folliculaire, l'augmentation importante du taux d'œstrogènes va provoquer une stimulation hypophysaire, un rétrocontrôle positif, et entraîner un pic de sécrétion de LH (ainsi qu'un pic de sécrétion de FSH moins conséquent) ce qui provoquera l'ovulation.

4.3 La phase Lutéale

Lors de la phase lutéale, la LH va stimuler les cellules lutéales porteuses de récepteurs spécifiques qui secrètent la progestérone. La production d'œstrogènes est moindre.

La progestérone ainsi que les œstrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire freinant la production des gonadotrophines. En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune (involution) entraîne alors une diminution des taux de progestérone et d'œstradiol.

Une augmentation progressive des taux de FSH permet un nouveau cycle de croissance et de sélection folliculaire. Ceci marque le début des menstruations et l'arrivée de nouvelles menstruations (cycle suivant).

5) Le cycle utérin

Les variations des taux d'hormones sexuels (œstrogènes et progestérone) sont responsables de modifications cycliques de tissus cibles porteurs de récepteurs correspondants.

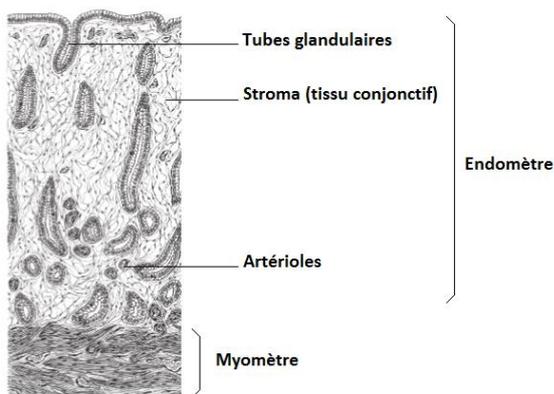
5.1 Variation de l'endomètre utérin

L'endomètre est composé (de la partie externe vers la partie interne) par un épithélium uni-stratifié sur sa lame basale, de tubes glandulaires et d'un tissu conjonctif (stroma ou chorion cytogène) qui abrite de nombreux vaisseaux sanguins. L'endomètre est suivi par le muscle utérin ou myomètre.

Lors de la phase folliculaire, l'endomètre entre dans une phase de prolifération induite par l'imprégnation œstrogénique. On observe un épaississement de la muqueuse utérine par augmentation du nombre de mitoses ainsi qu'un développement du réseau vasculaire. Les glandes utérines, tubulaires à ce stade, se multiplient et les cellules épithéliales deviennent des cellules ciliées. Les œstrogènes favorisent également la contractilité du myomètre pendant cette phase.

Lors de la phase lutéale, les hormones sexuelles et particulièrement la progestérone font entrer l'endomètre dans sa phase sécrétoire. On observe un arrêt du phénomène prolifératif ainsi qu'une diminution de la contractilité utérine propice à la nidation. Les tubes glandulaires deviennent sinueux et les artérioles spiralées. Les glandes libèrent des sécrétions riches en glycogène. L'endomètre se prépare à recevoir l'ovule fécondé et atteint le stade de dentelle utérine.

Phase folliculaire proliférative



Phase Lutéale sécrétoire

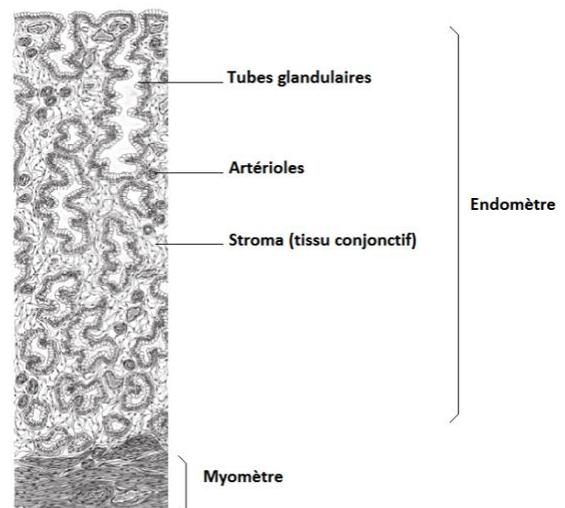


Figure 9 : Variation cyclique de l'endomètre utérin(19)

En fin de phase sécrétoire, l'absence de fécondation provoque la chute des taux d'hormones circulants. Il s'en suit une vasoconstriction des artérioles spiralées menant à la nécrose et à l'élimination de la partie superficielle fonctionnelle de l'endomètre : menstruations.

5.2 Variation de la glaire cervicale

La glaire cervicale est un mucus glycoprotéique sécrété par les glandes du col utérin dont la structure et la composition varient au cours du cycle utérin.

En période non ovulatoire, la glaire tend à empêcher le passage des spermatozoïdes. Elle est peu abondante, de filance faible et sa viscosité est importante. Les protéines la composant forment un maillage serré sous l'influence de la progestérone.

En période ovulatoire, sous l'influence des œstrogènes, la glaire cervicale tend à faciliter le passage des spermatozoïdes jusqu'à l'utérus. Elle devient abondante, claire et filante. Son maillage est lâche. Son pH augmente légèrement pour assurer un environnement propice à la survie des spermatozoïdes.

5.3 Variation de température

Une courbe dite « ménothermique » peut être obtenue par prise quotidienne de la température corporelle chez une femme. Elle constitue un des examens para cliniques utilisés en gynécologie.

Au cours du cycle, une augmentation légère de la température corporelle est observée aux alentours de la période d'ovulation de + 0.5°C. Cette hausse est maintenue depuis l'ovulation et durant toute la phase lutéale sous l'effet de la progestérone. Une fois que le corps jaune dégénère, une chute de température de même amplitude est observée et maintenue jusqu'à la prochaine ovulation. Ceci confère à la courbe ménothermique son caractère « biphasique ».

Cette courbe peut avoir de nombreux biais comme la présence d'une infection, la prise de traitements hormonaux ou encore un début de grossesse.

L'ensemble des cycles observés doivent respecter une certaine synchronicité afin d'assurer une fonctionnalité optimale nécessaire à la reproduction.

V) Physiopathologie de l'endométriose

L'endométriose se définit par un dérèglement physiologique aboutissant à une localisation anormale de tissu endométrial hors de la cavité utérine.

1) Histologie de l'endomètre

L'endomètre recouvre la cavité interne de l'utérus. Il se compose de la manière suivante :

- ⇒ Une couche superficielle de cellules cylindriques formant par endroit des glandes utérines abritant des cellules ciliées et des cellules sécrétoires non ciliées
- ⇒ Un tissu conjonctif (ou stroma) dense et vascularisé contenant des fibroblastes et siège de nombreuses mitoses lors de la phase proliférative de l'endomètre

La partie fonctionnelle de l'endomètre repose sur sa lame basale suivie du myomètre (muscle utérin).

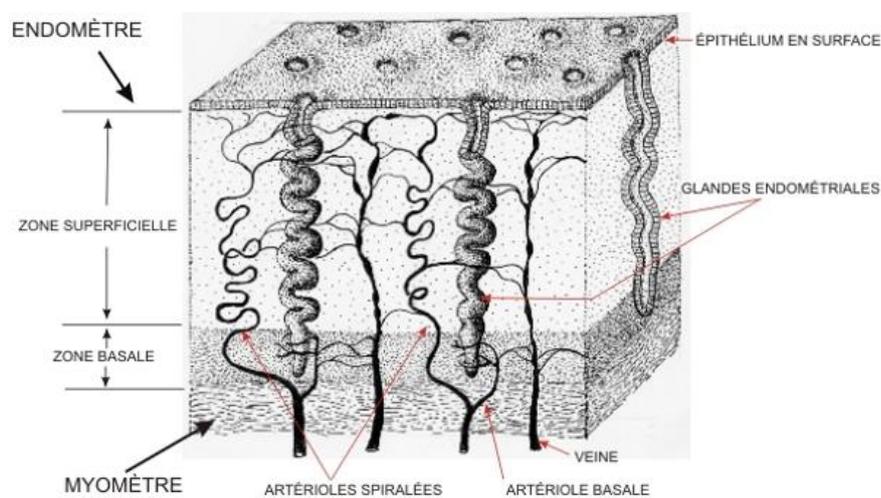


Figure 10 : Endomètre utérin(20)

Les lésions d'endométriose observées présentent toutes les deux composantes de l'endomètre : glandes épithéliales et stroma. Un ensemble de processus physiopathologiques ont été décrits au cours de nombreuses études comme étant responsables de la survie et du développement de fragment d'endomètre ex situ.

2) Les tissus cibles

Les zones d'implantation des lésions d'endométriose sont multiples. Les localisations les plus fréquentes concernent la région pelvienne avec(21) (22):

- Les ovaires, partie la plus touchée
- Le septum vesico vaginal au niveau de la face postérieure de la vessie
- La partie postérieure du fornix vaginal qui correspond au Cul de sac de Douglas
- Le ligament large de l'utérus
- Les ligaments utéro sacrés, localisation la plus fréquente des atteintes profondes

Tout organe pelvien ou extra-pelvien pouvant être potentiellement concerné, des lésions ont été localisées au niveau de la vessie, du vagin, du muscle utérin, du rectum ainsi qu'au niveau intestinal, les localisations digestives étant recto-sigmoïdiennes dans 80 à 95% des cas(23).

Les localisations extra pelviennes d'endométrioses sont plus rares et concernent la région du thorax (avec les poumons et le diaphragme) ou encore le cerveau. Ont été observées des lésions en zone cicatricielles telles que le nombril ou les cicatrices de césariennes. Une fois présent au niveau de la zone cible, le fragment d'endomètre doit interagir avec le tissu environnant afin de s'implanter et de s'y développer.

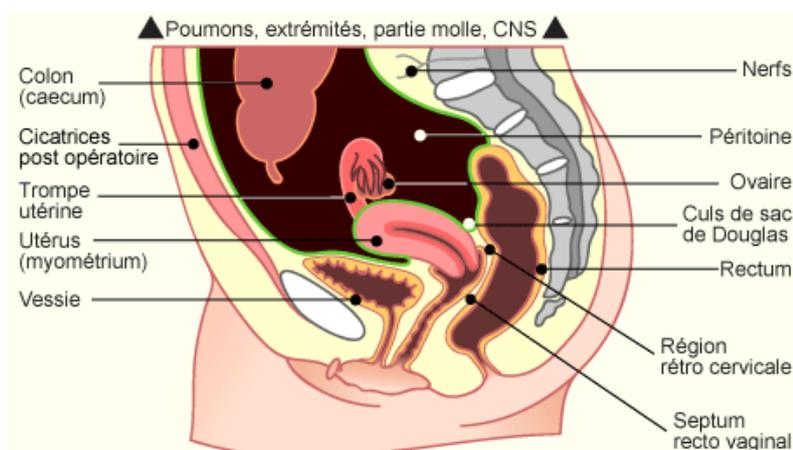


Figure 11 : Localisation des lésions d'endométriose(24)

Les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose restent, à ce jour, complexes et non élucidés. Cependant des études ont permis d'établir plusieurs théories sur l'implantation et la survie des lésions à l'image d'un processus d'invasion tumoral.

3) Développement des lésions

L'hypothèse la plus retenue expliquant la présence d'endomètre ectopique est la théorie de l'implantation par reflux menstruel exposée par Sampson dans les années 1920(4) : les lésions se formeraient suite à un reflux de cellules d'endomètre à travers les trompes lors des menstruation à flux inversé. Cependant la régurgitation menstruelle est un phénomène observé chez de nombreuses patientes qui ne développent pas d'endométriose. De plus cette théorie ne permet pas d'expliquer les localisations extra pelviennes éloignées(25).

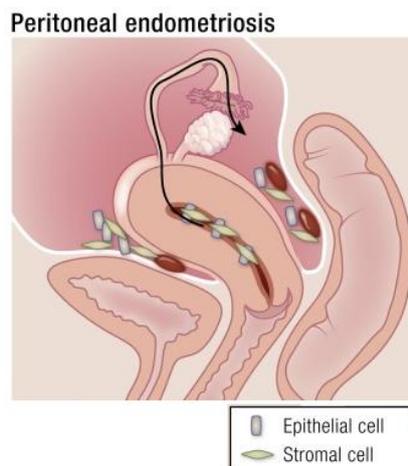


Figure 12 : Représentation du flux rétrograde de fragments de tissu endométrial(26)

Deux autres théories se sont démarquées. La Théorie de la métaplasie cœlomique de Meyer qui date de la fin du 19^{ème} siècle suggère une transformation de cellules dérivées de l'épithélium cœlomique embryonnaire (comme le péritoine pelvien ou l'épithélium ovarien) en cellules endometriales(27). La seconde ou théorie métastatique suppose la dissémination de tissu endometrial par voie lymphatique ou hématogène ce qui expliquerait les localisations éloignées.

Cependant, ces théories ne permettent pas à elles seules de rendre compte de la complexité physiopathologique de la maladie.

4) Théories physiopathologiques

Selon la recherche, le profil de développement invasif et de survie du tissu endométrial ectopique serait la conséquence d'anomalies moléculaires acquises ou innées ainsi que d'une déficience du système immunitaire locale provoquée par des facteurs externes (environnementaux, toxiques voir infectieux).

4.1 Adhésion et invasion

Lors d'une étude Belge réalisée en 2002, des modèles de lésions par adhésion d'endomètre ont pu être obtenus chez des souris de type NUDE par injection intra péritonéale de cultures mixtes de cellules stromales et épithéliales prélevées sur des patientes(28). Une deuxième partie de l'étude a été obtenue par injection de fractions purifiées de ces deux types cellulaires.

Il a été démontré que les cellules épithéliales sont incapables d'adhérer et de se développer en glandes endométriales sans la présence des cellules stromales. Les cellules stromales auraient un rôle dans la première étape d'adhésion au tissu cible. Une hypothèse a été formulée suggérant une coopération de type paracrine entre les cellules épithéliales et les cellules stromales par le biais de facteurs croissances ou chimiokines (interleukine 1 et interleukine 6).

L'endomètre des femmes atteintes serait sujet à des anomalies moléculaires facilitant le processus d'adhésion. Un remaniement de la matrice extracellulaire rendrait possible l'implantation de l'endomètre ex situ(29). Les metalloprotéases matricielles (MMPs) et particulièrement la MMP-9 ont été décrites comme jouant un rôle important dans le remodelage de la matrice extracellulaire et la mise en place du réseau vasculaire. Cette enzyme protéolytique est exprimée par les cellules de la réaction inflammatoire (neutrophiles, macrophages...). La MMP-9 est connue pour être responsable de la dégradation de protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène de type 4 présents au niveau des membranes basales endothéliales et épithéliales.

La MMP-9 permet également l'activation de cytokines et chimiokines lors de pathologies inflammatoires et fibrotiques comme les pathologies cardiovasculaires(30).

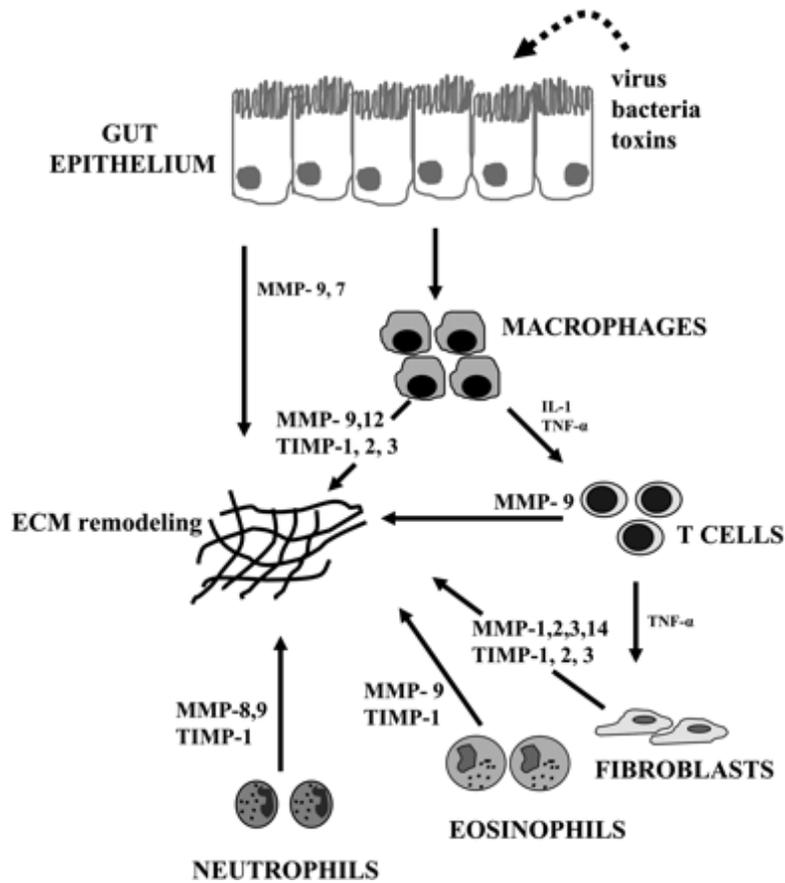


Figure 13 : Réaction inflammatoire et cellules productrices de MMPs et TIMPs(31)

MMP : Métalloprotéinase matricielle, TIMP : Tissue inhibitor of metalloproteinase (inhibiteurs de métalloprotéinases), ECM : Extracellular matrix (matrice extracellulaire) , TNF : Tumor necrosis factor (Facteur de nécrose tumorale)

Dans la figure 13, l'épithélium agressé met en place une cascade de réaction entraînant le recrutement de médiateurs inflammatoires facilitant le remodelage tissulaire. Les TIMPs représentent les inhibiteurs de MMPs. L'inflammation perturberait la balance entre les MMPs et leurs inhibiteurs avec une surexpression des MMPs et une sous expression des TIMPs favorisant la dégradation extracellulaire. La protéolyse induite par les MMP-9 rend possible la migration de cellules hématopoïétiques à travers la membrane basale facilitant le processus de néoangiogenèse(32).

Ce mécanisme d'action peut être comparé à celui observé lors d'un processus d'angiogenèse tumorale.

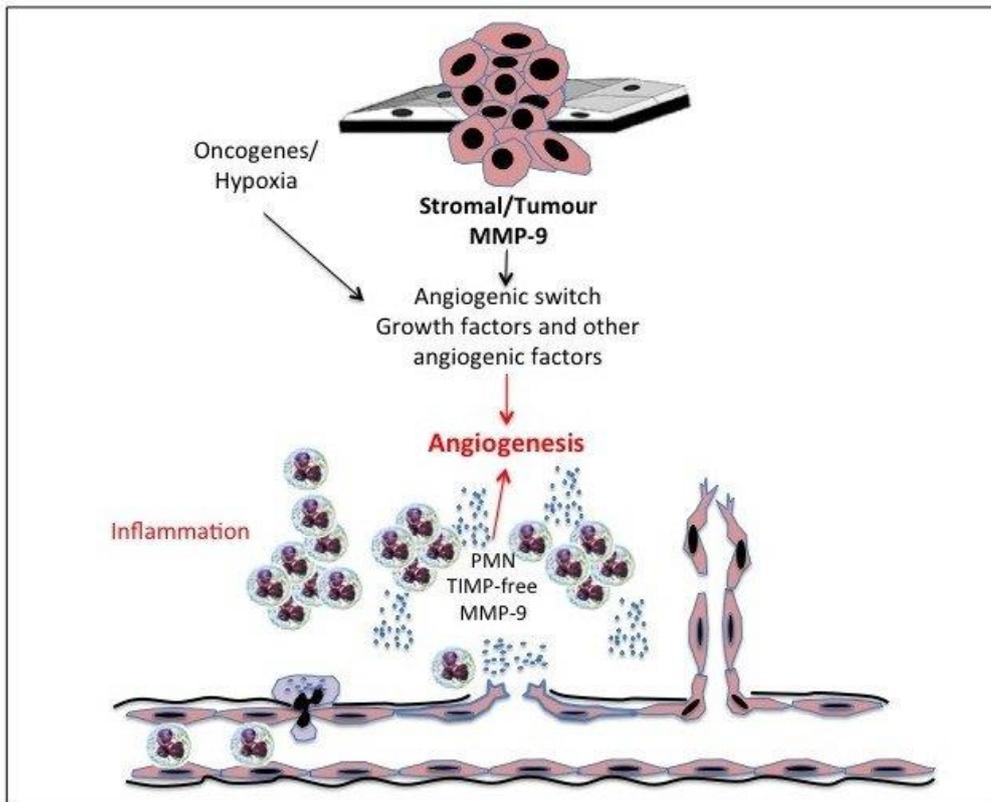


Figure 14 : Angiogenèse tumorale(33)

Ainsi des concentrations plus importantes en MMP-9 et en VEGF ont été mesurées dans les lésions induites par rapport à l'endomètre utérin physiologique. Une augmentation du nombre de macrophages en zone lésées a aussi été observée(34).

4.2 Angiogenèse

Le développement et la survie de l'implant d'endométriose seraient corrélés au processus de neoangiogenèse. De nombreuses études ont suggéré le rôle du facteur de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans le développement de l'endométriose. Des taux de VEGF plus importants ont pu être mesurés dans le liquide intra péritonéal (PF) chez des patientes atteintes d'endométriose par rapport aux témoins sains(35).

Une étude plus récente vient préciser cette observation. Des taux de VEGF ont été mesurés par technique immuno-enzymatique chez des patientes saines par rapport aux patientes diagnostiquées atteintes d'endométriose. La mesure a été faite dans le sérum et le liquide intra péritonéal. Les taux de VEGF sont significativement plus importants dans le PF chez les patientes atteintes cependant la concentration dans le sérum est inférieure à celle du PF dans les deux groupes. L'endométriose ne serait donc pas corrélée aux taux de VEGF sériques(36).

De plus, la recherche suggère différents stades de lésions en lien avec le niveau de vascularisation de ces dernières. Les lésions dites « rouges » présentent une vascularisation et une activité mitotique plus élevée par rapport aux « blanches » qui peuvent être considérées comme un stade de repos de la pathologie. Ainsi le niveau d'activité des lésions serait lié à la vascularisation(37).

4.3 Inflammation et déficience immunitaire

L'inflammation est une caractéristique claire de cette maladie. Une autre hypothèse est formulée selon laquelle une déficience de l'immunité locale favoriserait l'échappement au phénomène de contrôle des lésions d'endométriose.

Le tissu endométrial synthétise d'autres facteurs pro inflammatoires tels que l'interleukine 1, l'interleukine 6 ou encore le TNF α provoquant une infiltration locale de cellules de l'immunité ainsi qu'une modification de l'environnement cellulaire dans le liquide intra péritonéale(42). Des concentrations plus importantes en médiateurs de l'inflammation dans le liquide intra péritonéal des malades ont été mesurées.

Cette inflammation est en outre associée à certaines anomalies moléculaires aboutissant à une activité accrue de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX 2). Une augmentation de la production du médiateur inflammatoire Prostaglandine E2 (PGE2) est détectable dans le tissu ectopique. Cette observation diffère de ce qui est observé dans l'endomètre classique où l'activité de la COX 2 et la production de PGE2 sont moindres. Une augmentation modérée de la production de PGE2 dans l'endomètre utérin des femmes atteintes d'endométriose est observée [figure 16].

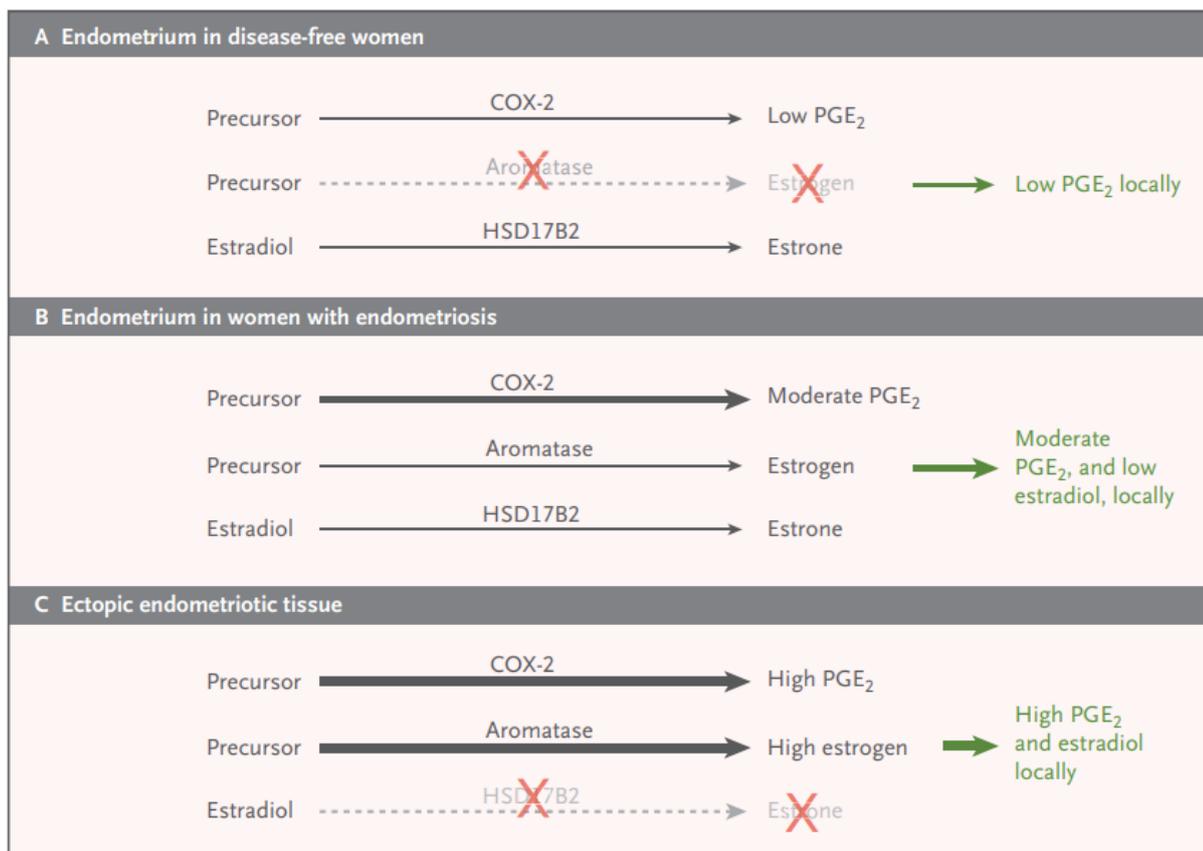


Figure 16 : Endomètre normal et endométriose(38)

Cette anomalie expliquerait l'effet bénéfique ressenti par certaines patientes sur les douleurs pelviennes suite à l'utilisation d'inhibiteurs de cyclo oxygénases.

La recherche suggère également un défaut d'activité de la 17bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HSD17B2) qui permet une diminution des taux d'œstradiol biologiquement très actif par transformation en d'estrone (faiblement actif) dans les tissus atteints.

4.4 Sensibilité aux hormones

De manière physiologique, les œstrogènes ainsi que la progestérone conditionnent les variations de l'endomètre eutopique au cours du cycle menstruel afin de lui conférer les fonctions nécessaires à chaque phase. A l'image de cet endomètre, les implants ectopiques seraient sensibles aux fluctuations cycliques hormonales et notamment à celles des œstrogènes qui joueraient un rôle dans le développement et le maintien de ces lésions.

Contrairement à l'endomètre sain, les implants présenteraient des anomalies moléculaires conduisant à des déséquilibres hormonaux:

- activité accrue des œstrogènes sur les lésions par modification de voies de signalisation créant un environnement pro-inflammatoire et anti-apoptotique(39)
- résistance à l'action régulatrice de la progestérone sur les œstrogènes aboutissant à ces effets

Lors d'une étude réalisée en Belgique en 2002, un modèle de lésion d'endométriose fut obtenu par injection de cellules stromales et endométriales chez des souris receveuse de type NUDE. Il a été démontré qu'un pré-traitement aux œstrogènes de ces cellules (mais pas de la souris receveuse) avant injection augmenterait la capacité de la lésion à se développer(28).

D'autre part l'activité de l'enzyme aromatase a été étudiée. L'aromatase est une enzyme appartenant à la famille des cytochromes P450 dont l'une des fonctions principales est de catalyser la transformation d'androgènes (testostérone) en œstradiol et estrone. L'étape clé de la réaction est la formation du cycle aromatique au niveau du substrat, spécifique aux œstrogènes [figure 15].

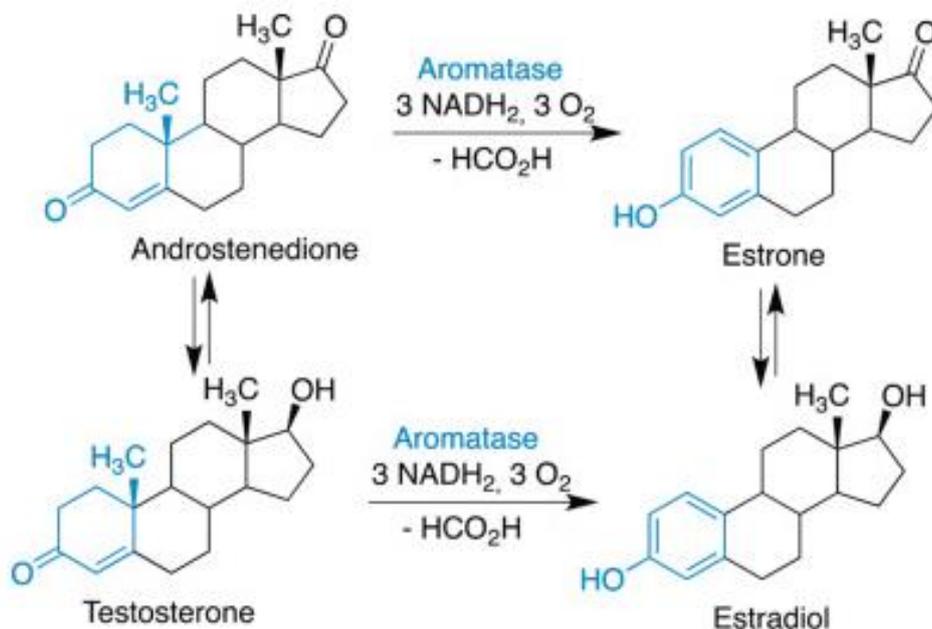


Figure 15 : Transformations catalysées par l'aromatase(40)

L'aromatase est présente dans de nombreux tissus comme les ovaires, les muscles, la peau ou encore le tissu adipeux qui devient la principale source d'œstrogènes chez la femme ménopausée. Il a été constaté une augmentation de la synthèse locale d'œstrogènes corrélée à une surexpression de l'activité de l'enzyme aromatase (CYP19A) dans les implants endométriosiques(41).

D'autre part, la progestérone agit en modulant de la transcription de gènes cibles par liaison à son récepteur qui existe sous plusieurs isoformes dont deux principales : PR-A et PR-B.

Alors que PR-B apparaît comme un activateur de gènes sensibles à la progestérone, PR-A aurait une action répressive sur l'activité de PR-B et serait l'isoforme le plus impliqué dans les modifications morphologiques et fonctionnelles de l'endomètre utérin(42). Chez un sujet sain le ratio PR-A/PR-B respecte un certain équilibre qui assure une fonction optimale de la progestérone sur ses tissus cible.

Dans le cas d'une endométriose, on suppose alors un déséquilibre de ce ratio avec un défaut d'expression voir une absence du sous type PR-B ainsi qu'une surexpression de PR-A dans les foyers d'endométriose. Ceci expliquerait la résistance au traitement à base de progestatif rapporté par certaines patientes ainsi que le caractère multiplicatif et invasif des cellules endométriales au niveau des lésions(43).

Par ailleurs, la progestérone stimulerait l'activité de la HSD17B permettant l'inactivation des œstrogènes par transformation de l'œstradiol biologiquement actif en estrone [figure 16], une activité qui serait altérée chez les patientes atteintes.

4.5 Fibrose réactionnelle

La fibrose est une réaction ayant pour but de réparer les tissus endommagés. Lors des menstruations, sous l'influence des fluctuations hormonales cycliques l'endomètre ectopique saigne ce qui provoque en l'absence de voie d'évacuation une irritation du péritoine et une réaction inflammatoire. Un phénomène de « réparation » se met en place. La fibrose fait partie de l'évolution naturelle de la pathologie et serait en partie responsable de la formation d'adhérences pelviennes ainsi que de la douleur ressentie chez les patientes atteintes d'endométrioses.

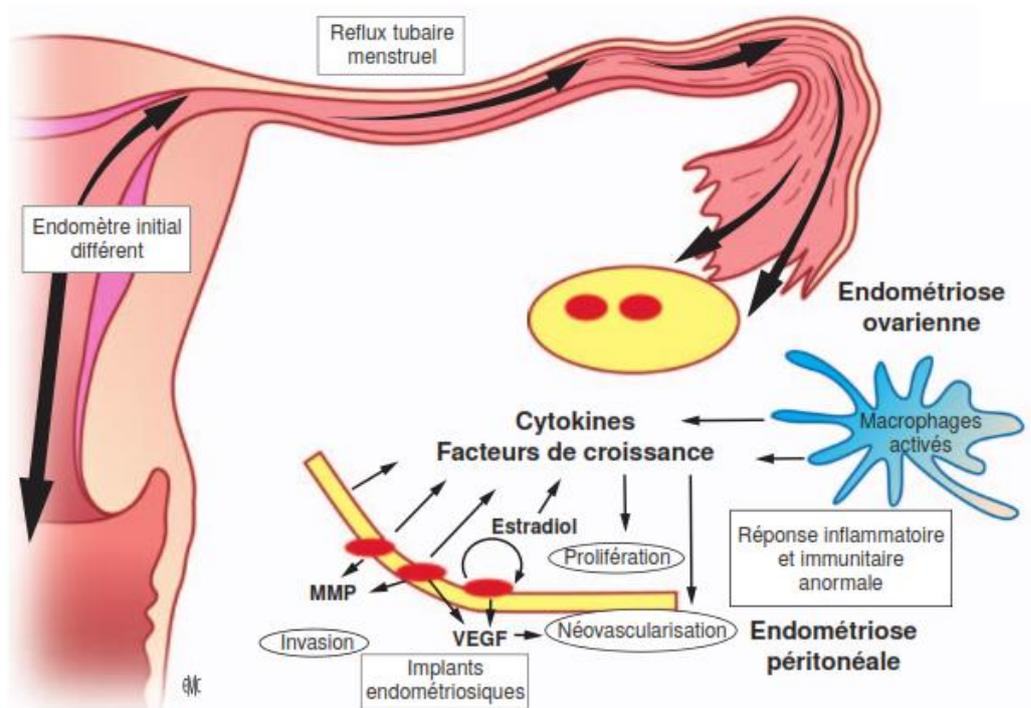


Figure 16 Synthèse : physiopathologie de l'endométriose(44)

VI) Facteurs de risque

Les causes réelles de développement de cette pathologie restent inconnues. Certaines pistes ont été soulevées incriminant plusieurs facteurs(45):

- Exposition aux toxines environnementales et perturbateurs endocriniens comme la dioxine ou les polybiphényles chlorés (PCB)
- Exposition prénatal au diéthylstilbestrol (œstrogène synthétique) associée à un risque accru d'endométriose
- Nulligestité
- Suspicion de prédisposition familiale avec un risque plus élevé de développer une endométriose chez des parents de 1^{er} degré
- Malformation gynécologique avec obstruction à l'écoulement du flux menstruel
- Durée prolongée des menstruations, ménopause tardive, cycles menstruels courts qui augmenteraient le risque de menstruations rétrogrades
- Rôle de l'alimentation
- Déficit du système immunitaire
- Modifications épigénétiques

VII) Classification des lésions

L'endométriose revêt de nombreux aspects en fonction de la localisation et des caractéristiques intrinsèques des lésions formées. Plusieurs sites peuvent être touchés simultanément.

1) L'endométriose pelvienne

Elle englobe les endométrioses situées au niveau de l'étage pelvien correspondant à la majorité des cas. Nous pouvons en distinguer plusieurs.

1.1 L'endométriose péritonéale dite « superficielle »

Le péritoine est une membrane séreuse tapissant les organes et structures intra-abdominales. Le péritoine comprend deux feuillets épithéliaux : un feuillet viscéral au contact direct des organes qu'il entoure et un feuillet pariétal au contact de la paroi abdominale.

Les lésions péritonéales superficielles englobent l'ensemble des implants endométriosiques du petit bassin situées à la surface du péritoine. Elles se limitent au péritoine et sont non infiltrantes.

Ex : Cul-de-sac de Douglas et trompes

1.2 L'endométriose sous péritonéale profonde

A la différence de l'endométriose superficielle, celle-ci comprend une atteinte en profondeur du tissu avec une infiltration supérieure ou égale à 5mm(46). Cette mesure étant parfois difficile à apprécier, un implant infiltrant la musculature sera considéré comme une lésion profonde. Selon la haute autorité de santé (HAS) l'endométriose profonde infiltre l'espace rétro péritonéal ou les viscères.

Ex : Cloison recto vaginale +++, ligaments utéro sacrés, rectum et vagin

1.3 L'endométriome ou kyste ovarien

De manière unilatérale ou bilatérale, le tissu endométriale infiltre l'ovaire formant un « kyste » contenant un liquide de consistance épaisse dit « chocolat » issu des dégradations cycliques de l'endomètre ectopique au sein de cette structure.

La formation de tissu cicatriciel avoisinant le kyste est responsable, dans certains cas, d'adhérences aux structures annexes et organes affectant la fonctionnalité de ces derniers comme celle de l'ovaire.

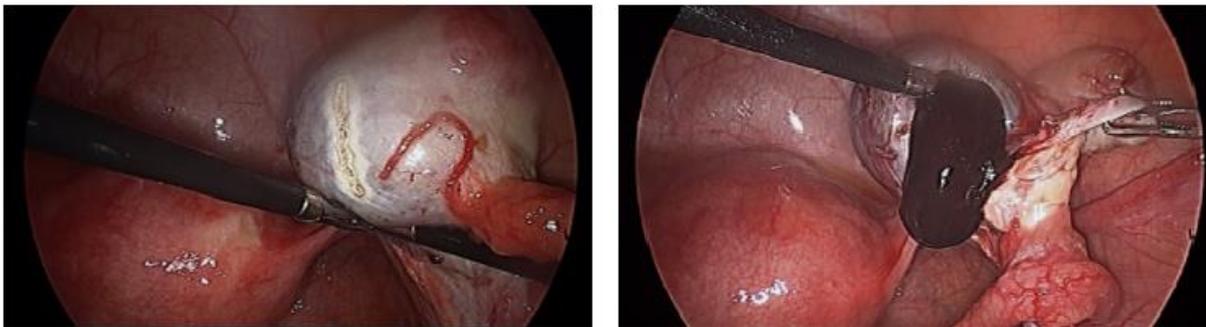


Figure 17 : Extraction et ouverture d'un endométriome(47)

1.4 L'adénomyose externe

L'adénomyose externe est une infiltration du muscle utérin (myomètre) par l'endomètre.

2) L'endométriose extra pelvienne

L'endométriose extra-pelvienne comprend toutes les lésions aux localisations éloignées et rares: diaphragme, système nerveux central, thorax, reins, zones cicatricielle ombilicale...(48)

3) Aspect macroscopique des lésions

Les lésions d'endométriose peuvent être classées indépendamment de leur localisation, en fonction de leurs caractéristiques macroscopiques. Ainsi nous distinguons :

- Les lésions rouges hyper vascularisées supposées récentes et actives (le plus souvent superficielles)
- Les lésions noires entourées de tissu fibreux
- Les lésions blanches cicatricielles supposées tardives

4) La classification r-AFS (revised American Fertility Society score) ou ASRM (American Society for Reproductive Medicine score)

Le système de classification le plus utilisé de nos jours est celui révisé en 1996 par l'American Fertility Society (r-AFS)(49).

Basé sur l'observation peropératoire des implants endométriosiques comme la taille des lésions, l'étendue ou le degré d'adhérence, il permet de définir le stade de la maladie allant de I à IV en fonction du degré de sévérité des atteintes observées.

La classification r-AFS est utilisée afin de définir la sévérité de l'atteinte observée et d'orienter la prise en charge des patientes notamment en cas d'infertilité. Elle ne permet cependant pas d'établir un pronostic de fertilité.



American Society for Reproductive Medicine
Revised Classification of Endometriosis

Patient's name _____ Date _____

Stage I (minimal) — 1–5
Stage II (mild) — 6–15
Stage III (moderate) — 16–40
Stage IV (severe) — >40

Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
Recommended treatment _____

Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	Endometriosis	<1 cm	1–3 cm	>3 cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
Posterior cul-de-sac obliteration		Partial	Complete	
		4	40	
Ovary	Adhesions	<1/3 Enclosure	1/3–2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

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

Figure 18 Score de l'American Fertility Society révisé(50)

Limites:

La classification r-AFS ne permet pas de prédire un pronostic mais plutôt d'apprécier l'étendue de la maladie. Dans cette classification, certains critères ne sont pas étudiés tels que l'aspect inflammatoire des implants, les adénomyoses ou encore l'extension des lésions en région sous péritonéales.

Il existe également une variabilité liée au chirurgien qui pratique l'examen, à la période du cycle durant laquelle l'examen est réalisé ou encore à la technique utilisée.

VIII) Symptomatologie

L'endométriose est une pathologie hétérogène. Il existe une grande variabilité des symptômes ressentis par les patientes atteintes, une variabilité expliquée par les localisations variées des lésions.

Il n'a cependant pas été établi de lien entre la sévérité des atteintes au niveau histologique et fonctionnel (stade de la pathologie) et la symptomatologie ressentie (CNGOF-HAS 2017). Une endométriose sévère peut être asymptomatique alors qu'une endométriose minime peut être très contraignante.

Cette absence de lien associé à la variabilité des symptômes entraîne un retard diagnostic important.

1) Les Douleurs pelviennes et dysménorrhées

Les douleurs pelviennes constituent la principale symptomatologie rencontrée chez les patientes. Elles ne sont spécifiques d'aucune localisation donnée ni d'aucun type d'endométriose en particulier.

« La douleur est définie comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion »

(International Association for the Study of Pain)

La douleur est qualifiée de chronique lorsqu'elle persiste au-delà d'une durée de 3 mois.

Chez la majorité des patientes, les douleurs sont de type cyclique, rythmées par le cycle menstruel et ne répondent pas aux antalgiques classiques de type I tels que paracétamol. A des degrés plus ou moins intenses, la douleur peut survenir à tout moment du cycle avant, pendant ou après les menstruations (dysménorrhée) ou pendant les relations sexuelles (dyspareunies profondes).

Selon l'Inserm près de 40% des femmes qui ressentent des douleurs pelviennes chroniques sont atteintes d'endométriose.

Des études ont été menées sur les causes et mécanismes liés aux douleurs décrites :

- Une augmentation de la synthèse de médiateurs pro inflammatoire (prostaglandines, Il1 et Il6, facteurs de croissance) ainsi que le recrutement de cellules immunitaires locales (macrophages, leucocytes...) avec activation de nocicepteurs(51)
- Un état inflammatoire chronique récurrent menant au phénomène de chronicisation et à un remaniement du réseau neurologie sollicité : « Sensibilisation cérébrale »

Ce phénomène est responsable d'une altération de la nociception par hypersensibilisation avec une diminution du seuil de perception de la douleur. Cela se traduit par une hyperalgésie, des allodynies (réaction à un stimulus non douloureux) et parfois à des douleurs référées, perçue à distance de la zone lésée. Une persistance de la douleur chronique a même été recensée chez des patientes ayant subi un retrait des implants par voie chirurgical.

- Le syndrome myofascial pelvien qui est un dysfonctionnement mécanique responsable de l'apparition de zones de contractures musculaires
- Les adhérences créées par des fibroses réactionnelles et des cicatrisations vont venir stimuler les nerfs environnant (phénomène de rétractation tissulaire)

2) Infertilité

« L'infertilité est «une maladie du système reproducteur définie par l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés».

(Organisation Mondiale de la Santé)

L'infertilité représente la deuxième symptomatologie la plus observée chez les patientes. Selon l'Inserm, 40% des femmes qui souffrent d'endométriose rencontrent des problèmes de fertilité. Chez une patiente asymptomatique, la découverte fortuite de l'endométriose suite à une consultation pour difficulté à concevoir est un cas récurrent.

La causalité de l'endométriose dans les troubles de la fertilité n'a pas encore été établie cependant, la recherche avance quelques pistes explicatives(52).

2.1 Insuffisance ovarienne

Selon cette hypothèse, la formation d'un endométriome « kyste chocolat ovarien » de par sa localisation, nuit au processus de folliculogénèse, à l'ovulation et vient endommager la réserve ovarienne disponible notamment en cas de chirurgie avec exérèse du kyste qui peut être responsable d'une diminution de la réserve folliculaire.

Selon les études, les ovocytes des femmes atteintes donnent des résultats de fécondation in vitro plus faibles que chez les donneuses saines.

2.2 Inflammation pelvienne

La hausse des facteurs pro-inflammatoire et le recrutement de cellules de l'immunité modifient l'environnement pelvien venant perturber le phénomène de fécondation.

Les spermatozoïdes seraient le siège d'anomalies moléculaires dues à cet environnement inflammatoire. Cela conduit à une altération de leurs fonctions (adhérence, motilité) et donc à leur capacité à venir féconder l'ovule. De plus, le milieu inflammatoire est hostile à la survie et au développement embryonnaire.

2.3 Troubles de la nidation

L'endomètre eutopique des femmes qui développent une endométriose offre une capacité d'implantation plus faible de l'ovule fécondé. L'environnement inflammatoire, les capacités d'adhérence de l'endomètre, son épaisseur ou encore l'adénomyose utérine sont incriminées.

2.4 Modification de l'anatomie pelvienne

La formation des implants d'endométriose et leur évolution histologique à caractère cicatriciel provoque des distorsions anatomiques et des adhérences annexielles. Ces adhérences, lorsqu'elles se trouvent dans la région ovarienne ou à proximité des trompes de Fallope, entrave la libération voir le trajet tubaire de l'ovule jusqu'à l'utérus. Les contraintes mécaniques que provoquent ces distorsions pourraient expliquer une baisse du taux de fécondité.

Les résultats des études menées sur le thème de l'infertilité chez les patientes endométriosiques sont discordants et ne permettent pas d'établir des liens de cause à effet à ce jour.

L'indice de fertilité de l'endométriose (EFI) proposé en 2010 par Adamson est une technique validée, utilisée pour prédire le taux de fécondité post chirurgical sans avoir recours à la fécondation in vitro. L'EFI score aurait un pouvoir plus prédictif que la classification r-AFS en ce qui concerne le taux de fécondité(53).

Il prend en compte plusieurs critères classifiés en deux catégories(54):

- les facteurs « historiques » avec l'âge, le nombre d'années d'infertilité constaté et les antécédents de grossesse
- les facteurs chirurgicaux incluant le score r-AFS subdivisé en AFS totale (comprenant les lésions d'endométriose, les lésions d'adhérences et l'oblitération des culs-de-sac de Douglas et vésico-utérin) et en AFS-E qui étudie spécifiquement les lésions des ovaires et des trompes

Le score de moindre fonction « Least fonction score » (LF) défini en fin de chirurgie, évalue les résultats anatomiques et fonctionnels de l'intervention sur l'appareil reproducteur (ex : mobilité et adhérence des ovaires et des trompes)

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age			LF Score				
	If age is ≤ 35 years	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile			AFS Endometriosis Score				
	If years infertile is ≤ 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1		
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0		
Prior Pregnancy			AFS Total Score				
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 60px; height: 20px; border: 2px solid black;" type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

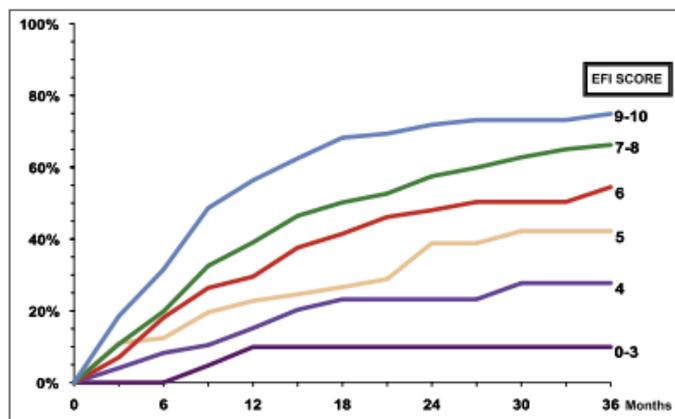


Figure 19 Indice de fertilité de l'endométriose(55)

Cet outil permet d'établir un pronostic fiable et de proposer une aide médicale à la procréation adaptée à chaque patiente qui présente un mauvais pronostic.

Limites :

Comme la classification r-AFS, les atteintes en région sous péritonéale et l'adénomyose ne sont pas étudiées. De plus le score EFI ne se concentre que sur l'atteinte tubo-ovarienne comme cause d'infertilité laissant de côté les autres pistes.

3) Dyschésies

Les dyschésies sont les douleurs rencontrées lors de la défécation. Celles-ci sont en rapport avec la localisation anatomique de l'implant d'endométriose en zone rectale ou vaginale. Ces douleurs sont d'autant plus importantes lors des menstruations (endomètre inflammatoire) et peuvent être corrélées à la taille de la lésion. La constipation peut également accroître la douleur ressentie.

4) Dysuries

Les dysuries chez les patientes prennent la forme de brûlures mictionnelles. Un phénomène de pollakiurie ou de crampes au niveau du petit bassin peut être présent. Les symptômes sont également amplifiés en période de menstrues. Une infection urinaire est souvent confondue avec une endométriose chez les patientes présentant un implant en zone peri-vésicale cependant les ECBU réalisés reviennent négatifs.

5) Troubles du transit

L'endométriose digestive avec atteinte intestinale est accompagnée de troubles du transit tels que des ballonnements, des diarrhées ou de la constipation. Ces symptômes peuvent aussi survenir en l'absence d'endométriose digestive suite à l'inflammation provoquée par les lésions péritonéales à proximité. Les symptômes sont parfois confondus voir associés avec ceux rencontrés dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

6) Altération de la qualité de vie

Le schéma répétitif, la variabilité des symptômes ainsi que les douleurs chroniques et invalidantes éprouvées ont un réel impact sur l'état de santé général des patientes tant sur le plan physique que mental.

La qualité de vie s'en trouve altérée :

- Fatigue chronique
- Insomnies liées aux douleurs nocturnes
- Effets secondaires des traitements
- Absentéisme professionnel à répétition
- Isolement social
- Dépression

IX) Diagnostic de l'endométriose

L'endométriose est une pathologie sous diagnostiquée. Il s'écoule en moyenne 7 ans entre l'apparition des premiers symptômes et le moment où le diagnostic est posé(56).

Ce retard pourrait être octroyé :

- soit à l'absence de symptômes chez les patientes qui pour certaines découvrent cette pathologie de manière fortuite devant des difficultés à concevoir
- soit à la variabilité des symptômes qui sont confondus avec ceux rencontrés dans d'autres pathologies (urinaires, digestives, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)
- soit à une banalisation des douleurs menstruelles classiquement attribuées à des déséquilibres du cycle hormonal chez ces femmes

Malgré le fait que le caractère évolutif et progressif de la maladie n'a pas été retenu, le diagnostic peut offrir une prise en charge précoce de la douleur et de l'infertilité, principaux symptômes décrit par les patientes et de ce fait une amélioration de leur qualité de vie.

Cependant selon certains avis, un diagnostic précoce permettrait de freiner la progression de la maladie (processus de fibrose et de cicatrisation) et éviter la survenue de complications, troubles de la fertilité ou le recours à la chirurgie.

Afin de palier à ce retard et afin d'endiguer le manque de coordination au sein des structures concernées, la démarche diagnostic pour la prise en charge de l'endométriose a été précisée et révisée en 2017 par la Haute Autorité de Santé en accord avec le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) avec pour objectif l'amélioration du parcours de soin des malades.

L'endométriose peut être retrouvée chez des patientes asymptomatiques. De ce fait le dépistage systématique de l'endométriose dans la population général n'est pas recommandé(57).

1) Etape 1 : l'anamnèse

Les professionnels de santé doivent être sensibilisés afin d'être en mesure de suspecter systématiquement l'endométriose pour les patientes chez lesquels les symptômes sont évocateurs de la pathologie.

Les douleurs pelviennes chroniques sont le principal motif de consultation.

L'interrogatoire mené par le praticien se focalise sur :

- les symptômes : nature, localisation anatomique, fréquence, aspect récurrent et chronique, intensité
- l'automédication associée
- l'altération de la qualité de vie : sommeil, anxiété, fatigue, absentéisme
- la présence de cas similaires dans l'entourage
- les antécédents de chirurgie
- les traitements médicamenteux en cours

Selon la HAS, le diagnostic initial doit reposer sur des symptômes évocateurs de la maladie qui doivent alerter le praticien : dysménorrhées intenses, dyspareunies profondes cataméniales, dyschésies cataméniales, dysuries cataméniales ou troubles fonctionnels urinaires et infertilité.

Les dysménorrhées doivent être spécifiquement étudiées en passant par l'évaluation de l'intensité des douleurs ressenties. Doit être également recherché le caractère réfractaire ou non aux antalgiques de palier 1.

L'échelle visuelle analogique (EVA) permet de apprécier l'intensité de la douleur ressentie chez les patientes. L'EVA part de zéro qui correspond à l'absence de douleur pour arriver jusqu'à 10 considéré comme la douleur maximale imaginable. Une règle munie d'un curseur est remise au patient afin qu'il puisse situer l'intensité de la douleur éprouvée [figure 20].

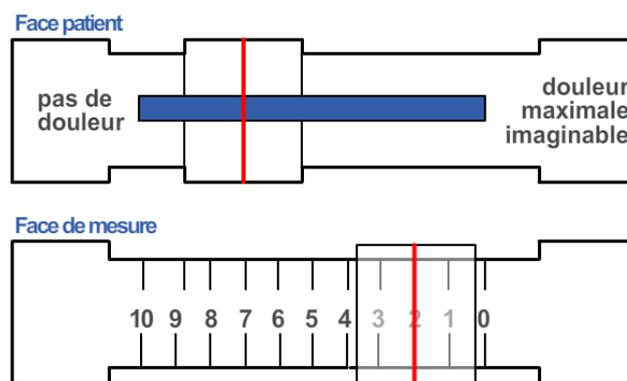


Figure 20 Echelle visuelle analogique(58)

Selon la Haute autorité de santé, une dysménorrhée évaluée à 7 ou plus sur l'échelle de la douleur doit faire suspecter une endométriose.

Il n'existe pas à ce jour de questionnaire standard proposé comme support d'aide au diagnostic de l'endométriose cependant certaines structures en propose déjà aux patientes afin d'optimiser le déroulement de leur rendez-vous médical. En France un projet de développement d'un questionnaire d'aide au diagnostic est un cours d'évaluation par le Pr Arnaud Fauconnier, chef du service gynécologie obstétrique du Centre hospitalier de Poissy(59). L'équipe du professeur Charles Chapron, chef du service de gynécologie chirurgicale de l'hôpital Cochin (AP-HP), travaille sur un projet similaire.

La qualité de vie peut être appréciée par un questionnaire : Endométriosis Health Profile 30 (EHP-30).

Le questionnaire EHP-30 évalue de manière qualitative et globale les effets de la douleur sur les actes de la vie quotidienne. Il comprend 30 questions classées en items. Chaque item se focalise de façon non exhaustive sur les activités courantes personnelles et professionnelles, le ressenti émotionnel ou encore les relations sociales.

Items	Rotated component matrix				Items	Rotated component matrix				
	1	2	3	4		1	2	3	4	5
Pain					Work					
P1: Social events	0.756				W1: Time off work	0.885				
P2: Unable to do jobs	0.804				W2: Unable to do duties at work	0.892				
P3: Difficulty standing	0.797				W3: Embarrassed at work	0.534				
P4: Difficulty sitting	0.748				W4: Guilty taking time off work	0.756				
P5: Difficulty walking	0.810				W5: Worried not able to do job	0.806				
P6: Difficulty exercising	0.791				Children					
P7: Loss of appetite	0.691				C1: Difficult to look after children	0.830				
P8: Unable to sleep	0.738				C2: Unable to play with children	0.796				
P9: Unable to lie down	0.784				Intercourse					
P10: Unable to do what want	0.787				Int1: Pain on intercourse		0.927			
P11: Unable to cope with pain	0.723				Int2: Worried about intercourse		0.948			
Control and powerlessness					Int3: Avoided intercourse		0.913			
C&P1: Generally unwell	0.638				Int4: Guilty about not wanting intercourse		0.727			
C&P2: Symptoms no better	0.629				Int5: Frustrated cannot enjoy intercourse		0.935			
C&P3: Not able to control symptoms	0.628				Infertility					
C&P4: Unable to forget symptoms	0.507				Infer1: Worried about not having children			0.815		
C&P5: Symptoms ruling life	0.583				Infer2: Inadequate about not having children			0.904		
C&P6: Symptoms taking away life	0.535				Infer3: Depressed about not having children			0.913		
Social support					Infer4: Not conceiving putting strain on relationship			0.882		
Soc1: Unable to tell people feelings		0.690			Doctors					
Soc2: People don't understand		0.752			Dr1: Dr not doing anything for you				0.752	
Soc3: Others think you are moaning		0.691			Dr2: Dr thinks its in your mind				0.884	
Soc4: Felt alone		0.712			Dr3: Dr lacks knowledge				0.818	
Emotion					Dr4: Feel like wasting Dr's time				0.902	
E1: Felt depressed			0.682		Treatment					
E2: Felt weepy			0.706		T1: Treatment not working	0.664				0.404
E3: Felt miserable			0.704		T2: Difficulty coping with side effects					0.718
E4: Had mood swings			0.800		T3: Annoyed at amount of treatment					0.772
E5: Bad/short tempered			0.746							
E6: Violent or aggressive			0.639							
Self-image										
Self1: Unable to wear clothes of choice				0.795						
Self2: Appearance has been affected				0.770						
Self3: Lacked confidence				0.616						

Figure 21 Endometriosis Health Profile 30 (EHP-30)(60)

Les résultats collectés sont évalués et traités statistiquement afin d'obtenir des données numériques utilisables allant de 0 qui correspond au meilleur état de santé à 100 représentant le pire état de santé. L'EHP-30 peut aussi être utilisé pour évaluer l'évolution de la qualité avant et après acte chirurgical ou traitement(61).

D'autres questionnaires d'appréciation de la qualité de vie existent et peuvent être utilisés tels que l'Endometriosis Health Profile 5 qui est une version raccourcie de l'EHP-30 ou le SF36 (Short Form 36) version raccourcie du Medical Outcome Study (MOS).

L'interrogatoire s'accompagne, en cas de suspicion, d'un examen gynécologique si la consultation est faite par un spécialiste ou à défaut d'un examen clinique si la consultation est menée par un généraliste.

Le médecin se doit alors d'orienter la patiente, en fonction des données collectées, afin d'effectuer un examen gynécologique adapté.

2) Etape 2 : l'examen clinique gynécologique

Il est important de faire superviser cette série d'examens par un médecin référent, expert de la prise en charge de l'endométriose pour que la maladie soit repérée et que le diagnostic n'échappe pas aux professionnels de santé.

L'examen gynécologique comprend :

- un processus de palpation abdominale avec localisation à l'aide de la patiente de la zone douloureuse, palpation des seins
- un examen du périnée au repos et à la mise en tension (effort de poussée) avec recherche d'une atteinte des ligaments utéro sacrés
- un examen pelvien sous spéculum à la recherche de nodules de couleur bleue au niveau du cul-de-sac de Douglas évoquant une endométriose, inspection du vagin et frottis cervico-utérin
- un toucher vaginal qui consiste en l'introduction d'un ou deux doigts dans la cavité vaginale couplée à une palpation de l'abdomen

Le toucher vaginal permet d'explorer la cavité pelvienne à la recherche de foyers d'endométriose (masse ou nodule) ainsi que d'apprécier l'aspect et la sensibilité des annexes (ex : ovaires et cul de sac vaginal postérieur) ou encore la position de l'utérus qui, si elle est retroversée, peut faire évoquer une endométriose

- un toucher rectal peut apporter des précisions en cas de dyspareunies profondes ou dyschésies

3) Etape 3 : échographie pelvienne abdominale

L'échographie pelvienne fait partie, avec l'examen clinique gynécologique, des examens de première intention en cas de suspicion d'endométriose.

L'échographie est une technique d'imagerie médicale non invasive qui permet grâce à l'utilisation d'ultrasons de produire des images des tissus mous et des organes internes. Dans le cadre de l'endométriose, l'échographie rend possible la visualisation directe des lésions et de leur morphologie (taille et localisation). Cependant l'analyse des lésions profondes par échographie est plus difficile ce qui justifie dans ce cas le recours aux

examens complémentaires. Une échographie normale n'élimine pas le diagnostic d'endométriose.

Si les examens de première intention permettent de localiser des lésions d'endométriose superficielles, la mise en place d'un traitement sera proposée à la patiente afin de pallier aux symptômes ressentis.

Dans le cas contraire, si ces examens ne sont pas concluants, si des localisations profondes ou ovariennes sont suspectées ou si la patiente présente des troubles de la fertilité, des examens de 2^{ème} intention seront programmés.

4) Etape 4 : Examens de 2^{ème} intention

L'examen clinique gynécologique et pelvien peut être réalisé de manière plus approfondi et complète (comme décrite ci-dessus) à la recherche d'une endométriose profonde s'il ne l'a pas été lors de la première consultation.

4.1 Imagerie par résonance magnétique pelvienne

L'IRM est une technique d'imagerie diagnostique non invasive, basée sur le principe de résonance magnétique nucléaire qui permet d'obtenir des images en deux ou trois dimensions des structures anatomiques du corps et des tissus mous.

L'utilisation de produit de contraste (gadolinium) injecté à la patiente avant examen est parfois nécessaire pour obtenir une intensité du signal et une qualité d'image supérieur mais elle n'est pas systématique. De même, l'exploration de lésions digestives nécessite dans certains cas une préparation préalable en vue d'augmenter la sensibilité de l'examen. Un lavement laxatif sera réalisé 1h avant suivi d'un remplissage par gel d'échographie du rectum (opacification)(62).

L'IRM va venir apporter des précisions sur les images obtenues ou révéler des lésions non visibles par échographie. Elle est plus adaptée pour les lésions profondes et pour la détection de l'adénomyose.

4.2 Echographie endovaginale

En complément de l'échographie pelvienne classique, l'EEV (échographie endovaginale) est une technique facile de réalisation qui vient utiliser une sonde d'échographie directement insérée dans le vagin. Elle est utilisée pour apporter des précisions et pour explorer de façon plus approfondie le col de l'utérus ou encore les kystes ovariens. C'est l'examen de référence en cas d'endométriome.

5) Etape 5 : examens complémentaires de 3^{ème} intention

Des situations spécifiques peuvent nécessiter des examens plus spécialisés.

5.1 L'atteinte digestive

La réalisation d'une IRM et/ou d'une échographie endovaginale peut être insuffisante pour préciser les caractéristiques de l'atteinte : dimension, caractère focal ou profondeur d'infiltration.

L'écho-endoscopie rectale (EER) est l'examen de référence pour confirmer une infiltration de la muqueuse de rectum ou des structures annexes. Elle doit être proposée en cas de suspicion d'atteinte recto-sigmoïdienne.

L'examen est précédé d'une préparation par lavement et consiste en l'introduction d'une sonde souple appelée écho-endoscope en zone rectale. L'écho-endoscope combine la fonction d'échographie et celle d'endoscopie qui permettra l'obtention d'images caméra afin de visualiser les structures internes. L'écho-endoscope peut aussi être utilisé pour réaliser des prélèvements tissulaires destinés à une analyse ultérieure. L'examen se fait sous anesthésie régionale ou générale en fonction des cas.



Figure 22 Image échocendoscopique axiale. Atteinte sigmoïdienne « nodule suspendu », vues endoscopique (→) et échographique (>) (63)

Le colo-scanner (ou coloscopie virtuelle) est un examen radiologique d'imagerie non invasif du colon préconisé en cas de suspicion d'atteinte digestive en amont de la région recto-sigmoïdienne. L'utilisation de rayons X produit des images en coupes ou en trois dimensions des structures analysées.

Le colo-scanner ne nécessite pas d'anesthésie et l'injection de produit de contraste n'est pas systématique. Il est précédé d'une préparation du colon par lavement ou par prise de laxatifs. Au cours de l'examen, de l'eau ou du gaz (pompe à CO₂) sont injectés dans le colon à l'aide d'une canule afin de faciliter le déroulement de l'examen.

5.2 L'atteinte de l'arbre urinaire

Les atteintes de l'arbre urinaire restent une localisation rare touchant majoritairement la vessie puis l'uretère et l'urètre(64).

En cas de suspicion d'endométriose de l'appareil urinaire, l'échographie et/ou l'IRM sont les examens de référence à effectuer pour confirmer le diagnostic. La recherche d'une dilatation urétéropyélocalicielle (DUPC) doit être systématique en cas de suspicion d'endométriose de l'appareil urinaire ou de lésion à proximité. Une DUPC correspondrait à la présence d'un obstacle, une lésion au niveau urétérale, qui peut engager le pronostic fonctionnel du rein. Ce type de lésion est potentiellement grave de par son évolution et son caractère asymptomatique.

5.3 Cas de la laparoscopie

La chirurgie laparoscopique ou coelioscopie est une technique chirurgicale d'endoscopie mini-invasive qui permet d'observer l'intérieur de la cavité abdominale à l'aide d'un laparoscope à vidéo camera(65).

La coelioscopie permet d'affirmer la présence de tissu endométrial ectopique par visualisation directe des lésions et vient confirmer le diagnostic.

Cette méthode nécessite plusieurs petites incisions de la paroi abdominale près de la région ombilicale afin d'introduire les instruments chirurgicaux nécessaires à l'intervention : laparoscope, lumière, laser. La taille des incisions permet de ne pas surexposer la cavité abdominale comme c'est le cas pour la laparotomie qui implique une incision large ainsi qu'une durée d'intervention plus longue et donc une majoration des contraintes post opératoires (douleur, infection, troubles digestifs, lésions des vaisseaux sanguins).

Afin de faciliter l'examen du gaz est insufflé en créant de l'espace entre la paroi abdominale et les organes sous-jacents. La distension de la cavité abdominale offre une vision optimale des structures abdomino-pelviennes. Le CO₂ reste le gaz ayant les meilleures propriétés et le plus utilisé dans cette pratique.

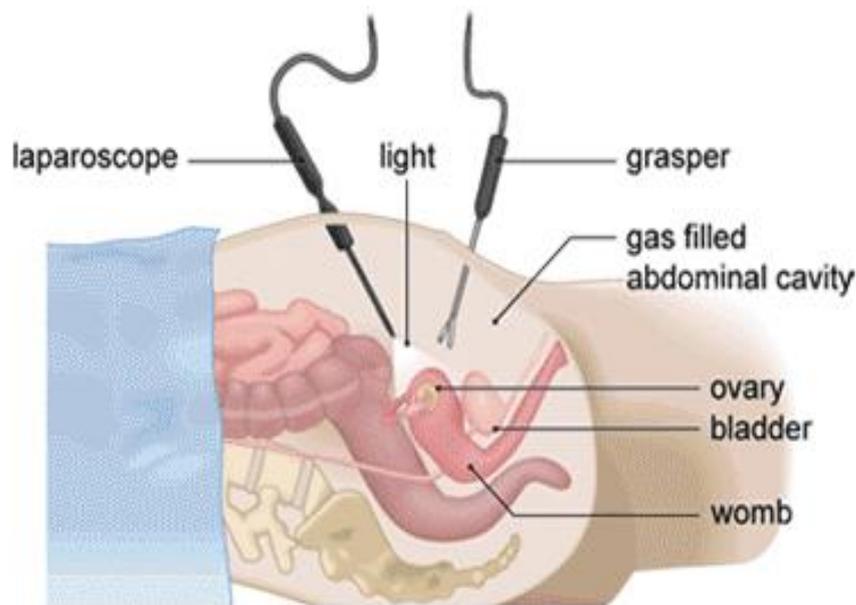


Figure 23 Chirurgie laparoscopique en gynécologie(66)

Cette pratique est principalement utilisée en gynécologie : traitement de grossesses extra-utérines, ligature des trompes pour stérilisation ou hystérectomie. Elle a son utilisation en chirurgie digestive ou encore en urologie. Dans le cadre de l'endométriose, la coéloscopie peut avoir un but diagnostique par visualisation des implants, des nodules ou des adhérences et permet d'apprécier l'extension des lésions.

Des prélèvements tissulaires peuvent être effectués pour analyse anatomopathologique en vue de confirmer définitivement le diagnostic. Elle a aussi un but thérapeutique lorsqu'elle est utilisée pour l'ablation des implants d'endométriose.

Cet examen se fait sous anesthésie générale et à jeun. Il n'est pas recommandé de manière systématique pour le diagnostic de l'endométriose. Le recours à la coéloscopie n'est à envisager que dans certains cas comme lorsqu'il persiste des discordances ou des incertitudes entre les examens réalisés jusque-là et les observations cliniques ou lorsque que les précédents examens ne se sont pas avérés concluants.

L'usage principal de la coéloscopie dans la prise en charge de l'endométriose réside dans la résection des implants lorsque la prise en charge médicamenteuse est jugée insuffisante ou non adaptée au regard de la symptomatologie perçue par la patiente ou de son projet de grossesse. Elle ne doit pas être programmée uniquement dans un but diagnostique.

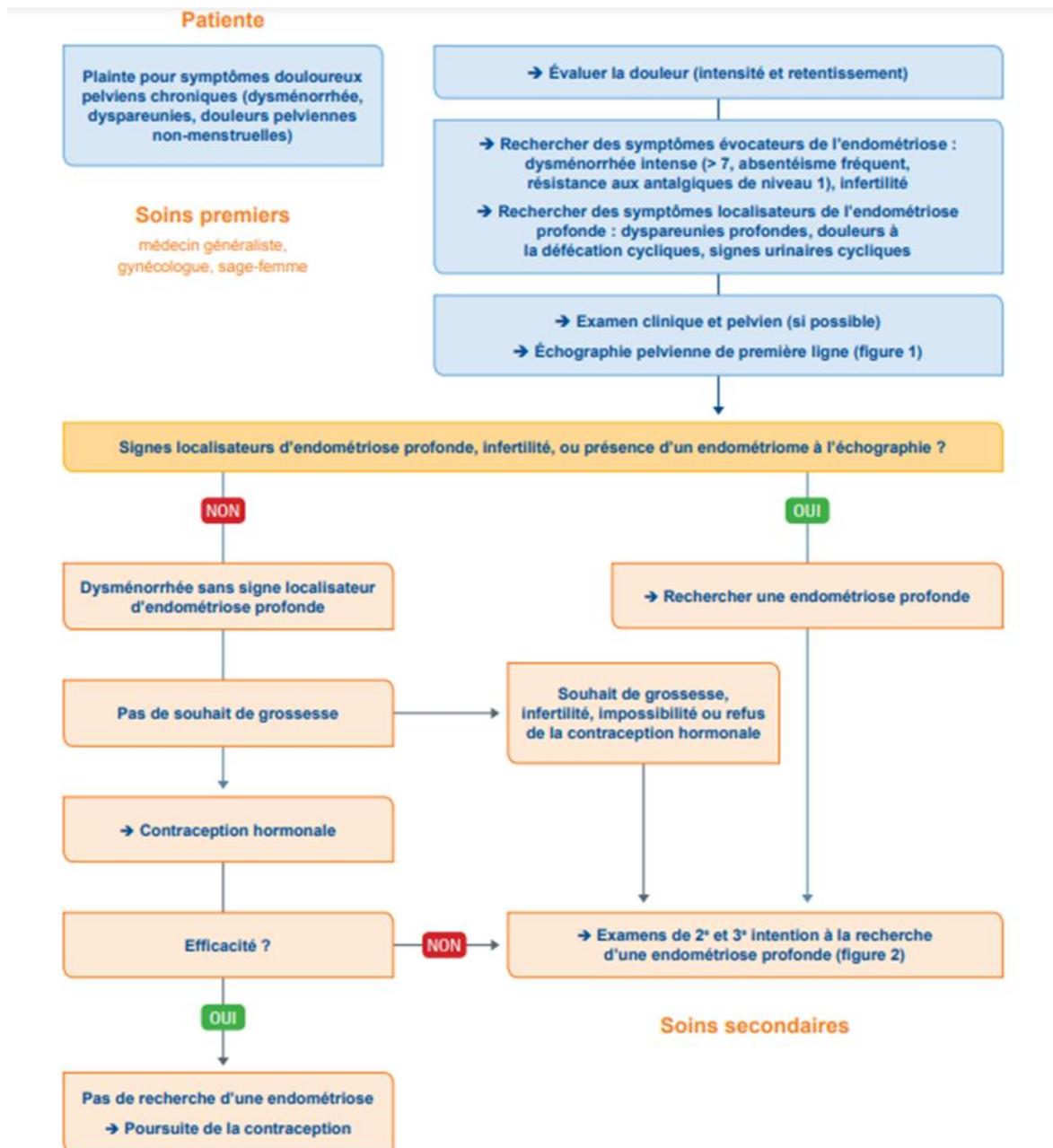


Figure 24 Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques (57)

De plus en plus de centre « expert » se développent afin de proposer une prise en charge spécialisée de l'endométriose. Ces centres donnent accès à une équipe médicale multidisciplinaire et à un parcours de soins optimal.

Ex : Centre de consultations endométriose, 345 avenue du Prado, 13008 Marseille

6) Bilan de l'infertilité féminine

Chez les patientes qui présentent des troubles de la fertilité, un bilan d'extension est proposé. L'exploration des troubles de la fertilité comporte une série d'examens à part entière réalisée par un spécialiste ou dans un centre de prise en charge de l'infertilité.

Le bilan de fertilité dans le cas d'une endométriose concernera principalement la femme. Il sera complété par des examens effectués auprès du conjoint afin d'être concluant : interrogatoire détaillé, examen clinique et gynécologique, dosages hormonaux et analyse de la qualité du sperme par le spermogramme et le spermocytogramme.

6.1 Anamnèse et examen clinique

Un interrogatoire détaillé sera mené par le clinicien abordant divers sujets :

- âge, antécédents de grossesse ou d'avortement
- durée de l'infertilité, fréquence des rapports
- contraception antérieure et durée
- régularité du cycle menstruel, aménorrhées ou troubles du cycle
- antécédents de pathologies gynécologiques, infections sexuellement transmissibles
- antécédents de chirurgie, curetage
- affection actuelle, ici l'endométriose
- hygiène de vie, stress, alimentation, activité physique, alcool, tabac, usage de drogues

La réalisation d'un examen clinique classique (poids, taille, pression artérielle) et gynécologique suivra l'interrogatoire.

6.2 Dosages hormonaux

Les dosages des hormones par prise de sang sont réalisés généralement en début de cycle entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour et concernent principalement la LH, la FSH, l'œstradiol ainsi que l'hormone antimüllérienne (AMH).

Les dosages de LH, FSH et de l'œstradiol rendent compte de l'activité de l'hypophyse et de la capacité des ovaires à répondre à cette stimulation. L'AMH est une glycoprotéine produite par les cellules de la granulosa des follicules en croissance et utilisée récemment dans l'exploration des troubles de la fertilité. Son étude associée à l'échographie endovaginale est un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne.

Les taux de progestérone peuvent être quantifiés afin d'évaluer la fonctionnalité du corps jaune qui est essentielle au maintien de la grossesse.

6.3 Imagerie

Une échographie pelvienne (ou endovaginale) permettra une exploration approfondie de l'appareil génital : morphologie, taille, aspect, exploration des ovaires et des annexes, trompes de Fallope. Cet examen, réalisé en début de cycle (2^{ème} ou 3^{ème} jour), permet un comptage du nombre de follicules antraux disponibles.

L'hystérosalpingographie est l'examen de référence dans le bilan de l'infertilité féminine.

C'est un examen d'imagerie radiologique de l'utérus et des trompes effectué à la recherche de malformation. Il évalue l'intégrité ainsi que la perméabilité de l'appareil génital. Cela est rendu possible par l'utilisation d'un produit de contraste à l'iode radio opaque injecté au niveau de l'utérus et des trompes qui apparaîtra plus clair sur les clichés.

L'injection se fait à l'aide d'une petite canule à travers le col de l'utérus. Des clichés radiologiques sont effectués pour analyser la diffusion du produit à travers l'utérus puis le passage au niveau des trompes pour enfin atteindre les ovaires. En cas de malformation, d'adhérences ou d'obstruction, la diffusion sera altérée.

Contre-indications : allergie à l'iode, grossesse en cours, infection génitale évolutive

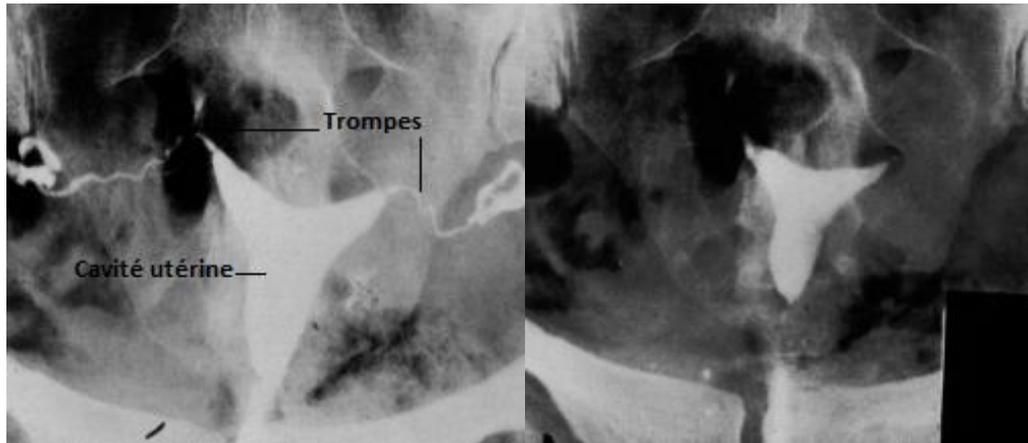


Figure 25 Hystérosalpingographie normale (à gauche) et obstruction tubaire proximale bilatérale (à droite) (67)

L'hystérocopie est une technique endoscopique non invasive de visualisation par équipement caméra de la cavité interne des structures génitale féminines. Cet examen facile ne nécessite pas d'anesthésie et sera effectué lors de la phase folliculaire du cycle en l'absence de menstruations. Il viendra compléter hystérosalpingographie si nécessaire.

Si ces examens reviennent normaux alors une coéloscopie peut être envisagée.

6.4 Test de Huhner

Le test de Huhner est une étude fonctionnelle qui a pour objectif de déterminer la capacité des spermatozoïdes à interagir avec la barrière cervicale par l'analyse de cette glaire obtenue par prélèvement après rapport sexuelle récent (2 à 3h). Ce test est à effectuer en période pré-ovulatoire et après avoir observé une phase d'abstinence de 3 à 5 jours.

Il se déroule en laboratoire d'analyse et peut être proposé en cas de résultat non concluant des tests précédents.

6.5 Courbe ménothermique

La courbe ménothermique est obtenue par mesure de la température corporelle chez la femme pendant plusieurs cycles. Cet étude se base sur la modification physiologie de température constatée aux alentours de la période d'ovulation (+ 0.5°C) et permet ainsi de confirmer si ovulation ou pas il y a eu.

Tout comme le test de Huhner, la courbe ménothermique peut apporter des informations complémentaires sur l'origine de l'infertilité.

7) La biologie

A l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueur sanguin, utérin ou urinaire permettant à lui seule de savoir si une femme est atteinte ou non d'endométriose. La recherche se concentre sur le développement de nouvelles méthodes moins invasives, moins contraignantes et qui aideraient à pallier au retard diagnostique des patientes.

Une des pistes développées est l'analyse du sang menstruel chez les patientes atteintes. Le phénomène de menstruations rétrogrades est rencontré chez des femmes qui ne développent pas d'endométriose, il y aurait donc des différences génétiques ou biologiques au sein des cellules menstruelles des patientes malades.

Une étude réalisée aux Etats-Unis en 2018 s'est intéressée à l'insulin-like growth factor binding protein 1(68). L'IGFBP-1 est une protéine produite au niveau du stroma endométrial impliquée dans le phénomène de décidualisation. La décidualisation est un processus par lequel les cellules stromales de l'endomètre deviennent des cellules dites « déciduales » propices à l'interaction, l'implantation, au développement embryonnaire et au maintien de la grossesse. Cette étude a souligné des différences de production de l'IGFBP-1 par les fibroblastes stromales isolées à partir de sang menstruel. La production d'IGFBP-1 s'est révélée plus élevée dans le sang menstruel des sujets sains par rapport à celui des patientes atteintes d'endométriose.

Les populations cellulaires stromales des patientes atteintes ont révélé une autre différence : la proportion de cellules utérines natural killer (uNK) s'est avérée moins importante par rapport au sang menstruel normal. Les cellules uNK sont des cellules immunitaires représentant 70% des leucocytes de l'endomètre. Elles ont un rôle important dans le remaniement de l'endomètre au cours de l'implantation du jeune embryon.

La différence observée pourrait notamment expliquer la proportion d'infertilité chez les femmes souffrant d'endométriose(69). Cette différence concernant les uNK a aussi été soulevée dans une étude polonaise qui soutient la perspective d'une future cible thérapeutique.

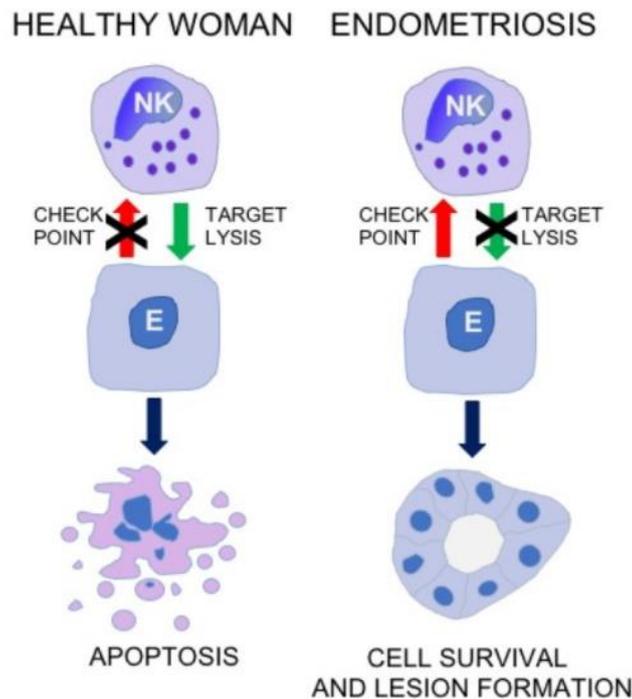


Figure 26 Le concept du rôle des points de contrôle immunitaires des cellules NK dans l'immunopathogénèse de l'endométriose(70) E : cellule de lésion d'endométriose, NK : cellule immunitaire Natural Killer

L'utilisation de marqueurs biologiques reste une piste largement étudiée dans le développement de tests diagnostiques spécifiques pour l'endométriose (liste non exhaustive) (71):

- marqueurs inflammatoire : interleukines, TNF alpha, IFN gamma
- récepteurs hormonaux et enzymes : ERs, aromatase, HSD17B
- marqueurs angiogéniques : VEGF, IGFBP 3
- marqueur de remodelage tissulaire: MMP-2, MMP-9, TIMPs
- marqueurs d'adhésion cellulaire : intégrines

X) L'évolution de la maladie

L'évolution de la pathologie endométriale reste difficile à prédire. Aucun argument n'a été établi en faveur d'une aggravation de la maladie avec augmentation du nombre ou du volume des lésions. Les foyers peuvent rester stables voir régresser spontanément ou évoluer en l'absence de traitement.

Une progression de la pathologie pourrait s'expliquer par les saignements successifs qui surviennent en période de règles. Les foyers inflammatoires subissent un processus de cicatrisation répétitif qui peut aboutir à la formation de tissu cicatriciel fibreux voir à des adhérences aux structures annexes.

Des complications restent toutefois possibles lorsque des structures clés sont atteintes, à savoir :

- Une infertilité par des lésions localisées près des ovaires et des trompes de Fallope
- Une occlusion digestive par croissance de lésion en zone colorectale nécessitant une résection
- Une DUPC rénale avec risque d'engagement de pronostic vital du rein potentiellement grave en cas de lésion urétérale

De manière générale, les symptômes s'estompent à l'arrivée de la ménopause. Une hypothèse suggère qu'un arrêt de l'activité ovarienne conduirait à une chute des taux d'œstrogènes et à une atrophie des lésions qui deviendraient peu à peu inactives. Cependant certains cas d'endométriose ont été diagnostiqués chez des femmes ménopausées. Par ailleurs, de nombreuses études s'accordent à dire que la mise sous traitement hormonal substitutif (TSH) pourrait conduire à une réactivation des anciennes lésions chez ces patientes(72).

Le risque associé de développement de cancer et plus particulièrement de cancer de l'ovaire a été et reste largement exploré. Cependant il n'a pas été établi de lien de cause à effet entre ces deux événements. De ce fait, selon la HAS Il n'y a pas lieu d'effectuer un dépistage du cancer de l'ovaire chez les patientes souffrant d'une endométriose, ni de réaliser une surveillance systématique par imagerie des patientes traitées en l'absence de symptômes(57).

XI) Le traitement de l'endométriose

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique de l'endométriose. Les thérapies proposées auront pour objectif premier de pallier aux douleurs ressenties ainsi que de remédier au désir de grossesse des patientes infertiles visant ainsi une amélioration de leur qualité de vie.

L'endométriose peut être observée chez des patientes ne souffrant d'aucun symptôme ce qui fait du traitement une mesure non systématique en fonction du cas.

Le traitement envisagé dépendra donc de chaque patiente et devra être spécifique. Son choix devra intégrer plusieurs facteurs:

- symptomatologie et son impact sur la vie quotidienne
- type de lésion (superficielle ou profonde), leur localisation ainsi que le retentissement sur la capacité fonctionnel d'un organe
- désir de grossesse ou non de la patiente
- rapport bénéfice/risque de la stratégie de prise en charge
- tolérance et efficacité de thérapies antérieures
- avis éclairé de la patiente

Les thérapies disponibles à l'heure actuelle s'articulent autour de 2 axes majeurs :

- L'hormonothérapie
- La chirurgie

1) Les antidouleurs

Les douleurs causées par l'activité des lésions ainsi que leur caractère inflammatoire sont généralement réfractaires aux antidouleurs de palier 1 tels que le paracétamol.

Les antidouleurs utilisés en automédication ou sur prescription médicale sont majoritairement des AINS ayant l'AMM « dysménorhées » tels que l'ibuprofène ou le naproxène sodique. Ils vont agir par inhibition de l'activité des cyclo-oxygénases permettant la transformation d'acide arachidonique en médiateurs de l'inflammation.

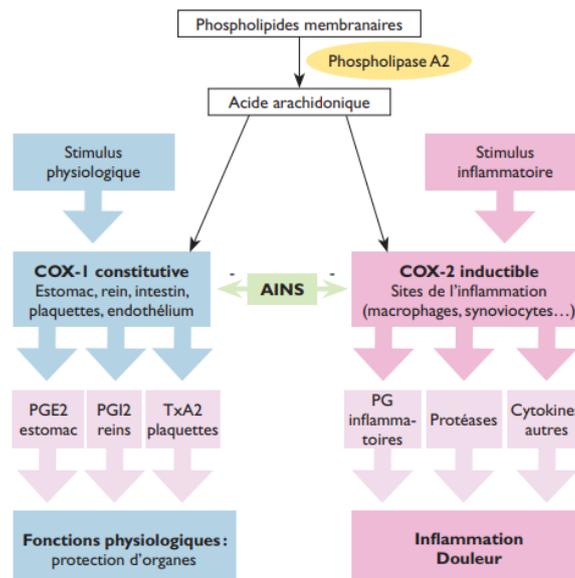


Figure 27 Mécanisme d'action des AINS(73)

AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens, COX-1 : cyclooxygénase type 1, COX-2 : cyclooxygénase type2, PG : prostanoglandine , Tx : tromboxane

Tandis que l'inhibition de la COX 1 est responsable de certains effets indésirables, celle de la COX 2 va limiter la cascade inflammatoire. Une grande partie des AINS existants sont des inhibiteurs non sélectifs des cyclo-oxygénases. Des molécules ont récemment été développées afin de limiter ces effets indésirables en ciblant particulièrement la COX 2.

Malgré un effet favorable des AINS ressenti par un groupe de patientes sur les dysménorrhées et douleurs associées à l'endométriose, aucune preuve d'efficacité n'a pu être démontrée. L'endométriose est une maladie chronique. De ce fait, le recours aux anti-inflammatoires est à proscrire aux vues des effets indésirables potentiels à moyen et long terme :

- Digestifs : gastralgies, nausées, hémorragie digestive voir ulcères
- Rénaux avec insuffisance rénale aigue et rétention hydro sodée
- Cardiovasculaires avec augmentation de la pression artérielle
- Réactions cutanées à type de dermatite ou de syndrome de Lyell
- Risque de toxicité foétale en cas de grossesse

Le recours à des antidouleurs de palier II ou III est souvent proposé en cas de formes d'endométriose hyperalgiques.

2) Traitement hormonale de l'endométriose

L'endométriose est une affection hormono-dépendante. Le tissu endométrial ectopique réagit tout comme l'endomètre aux fluctuations physiologiques des hormones sexuelles ce qui fait de la thérapie hormonal l'axe principale de la stratégie thérapeutique chez les patientes n'ayant pas de désir de grossesse.

Etant considérée comme une pathologie peu évolutive, l'endométriose asymptomatique n'entraîne pas de mise sous traitement systématique. Selon la HAS et en accord avec le CNGOF, il n'y a pas d'indication à prescrire un traitement hormonal en l'absence de demande de contraception chez la femme ayant une endométriose asymptomatique.

Ainsi, l'hormonothérapie aura pour objectif une diminution voir une suppression des douleurs à prédominance cataménial par mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire tout en évitant d'avoir recours à une intervention chirurgicale qui serai plus invasive et plus risquée.

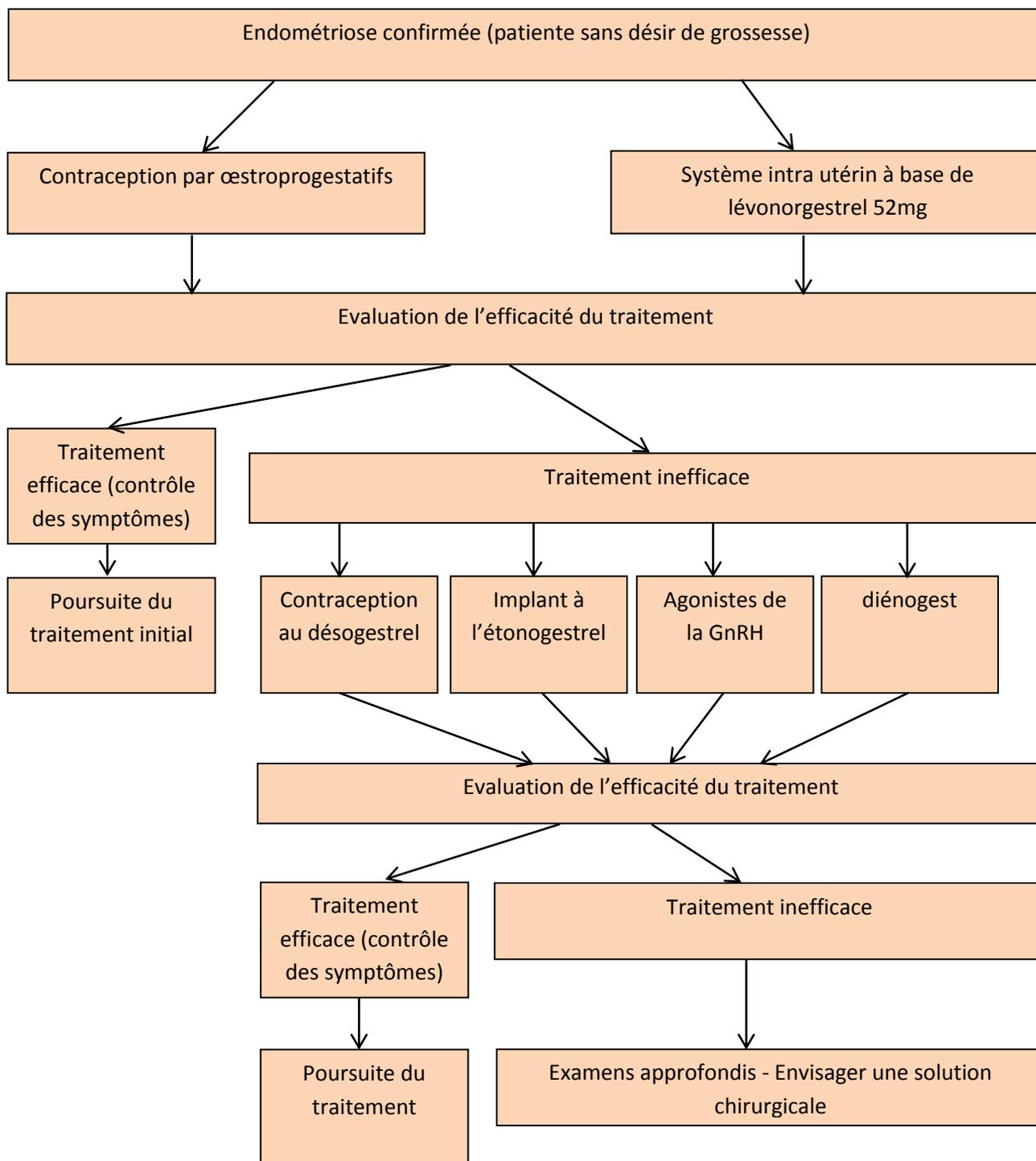


Figure 28 Prise en charge pour endométriose chez une patiente sans désir de grossesse

(d'après les dernières recommandations de l'HAS de Décembre 2017 en accord avec le CNGOF)

1.1 Principe de la thérapie hormonale

Les hormones sexuelles du système reproducteur féminin sont de deux types : les œstrogènes (avec l'œstradiol le plus actif biologiquement, l'estrone et l'estrone) et la progestérone. Ces hormones représentent la cible thérapeutique du traitement hormonal.

Les COC (contraceptifs oraux combinés) assurent un apport d'hormones stéroïdiennes « naturelles » ou de synthèse qui provoqueront un rétrocontrôle négatif sur l'axe gonadotrope par blocage de la production hypophysaire de LH/FSH (effet anti gonadotrope) et donc une inhibition de l'ovulation. Dans le cadre d'une contraception hormonale, c'est cette inhibition de l'ovulation qui sera recherchée. A cet effet vient s'ajouter une imperméabilisation de la glaire cervicale ainsi qu'une modification de l'endomètre qui devient non propice à l'implantation de l'ovule fécondé (endomètre atrophié).

Les pilules qui contiennent un progestatif seul offrent également une modification de l'endomètre utérin, de la glaire cervicale ainsi qu'une réduction de la mobilité tubaire. Ils ont une action essentiellement périphérique car leur effet anti gonadotrope reste limité. Cet effet dépendra du dosage et la nature du progestatif utilisé.

Pour ce qui est de l'endométriose, l'objectif de la mise sous traitement hormonal sera un contrôle des lésions par effet anti gonadotrope. On recherchera une atrophie des lésions et une diminution de l'inflammation péritonéale par la création d'un environnement acyclique : suppression de l'ovulation et diminution de la production physiologique d'œstrogènes. De manière globale, la mise sous traitement hormonal aboutit à une diminution des dysménorrhées, des dyspareunies et des douleurs pelviennes chroniques(74). Il ne permet cependant pas de palier aux troubles de la fertilité.

2.2 Traitement hormonal de 1^{ère} intention

L'hormonothérapie de 1^{ère} intention comprend :

- L'association œstrogène et progestatif par voie orale, vaginale (anneau contraceptif) ou transdermique
- Le système intra-utérin à base de levonorgestrel

2.2.1 La contraception œstroprogestative

Le choix du contraceptif combiné est vaste (figure 28). Les pilules combinées commercialisées en France sont classées en plusieurs générations en fonction : de la nature et de la dose de l'œstrogène utilisée, de la nature du progestatif ou encore du type d'association (monophasique, biphasique, triphasique ou quadriphasique en fonction des doses d'hormones utilisées lors d'un même cycle pour une même plaquette).

Classe thérapeutique	Nom commercial
Pilules œstroprogestatives avec progestatif d'autres générations (chlormadinone)	Belara® Belaracontinu®
Pilules estroprogestatives avec progestatif d'autres générations (diénogest)	Misolfa® Oedien® Qlaira®
Pilules estroprogestatives avec progestatif d'autres générations (drospirénone)	Jasmine® Jasminelle® Jasminellecontinu® Yaz®
Pilules estroprogestatives avec progestatif d'autres générations (nomégestrol)	Zoely®
Pilules estroprogestatives avec progestatif de 2^{ème} génération (lévonorgestrel)	Adépal® Minidril® Trinordiol® Optidril® Optilova® Seasonique®
Pilules estroprogestatives avec progestatif de 3^{ème} génération (désogestrel)	Mercilon® Varnoline® Varnolinecontinu®

Pilules estroprogestatives avec progestatif de 3^{ème} génération (gestodène)	Harmonet® Meliane® Melodia® Minesse® Minulet®
Pilules estroprogestatives avec progestatif de 3^{ème} génération (norgestimate)	Fémi® Optikinzi® Triafémi®
Patchs contraceptifs estroprogestatifs	Evra®
Anneau contraceptif	Nuvaring®

Figure 29 Liste des contraceptifs combinés commercialisés en France (d'après le VIDAL : liste mise à jour au Mardi 20 Octobre 2020)

Les contraceptifs combinés par voie orale se présentent sous la forme de plaquettes :

- Plaquettes à 21 comprimés : 21 comprimés biologiquement actifs à une prise par jour à commencer le premier jour des règles suivis de 7 jours d'interruption de traitement
- Plaquettes à 28 comprimés : 21 comprimés biologiquement actifs à une prise par jour à débiter le premier jour des règles suivis de 7 comprimés placébos ou 24 comprimés actifs suivis de 4 placébos

On parlera de prise discontinue pour les plaquettes avec période d'interruption ou prise de placébos. Ce sera durant cet intervalle qu'apparaîtra une hémorragie de privation qui s'apparente aux menstruations classiques. L'hémorragie de privation correspond à une élimination de l'endomètre utérin suite à la baisse d'hormones apportées par la pilule. Ce ne sont pas des « vraies » menstruations. Elles sont généralement moins abondantes, de plus courte durée et ne sont précédées ni de préparation de l'endomètre à la nidation ni d'une ovulation.

La contraception combinée peut également se faire (figure 28). :

- par voie vaginal avec un anneau à laisser en place 3 semaines consécutives
- par voie transdermique à raison d'un patch pour 7 jours d'utilisation à changer sur 3 semaines en observant 1 semaine d'arrêt par mois

Dans le cadre d'une prise en charge pour endométriose on préférera un mode de prise différent : la prise continue. Elle sera permise par l'utilisation d'un autre type de plaquette à 28 comprimés actifs ou par une suppression de la période d'interruption avec passage à une nouvelle plaquette après la prise du dernier comprimé actif pour les plaquettes à 21 ou 24 comprimés actifs. Il n'y aura alors plus d'hémorragie de privation et donc encore moins de saignement et de ce fait un meilleur contrôle des lésions ectopiques.

Certains contraceptifs oraux combinés sont remboursables par l'Assurance Maladie à hauteur de 65% tandis que d'autres restent entièrement à la charge de l'assuré.

Le choix du contraceptif doit se faire après établissement du profil de la patiente et évaluation du risque global du traitement. Cela passera par :

- Age de la patiente
- Examen clinique général : poids, taille, tension artérielle, état veineux des membres inférieurs
- Examen clinique gynécologique (examen mammaire +/- frottis)
- Bilan biologique : glycémie à jeun, dosage du cholestérol total et des triglycérides
- Recherche d'antécédents personnels et familiaux de pathologies gynécologiques, cancéreuses, métaboliques avec hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies, pathologies cardiovasculaire ou veineuses
- Antécédents chirurgicaux
- Mode de vie : tabac, alcoolisme, activité physique, alimentation
- Evaluation des contre-indications éventuelles aux œstroprogestatifs

La patiente doit être obligatoirement informée du bénéfice sur les douleurs pelviennes chroniques dont elle est sujette mais également des effets indésirables potentiels et du risque encouru suite à la mise sous traitement hormonal.

Les effets indésirables du traitement œstroprogestatif sont variables d'une patiente à l'autre pour une même pilule et sont généralement minimisés avec les pilules faiblement dosées.

Effets indésirables mineurs	Effets indésirables graves
Céphalées, migraines Digestifs : nausées, vomissements Métrorragies Rétention hydro sodée Sensation de jambes lourdes Acné Mastodynies Troubles de l'humeur Sècheresse vaginale Modification de la libido Hirsutisme Troubles dépressifs	Phlébite Accident vasculaire cérébral Infarctus Faible augmentation du risque de cancer du sein

Figure 30 Effets secondaires potentiels sous œstroprogestatifs

Le principal risque des COC reste le risque cardiovasculaire thromboembolique artériel ou veineux.

Risque de survenue de thrombo-embolie veineuse par an	
Femmes en âge de prendre la pilule et qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (CHC) et qui ne sont pas enceinte (risque de base)	Environ 2 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant du levonorgestrel, de la norethisterone ou du norgestimate	Environ 5-7 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant de l'étonogestrel ou de la norelgestromine	Environ 6-12 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC contenant de la drospirenone, du gestodene ou du desogestrel	Environ 9-12 pour 10 000 femmes
Femmes utilisant un CHC de la chlormadinone, du dienogest ou du nomegestrol	Le risque n'est pas encore connu*

* Des études sont en cours ou prévues pour collecter des données suffisantes pour évaluer le risque lié à ces produits.

Figure 31 Risque de survenue d'accident thromboembolique veineux par an(75)

La thrombose est un accident rare mais grave qui doit être pris en charge en urgence d'où l'importance d'informer les femmes sur les signes cliniques évocateurs qui doivent les mener à consulter. La thrombose survient suite à l'oblitération d'un vaisseau sanguin par un thrombus (caillot sanguin). En fonction de sa localisation (artérielle ou veineuse) et s'il n'est pas pris en charge à temps, le thrombus peut aboutir à une ischémie des organes en aval : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale voir une embolie pulmonaire.

Le risque de thrombose est d'autant plus élevé chez les patientes qui présentent des facteurs de risques : âge, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, tabagisme, migraines, obésité, antécédents personnels ou familiaux d'accidents vasculaires ou encore certaines pathologies inflammatoires chroniques majorant ce risque. De ce fait l'hormonothérapie combinée peut être contre indiquée chez ce profil de patiente chez qui il sera préféré d'autres options thérapeutiques.

Un suivi clinique gynécologique et biologique sera mis en place les premiers mois suivant l'instauration du traitement afin de s'assurer de sa bonne tolérance.

2.2.2 Le SIU au lévonorgestrel à 52mg MIRENA®

Le système intra utérin au lévonorgestrel est également recommandé en première intention pour la prise en charge des symptômes douloureux de l'endométriose.

Spécialité commercialisée en France :

MIRENA® Sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 105,77 €

Il revêt une forme de T et se compose de deux bras horizontaux, d'un réservoir de diffusion à membrane semi opaque contenant du lévonorgestrel ainsi que de fils permettant le retrait du dispositif si nécessaire. La diffusion du lévonorgestrel se fait de manière continue à 20 microgrammes/24h et le système possède une durée de vie d'environ 5 ans. Sa mise en place doit se faire de manière sécurisée par un professionnel de santé formé à cet effet.

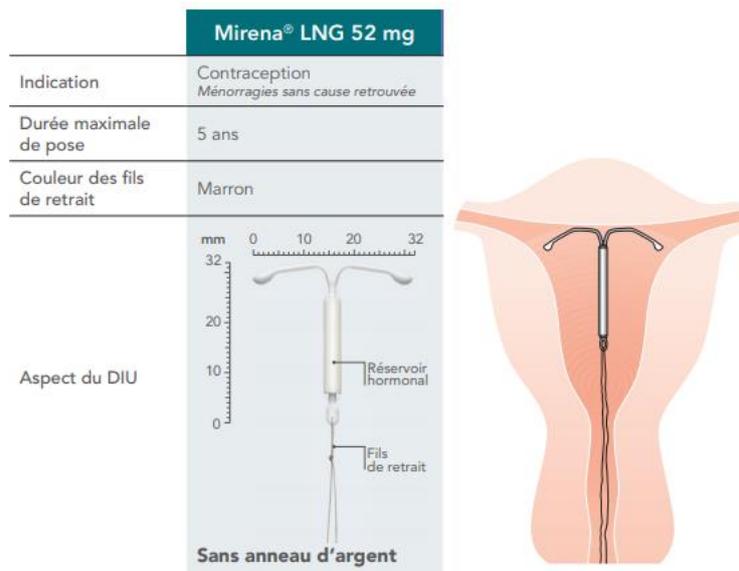


Figure 32 Système intra utérin au lévonorgestrel MIRENA® (76) (77)

Le lévonorgestrel est un progestatif de synthèse. Une fois le dispositif mis en place, de fortes concentrations en progestatif détectables au niveau intra utérin seront responsable d'une régulation négative des récepteurs endométriaux aux œstrogènes et à la progestérone, d'une atrophie de l'endomètre par effet antiprolifératif, d'un épaissement de la glaire cervicale ainsi que d'une suppression partielle de l'activité ovarienne par blocage du pic de LH.

MIRENA® se distingue des deux autres dispositifs intra utérin existants au lévonorgestrel par la dose délivrée qui est la plus élevée ainsi que par la durée maximale de pose:

- KYLEENA® à 19,5mg (délivrance à 9 microgrammes/24h) pour 5 ans d'efficacité
- JAYDESS® à 13.5mg (délivrance à 6 microgrammes/24h) pour 3 ans d'efficacité

Dans le cadre d'une prise en charge pour endométriose, ce dispositif assurerait un control des lésions par diminution progressive de la durée et de l'intensité des menstruations voir par une disparition totale de règles. L'aménorrhée s'installe généralement après plusieurs cycles. Le système MIRENA® possède une indication comme méthode contraceptive classique mais également en cas de ménorragies fonctionnelles gynécologiques(78). Le système intra-utérin au lévonorgestrel à 52 mg permet une réduction des scores de douleurs chez les patientes endométriosiques non opérées(74).

Les effets indésirables potentiels sous MIRENA® rejoignent ceux rapportés sous œstroprogestatifs avec une tendance plus marquée aux mastodynies, à l'acné, aux céphalées ainsi qu'aux modifications de l'humeur. A cela viennent s'ajouter le risque de :

- spotting ou saignements irréguliers entre périodes de règles classiques, de faible intensité et de courte durée
- kystes ovariens
- inflammation des voies génitales (vulve, vagin ou utérus)
- perforation de la paroi de l'utérus à l'insertion du dispositif
- grossesse extra utérine
- expulsion du système

Les progestatifs seuls présentent une meilleure tolérance globale. Ils ne sont pas associés à une augmentation du risque vasculaire artériel ou veineux et seront donc préférés aux COC, offrant ainsi une alternative pour les patientes à risque.

2.3 Traitement hormonal de 2^{ème} intention

L'hormonothérapie de 2^{ème} intention est à envisager en cas de non efficacité des méthodes précédemment exposées et regroupe des traitements pour la plupart à base de progestatifs.

2.3.1 Microprogestatif oral au désogestrel

Les progestatifs par voie orale sont utilisés majoritairement sous forme de pilule à très faible dose (microdosée) dans le cadre d'une contraception chez des patientes pour qui les COC sont mal supportés ou contre indiqués.

Le mécanisme d'action du progestatif passe, tout comme MIRENA®, par un effet antiprolifératif sur l'endomètre et un épaissement de la glaire cervicale. Cependant la prise par voie orale assure un blocage de l'ovulation beaucoup plus conséquent et permet une suppression du cycle ovulatoire avec absence de menstruations.

Le désogestrel est un progestatif de synthèse présent dans la spécialité suivante :

CERAZETTE® sur ordonnance (Liste I) Non remboursé Prix libre (substituable)

La prise se fait à raison de 1 comprimé par jour à heure fixe et de manière continue sans interruption entre deux plaquettes. Les comprimés sont tous biologiquement actifs et formulés à la même dose.

Les effets indésirables et risque potentiels rejoignent ceux des COC mais avec un risque vasculaire moindre ce qui n'exclut pas une évaluation des facteurs de risque préalable à l'instauration du traitement. Un bilan biologique de surveillance des différentes fonctions organiques est également préconisé 3 mois après l'instauration du traitement.

2.3.2 Implant à l'étonogestrel NEXPLANON®

L'administration de progestatifs en continu peut aussi se faire sous la forme d'implant. Le seul commercialisé à ce jour en France :

NEXPLANON® Sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 99,35 €

L'étonogestrel est le métabolite actif du progestatif de synthèse désogestrel. La spécialité NEXPLANON® revêt la forme d'un bâtonnet flexible et radio-opaque de 4cm de long dosé à 68 mg d'étonogestrel assurant une délivrance de 60 à 70 microgrammes/24h. La libération progressive d'une faible dose de progestatif lui confère un mécanisme d'action que l'on peut comparer aux microprogestatifs oraux. La mise en place de l'implant doit se faire de manière sécurisée par un professionnel de santé formé à cet effet, sur la face interne du bras non dominant, en regard du triceps et en position sous cutanée afin de limiter le risque de lésions nerveuses ou vasculaires (figure 33).

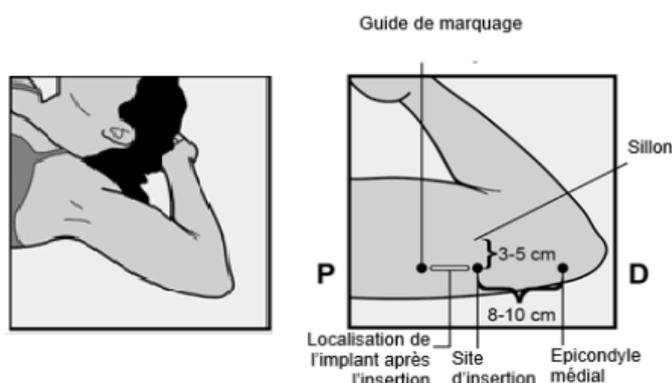


Figure 33 Site d'insertion de l'implant NEXPLANON®(79)

La zone d'insertion est préalablement nettoyée à l'aide d'une solution antiseptique et peut être insensibilisée par un anesthésique local (type lidocaïne) afin de faciliter la pose. L'implant doit être palpable à la fin de la procédure. Son utilisation permet une action prolongée d'environ 3 ans. Un examen de control est indiqué 3 mois après la pose pour vérifier le bon emplacement de l'implant. Cette procédure doit être renouvelée à chaque visite de contrôle.

Outre les effets indésirables classiques de la thérapie hormonale, la pose d'un implant expose la patiente à des risques de lésions nerveuses ou vasculaires voir à un risque potentiellement grave en cas de migration du dispositif. Selon une lettre d'information transmise sous l'autorité de l'ANSM à destination des professionnels de santé, 107 cas de migration d'implants vers l'artère pulmonaire ou le thorax ont été identifiés dans le monde depuis la mise sur le marché de Implanon/Nexplanon (28 août 1998) jusqu'au 3 septembre 2019(79) et 30 cas graves de migration dans l'artère pulmonaire ont été signalés en France depuis mai 2001(80).

Les patientes doivent par conséquent être sensibilisées à ce risque et formées afin d'effectuer par elle-même des vérifications occasionnels par palpation (1 à 2 fois par mois) pour s'assurer de la présence en sous cutané de l'implant. Elles sont invitées à contacter rapidement leur médecin si l'implant n'est plus repérable. Dans ce cas-là, le retrait par guidage échographique sera recommandé une fois que l'implant non palpable sera localisé.

2.3.3 Agonistes de la GnRH

Une autre alternative thérapeutique réside dans l'utilisation des agonistes de la GnRH.

La GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) est une hormone peptidique synthétisée et secrétée de manière pulsatile par le système hypothalamique. Cette neuro-hormone exerce son action au niveau hypophysaire par la libération des gonadotrophines LH et FSH indispensables à une activité ovarienne optimale.

L'administration d'agonistes de la GnRH chez le sujet entrainera, dans un premier temps, une stimulation avec élévation des taux sanguins de LH, de FSH et par conséquent des hormones ovariennes (œstrogènes et progestérone). Ce phénomène mènera à une exacerbation transitoire des symptômes de l'endométriose.

Ce n'est qu'après un délai variant de 4 à 6 semaines qu'une administration répétée aboutira à une saturation des récepteurs hypophysaires avec arrêt de la fonction ovarienne et atrophie de l'endomètre semblable à celle obtenue par ablation des ovaires. Les lésions d'endométriose sont alors mises au repos avec réduction des dysménorrhées et de la douleur chez les patientes (diminution globale de l'EVA)(74). Cette castration chimique reste toutefois réversible à l'arrêt du traitement avec une reprise des cycles observable environ 2 mois après la dernière injection.

Les analogues de la GnRH sont utilisés principalement dans le cadre de pathologies cancéreuses (cancer du sein hormono-dépendant, cancer de la prostate) ou gynécologiques (traitement de fibromes utérins). Certains possèdent aujourd'hui une indication dans le traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale (stade I à IV).

Spécialités à base de Leuproréline :

ENANTONE LP® 3,75 mg sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 96,06 €

ENANTONE LP® 11,25 mg sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 286,24 €

Spécialités à base de Triptoréline :

DÉCAPEPTYL LP® 3 mg sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 108,66 €

DÉCAPEPTYL LP® 11,25 mg sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 323,79 €

GONAPEPTYL LP® 3,75 mg sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 108,66 €

Spécialité à base de Nafaréline :

SYNAREL® 0,2mg sur ordonnance (Liste I) Remboursable à 65 % Prix : 110,46 €

	Mode d'administration	Posologie	Durée traitement
ENANTONE LP® 3,75 mg	Injection sous-cutanée ou intramusculaire	1 injection toutes les 4 semaines A débuter durant les 5 premiers jours du cycle	Maximum de 6 mois <u>Cas exceptionnel :</u> 1 an en association à une add-back therapy à partir du 3 ^{ème} mois
ENANTONE LP® 11,25 mg	Injection sous-cutanée ou intramusculaire	1 injection toutes les 3 mois	Maximum de 6 mois <u>Cas exceptionnel :</u> 1 an en association à une add-back therapy à partir du 3 ^{ème} mois
DÉCAPEPTYL LP® 3 mg	Injection intramusculaire	1 injection toutes les 4 semaines A débuter durant les 5 premiers jours du cycle	Maximum de 6 mois

DÉCAPEPTYL LP® 11,25 mg	injection intramusculaire	1 injection toutes les 3 mois	Maximum de 6 mois
GONAPEPTYL® 3,75 mg	Injection sous-cutanée ou intramusculaire	1 injection toutes les 4 semaines A débiter durant les 5 premiers jours du cycle	Maximum de 6 mois
SYNAREL® 0.2mg par pulvérisation	Voie nasale	1 pulvérisation matin et soir dans une seule narine (soit 0.4mg/j) ou 2 pulvérisation matin et soir (soit 0.8mg/j) en fonction de la réponse au traitement A débiter le 2 ^{ème} jour du cycle	Maximum de 6 mois

Figure 34 Caractéristiques des spécialités analogues de la GnRH disponibles en France possédant une indication pour endométriose (d'après les données du Vidal)

Une utilisation prolongée des GnRHa sera associée à une majoration des effets indésirables imputables au phénomène de castration chimique et semblables à ceux observées lors d'une ménopause :

- Céphalées
- Bouffées de chaleur
- Diminution de la densité minérale osseuse avec risque d'ostéoporose et de fracture
- Affections vaginales : vaginite, sècheresses
- Métrorragies transitoires au cours du 1^{er} mois de traitement
- Affections psychiatriques : troubles du sommeil, altérations de l'humeur, diminution de la libido
- Asthénie générale
- Troubles digestifs : nausées, douleurs abdominales

Chez les patientes présentant des facteurs de risque additionnels d'ostéoporose (antécédents familiaux d'ostéoporose, alcoolisme, tabac, IMC faible, traitement médicamenteux prolongé à base de corticoïdes etc.) le rapport bénéfice risque devra être évalué. Elles doivent être informées de la survenue d'évènements indésirables potentiels et un suivi devra être mis en place. Une surveillance par ostéodensitométrie pourra être programmée.

Ces traitements sont proposés pour une période d'utilisation brève allant de 4 à 6 mois et pour une seule cure uniquement. Cette durée variera en fonction de la gravité de la symptomatologie ressentie et de l'évolution sous traitement. Il ne sera pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par un autre analogue de la GnRH.

Toutefois cette durée peut être rapportée à 1 an pour certains agonistes en fonction du cas clinique (figure 34). Il sera alors associé une hormonothérapie substitutive « Add back therapy » afin de palier à ces effets indésirables dont principalement la baisse de la densité minérale osseuse.

Hormonothérapie substitutive recommandée selon le RCP(81) :

- Valérate d'œstradiol micronisé 2 mg par jour par voie orale
- Promégestone 0,5 mg par jour par voie orale

Les analogues de la GnRH sont des traitements de 2^{ème} intention et ne doivent pas être envisagés chez les patientes de moins de 18 ans.

2.3.4 Le Dienogest

Le dienogest est un progestatif dérivé de la nortestostérone qui possède une activité anti androgénique. Sa liaison aux récepteurs de la progestérone au niveau des cellules de l'utérus offre un puissant effet progestatif.

Chez les patientes atteintes d'endométriose, le dienogest permettra de diminuer l'impact prolifératif des œstrogènes sur les lésions ectopiques aboutissant à leur atrophie. Son administration induira une réduction des douleurs pelviennes associées à l'endométriose par la création d'un environnement hypo-estrogénique et hyper-progestogénique chez ces patientes.

Spécialité disponible et commercialisée en France :

VISANNE® 2mg sur ordonnance (Liste I) Non remboursé Prix libre (substituable)

Certains génériques de VISANNE® commercialisées en France récemment possèdent toutefois le statut de médicament remboursable (Figure 34).

DIMETRUM® 2 mg comprimé (Liste I) Remboursable à 65% Prix : 11,80€
SAWIS® 2 mg comprimé (Liste I) Remboursable à 65% Prix : 11,80€
ENDOVELA® 2 mg comprimé (Liste I) Remboursable à 65% Prix : 11,80€

Figure 35 Liste des spécialités génériques de VISANNE commercialisées au 2 juillet 2020(82)

Le dienogest se présente sous forme de plaquette de 28 comprimés, tous biologiquement actifs, avec une prise de 1 comprimé par jour par voie orale, à heure fixe, sans interruption entre 2 plaquettes et indépendamment de la survenue de saignements vaginaux.

Les effets indésirables les plus signalés sous dienogest sont les mastodynies, les céphalées, les troubles dépressifs et l'acné. Peut s'ajouter à cela les effets indésirables fréquents sous progestatifs classiques qui nécessitent une surveillance adaptée.

2.3.5 Autres thérapeutiques médicamenteuses

D'autres spécialités font l'objet d'une utilisation sous le couvert d'une AMM pour le traitement des douleurs liées à l'endométriose et parfois hors AMM. Il n'y a cependant pas assez de données permettant de préciser la place de ces autres traitements dans la stratégie de prise en charge de l'endométriose en France.

Classe thérapeutique	Spécialité
Progestatifs	Lutéran® 5mg ou 10 mg Acétate de chlormadinone Voie orale
	Colprone® 5mg Médrogestone Voie orale
	Dépo Provéra® 150mg/3ml Acétate de médroxyprogestérone Voie injectable, à longue durée d'action (1 injection/3mois)
	Duphaston® 10 mg Dydrogestérone Voie orale
Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	Danatrol® 200 mg Danazol Voie orale

Figure 36 Autres spécialités ayant l'AMM pour le traitement de l'endométriose
(d'après les données du Vidal en cours)

Le danazol est un modulateur de la fonction génital qui possède une activité anti gonadotrope par blocage de la production de gonadotrophines hypophysaires. Il permet de réduire les concentrations en LH et FSH et de diminuer la synthèse des hormones sexuelles féminines. L'aménorrhée obtenue est réversible avec reprise des cycles ovulatoire dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement.

La posologie quotidienne de danazol (dose minimale efficace) doit être déterminée pour chaque patiente et peut être modifiée si une amélioration des symptômes est observée : 2 à 4 gélules par jour, à commencer le 1^{er} ou 2^{ème} jour du cycle et à répartir en 2 ou 3 prises pour une durée variable de 3 à 6 mois maximum.

Le danazol possède une légère activité androgénique et anabolisante responsables d'effets indésirables virilisants qui peuvent être irréversibles d'où l'importance d'un arrêt dès l'apparition de tels symptômes (ex : rauçité de la voix, hirsutisme ou hypertrophie clitoridienne). Compte tenu de ces effets indésirables, sa prescription reste non recommandée.

3) Traitement chirurgical de l'endométriose

Le traitement de l'endométriose par approche chirurgicale est à envisager au regard de la situation de chaque patiente :

- désir de grossesse
- réponse et la tolérance au traitement hormonal
- localisation et caractère infiltrant des lésions
- souhait de la patiente
- symptomatologie ressentie et impact sur la qualité de vie

Dans certains cas où il y a une atteinte de structures organiques importantes (comme une atteinte digestive avec risque d'occlusion ou la localisation urétérale d'une lésion avec engagement du pronostic vital du rein) la chirurgie aura une indication formelle.

Pour les autres cas de figure et en l'absence de désir de grossesse, le traitement de première intention sera médicamenteux. En cas d'échec des lignes thérapeutiques disponibles, la chirurgie peut être envisagée après une évaluation du rapport bénéfice/risque conduite par une équipe pluridisciplinaire au regard des facteurs précédemment cités afin que la patiente puisse donner son consentement éclairé. La chirurgie concerne principalement les patientes aux symptômes conséquents qui ne répondant pas à l'hormonothérapie et les patientes atteintes de troubles de la fertilité. Elle aura pour but d'apporter un meilleur confort de vie pour ces patientes et de remédier à leur désir de grossesse s'il existe.

Une fois la décision prise, un bilan d'extension préopératoire complet par imagerie devra être réalisé : évaluation du degré d'extension de la maladie et établissement d'une cartographie des lésions dans leur ensemble. L'imagerie comprendra une échographie (EEV et/ou EER) ainsi qu'une IRM.

L'intervention est menée sous anesthésie générale par coelioscopie de préférence (voir figure 23) et aura pour objectif de supprimer la totalité des lésions par résection (retrait d'une partie d'un organe ou d'un tissus) ou brulures à l'aide d'un laser. Ces deux techniques ont montré une efficacité comparable sur les douleurs pelviennes qui se verront réduites suite à l'intervention(74).

La chirurgie offre aussi des résultats chez les patientes qui ont des troubles de la fertilité après réduction des adhérences ou retrait des endométriomes(83).

Une approche par laparotomie peut s'avérer nécessaire en fonction de l'accessibilité et de l'étendue des lésions. Un chirurgien expert en endométriose mènera l'intervention et pourra faire appel à d'autres confrères selon la localisation des implants (urologue ou chirurgien digestif par exemple).

3.1 Types d'intervention

La coéloscopie se déroulera en deux étapes : une première phase d'observation des lésions puis une étape de destruction des implants.

Endométriose pelvienne superficielle

Le retrait des lésions superficielles se fera par exérèse ou par destruction laser sous coéloscopie. Le chirurgien peut décider d'y associer une adhésiolyse par vaporisation laser et section afin de limiter les phénomènes d'adhérence dans la zone à traiter.

Endométriose sous péritonéale profonde

La résection de la lésion sous péritonéale voir celle des ligaments utérosacrés correspondants peut être pratiquée.

Endométriome

En cas d'atteinte ovarienne, le but sera le retrait de l'endométriome qui peut se faire de deux manières :

- Kystéctomie intra-péritonéale par coéloscopie (exérèse du kyste ovarien)
- Drainage du kyste puis destruction laser de sa paroi

Cette deuxième approche n'est toutefois pas recommandée tout comme la simple ponction échoguidée en raison du risque de récurrence constaté ou encore du risque infectieux. La chirurgie ovarienne est délicate et le chirurgien veillera à conserver la structure initiale de l'ovaire, notamment le parenchyme afin de ne pas entamer la réserve ovarienne.

Les difficultés opératoires peuvent aboutir dans certains cas à une ovariectomie partielle ou totale voir à une annexectomie (ablation de la trompe et de l'ovaire correspondant). Le chirurgien devra s'assurer de l'absence de désir de grossesse et recueillir l'accord de sa patiente pour cette éventualité au regard des conséquences (ménopause).

Endométriose vésicale et/ou urétérale

L'intervention pour une atteinte de l'arbre urinaire peut prendre la forme d'une :

- Cystectomie partielle (résection d'une partie de la vessie) si il y a infiltration profonde avec pose d'une sonde vésicale jusqu'à cicatrisation soit une dizaine de jours
- Urétérolyse qui conserve l'uretère, le libérant de la lésion sans interrompre sa continuité
- Résection urétérale avec anastomose termino-terminale (connexion des deux extrémités du conduit urétéral après retrait de la section endommagée) ou réimplantation vésicale (reconnexion entre l'uretère et la vessie après retrait de la section endommagée)

En fonction de l'atteinte, une sonde rénale de type « JJ » sera mise en place. La sonde « JJ » rénale assurera l'écoulement de l'urine du rein vers la vessie en cas d'obstacle sur les uretères.

Endométriose colorectale

La résection des implants colorectaux est soit :

- Superficielle, ce que l'on appelle « shaving » : retrait du nodule infiltrant avec maintien de l'intégrité du tube digestif
- Partielle : retrait d'un segment intestinal avec anastomose entre le colon et la partie du rectum restante

Le chirurgien peut décider de mettre en place une stomie temporaire (dérivation extérieure de l'intestin au niveau de la peau) qui sera place pour une période avoisinant les 3 mois afin de favoriser la cicatrisation de la zone anastomosée.

3.2 Risques et complications

Aux risques classiques de la chirurgie générale tels que le risque hémorragique, infectieux ou encore les douleurs transitoires, viendront s'ajouter les risques spécifiques de l'intervention pour endométriose.

De nos jours ces risques classiques sont maîtrisés par la possibilité de transfusion et par les traitements post opératoire prescrits aux patients (antibiothérapie et antalgiques).

Lors de l'intervention, la difficulté d'accès aux lésions et leur présentation (inflammation et adhérences) exposera au risque de complications majeures notamment en cas de lésions urinaires et digestives. L'atteinte des nerfs du petit bassin sera responsable de dysuries qui peuvent nécessiter des auto-sondages jusqu'à rétablissement de la fonction vésicale (quelques semaines). Certaines dysuries post opératoires sont toutefois définitives. L'intervention colorectale peut entraîner des troubles digestifs à titre de douleurs ou de modification du transit (constipation ou accélération des selles) souvent proportionnels à la taille du segment retiré. Dans certains cas des adhérences post opératoires apparaissent.

La réalisation d'une anastomose peut exposer au risque de fuite due à une mauvaise cicatrisation (fistules) ou au risque de sténose (cicatrisation avec rétrécissement). Dans certains cas une deuxième intervention s'avérera nécessaire. Le risque d'insuffisance ovarienne après intervention a été rapporté mais reste rare et discutable.

Les complications majeures précédemment citées restent rares et spécifiques au cas traité. Elles sont plus fréquentes dans la prise en charge de l'endométriose profonde infiltrante et les patientes doivent en être informées.

Enfin, le risque de récurrence symptomatologique ou clinique n'est pas à exclure et survient généralement chez plus de 20% des patientes dans les 5 ans suivant la chirurgie. Ce risque dépendant à la fois du chirurgien, de la technique de retrait utilisée, du type de lésion mais de bien d'autres facteurs comme la prescription d'un traitement post opératoire. La récurrence peut s'expliquer par une exérèse incomplète des implants ou par la création de nouvelles lésions(83).

Il peut être proposé dans des cas d'endométriose résistante et chez des patientes ne souhaitant pas concevoir, une chirurgie non pas conservatrice mais radicale. Elle peut prendre la forme d'une hystérectomie associée ou non à une annexectomie bilatérale.

Des examens de contrôle post-opératoires seront programmés afin de suivre l'évolution de la cicatrisation et de faire le point sur l'état général des patientes.

3.3 Thérapie hormonale associée

Selon la HAS et en accord avec le CNGOF, il a été recommandé la prescription d'une hormonothérapie postopératoire en l'absence de désir de grossesse en vue de réduire les récurrences et de réapparition des douleurs à long terme. L'effet semble plus conséquent sur les dysménorrhées que sur les douleurs non cycliques. Le traitement pourra être poursuivi tant que la tolérance est bonne.

Les traitements recommandés en première intention sont les contraceptifs œstroprogestatifs combinés pris en continu ainsi que le SIU au lévonorgestrel. Le désogestrel est également prescrit. Les GnRHa ne sont eux pas recommandés en post opératoire dans le seul but de prévenir les récurrences.

Dans certains cas, l'hormonothérapie est proposée en préopératoire en vue de faciliter l'intervention chirurgicale et/ou de diminuer le risque de récurrence mais cette procédure n'a pas été validée et sa prescription ne sera pas systématique.

3.4 Cas de l'infertilité

La prise en charge pour infertilité en cas d'endométriose dépendra du cas de chaque patiente (type de lésion, symptomatologie associée, antécédents).

Il sera proposé en fonction de chaque profil une chirurgie conservatrice et/ou une aide médicale à la procréation de type fécondation in vitro (FIV). La réalisation d'une chirurgie dans le seul but d'augmenter les chances de grossesse en FIV ne fait pas partie des recommandations décrites par la HAS. Elle doit être envisagée après concertation d'une équipe pluridisciplinaire en cas d'échec du traitement par FIV, de gêne à la ponction ovocytaire ou encore dans un contexte d'endométriose profonde.

La FIV est une technique visant à reproduire le processus de fécondation naturelle. La rencontre des gamètes ne se fera pas au niveau des trompes mais en laboratoire après recueil de ces derniers. Afin d'augmenter les chances de succès, plusieurs ovocytes sont recueillis lors d'un même cycle grâce à une stimulation ovarienne préalable obtenue par traitement hormonal de la patiente. Cette stimulation n'a jusque-là pas provoqué d'aggravation des symptômes de l'endométriose chez les patientes(74).

Après quoi, les ovocytes sont directement ponctionnés dans le follicule ovarien (ponction folliculaire sous anesthésie générale) et mis au contact des spermatozoïdes du conjoint dans un milieu de culture adapté. Dans certains cas, la FIV est associée à une technique d'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI pour Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Elle permet de pallier à une infécondité d'origine masculine comme l'oligospermie ou l'asthénospermie (défaut de mobilité) par exemple. Les spermatozoïdes ne sont pas uniquement mis en contact mais directement injectés dans les ovocytes, augmentant de ce fait les chances de fécondation.

La fécondation, si elle a lieu, est observable dans les 20h suivant la manœuvre. Les embryons nouvellement formés sont gardés en culture quelques jours puis 1 à 3 embryons sont sélectionnés et transférés à l'intérieur de l'utérus. Les autres seront cryo-conservés pour d'éventuelles tentatives futures.

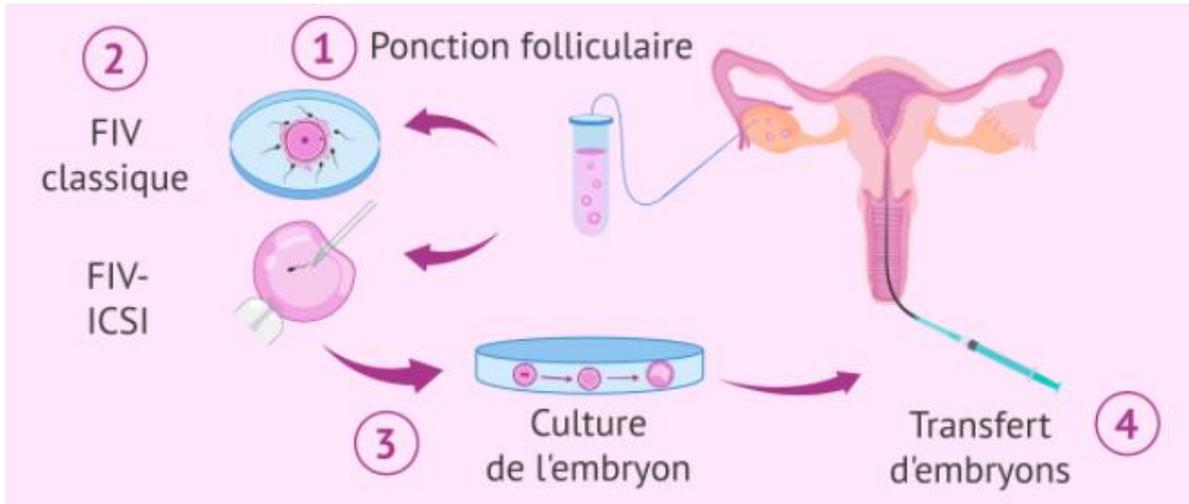


Figure 37 Principe de fécondation in vitro(84)

Lorsque la chirurgie est indiquée, l'utilisation post chirurgicale de l'EFI est préconisée afin de prédire le taux de fécondité et de pouvoir orienter la stratégie de prise en charge.

En cas de bon pronostic, une grossesse spontanée peut alors survenir dans les mois suivant l'intervention. Si la grossesse n'a pas lieu, la FIV peut alors être envisagée.

Dans la littérature, une autre méthode a été décrite afin de pallier aux troubles de la fertilité associés aux endométrioses minimes à légères supposées péritonéales: la stimulation ovarienne avec insémination artificielle. Cette méthode consiste en l'injection directe du sperme du conjoint dans l'utérus après stimulation ovarienne de la patiente. L'insémination devra avoir lieu au moment de l'ovulation afin de maximiser les résultats. Elle n'est cependant pas recommandée en première intention (85)

Selon les études, l'adénomyose semble avoir un effet néfaste sur les résultats de la FIV, résultats qui peuvent potentiellement être améliorés par la prise d'analogues de la GnRH.

4) Thérapies alternatives

Le traitement pour endométriose doit s'inscrire dans un schéma global de prise en charge, médicamenteux, chirurgical et associé à des thérapeutiques alternatives pluridisciplinaires non médicamenteuses afin d'améliorer la qualité de vie des patientes souffrant de douleurs pelviennes chroniques. Plusieurs pistes sont explorées à ce jour. Leur recours reste fréquent parmi les patientes cependant les données restent insuffisantes pour des recommandations officielles.

Comme pour toutes les pathologies chroniques, un mode de vie sain et équilibré sera préconisé. En effet, l'endométriose est souvent associée chez les patientes à certaines intolérances alimentaires en fonction de la période du cycle voir au syndrome de l'intestin irritable. Le stress oxydatif semble aussi jouer un rôle dans le développement des lésions(86). Afin de limiter les symptômes douloureux, il est préférable d'adopter un régime riche en antioxydants et d'éviter les aliments dits « pro inflammatoires » ou encore « œstrogènes-like ».

Aliments à favoriser	Aliments à éviter
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viandes maigres, blanches et poissons ▪ Fruits et légumes ▪ Céréales sans gluten ▪ Oméga 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Graisses saturées (viandes rouges, charcuterie, fritures, sauces) ▪ Produits laitiers ▪ Sucre ▪ Produits transformés ▪ Gluten (favorise l'hyperperméabilité intestinale) ▪ Epices fortes ▪ Alcools ▪ Boissons gazeuses ▪ Oméga 6

Figure 38 Alimentation en cas d'endométriose

Dans ce sens, l'usage de la phytothérapie ou celle des compléments alimentaires semble intéressante(87). Les éléments aux propriétés anti oxydantes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices voir régulatrices de la fonction hormonale et œstrogénique peuvent être utilisés en complément des traitements classiques de l'endométriose (liste non exhaustive):

- Alchémille à effet progestérone-like et aux propriétés cicatrisantes, hémostatique, lutte contre les dysménorrhées
- Achillée millefeuille décongestionnant utérin
- Gattilier à effet progestérone-like
- Curcuma et oméga 3 aux propriétés anti-inflammatoires
- Resveratrol, thé vert et vitamine E aux propriétés anti-oxydantes
- Magnésium et vitamine B6 régulateurs du système nerveux
- Zinc et manganèse

Des compléments alimentaires combinés ont été développés dans ce sens alliant les différentes propriétés précédemment citées : NutriEndo® (laboratoire Nutrilab), Endomenat® (laboratoire Copmed) ou encore Endomae® (laboratoire Effinov).

Des séances d'ostéopathie et d'acupuncture sont également reconnues bénéfiques par les patientes sur la réduction des douleurs. L'acupuncture est une thérapie tirée de la médecine traditionnelle chinoise. Cette technique déjà utilisée dans diverses indications (telles que les troubles de la fertilité) permettrait, grâce à la stimulation de points énergétiques précis, une diminution de la douleur ressentie. L'ostéopathe peut aider à diminuer les tensions musculaires du bassin et à limiter le phénomène d'adhérence en redonnant de la mobilité aux tissus grâce à des manipulations douces.

Le stress et l'anxiété causés par les douleurs chroniques sont à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Des techniques de relaxation variées existent afin de ramener le corps à un état de calme ainsi qu'à une meilleure gestion de la pathologie au quotidien (sophrologie, méditation, hypnose, automassages et exercices de respiration). Enfin, comme pour la plupart des pathologies chroniques, une activité physique régulière est conseillée. Elle devra cependant s'adapter à la condition physique de la patiente et être moins intense en périodes de crises.

Des essais contrôlés doivent toutefois être développés afin d'évaluer l'efficacité de ces thérapies ainsi que le bénéfice apporté par rapport aux traitements conventionnels (chirurgicaux et médicamenteux).

5) Limites des traitements

La prise en charge pour endométriose de nos jours consiste à limiter les symptômes de la maladie par thérapie hormonale ou chirurgie mais n'offre pas de guérison. De plus, les thérapies actuelles viennent se heurter à plusieurs limites.

L'effet recherché par la thérapie hormonale et contraceptive est généralement attendu après un certain nombre de cycle. Les analgésiques AINS proposés durant cette période, et aux patientes pour qui la symptomatologie ne nécessite pas de prise en charge hormonale, exposent aux effets indésirables et ne permettent d'envisager ce traitement que pour une courte période.

Chez certaines patientes, une absence de réponse au traitement est observée avec persistance des symptômes et poursuite de règles avec absence d'aménorrhée et ce malgré une prise continue. Cela peut s'expliquer par une résistance des lésions à l'action régulatrice de la progestérone ou par la présence d'adhérences pour lesquelles le traitement hormonal ne sera pas suffisant.

De plus, l'hormonothérapie de nos jours est de plus en plus controversée et refusée par un groupe de patientes aux vues des effets indésirables potentiels (risque cardiovasculaire sous pilule et diminution de la densité minérale osseuse sous analogues de la GnRH).

La chirurgie pour endométriose n'est pas dénuée de risques, comme décrit précédemment. Cette option thérapeutique parfois nécessaire peut être accompagnée de complications variables en fonction de la zone traitée. Vient s'ajouter le risque de récurrence des symptômes qui est un problème réel pour les patientes qui voient leurs douleurs réapparaître.

Enfin, pour les femmes qui présentent des symptômes douloureux et qui ont un désir de grossesse, la contraception hormonale ne leur permet pas de répondre à cette attente pendant toute la durée du traitement.

XII) La dépense de santé

Le caractère tardif du diagnostic ainsi que les méconnaissances actuelles de la pathologie entraînent un surcroît de la dépense de santé.

Selon l'étude WERF EnddoCost menée en 2012 par la fondation mondiale de la recherche sur l'endométriose, le coût moyen de cette prise en charge par femme s'élèverait à 9579€/an (incluant le coût des soins ainsi que la perte de productivité engendrée). Cette somme concerne les consultations médicales (16%), les coûts relatifs aux examens diagnostiques (19%), aux hospitalisations (18%), à la chirurgie (29%), aux traitements ou encore le recours à la procréation médicale assistée en cas d'infertilité. [D'après la question écrite n° 05491 de M. Henri Tandonnet (Lot-et-Garonne - UDI-UC) publiée dans le JO Sénat du 28/03/2013 - page 981] (88)

Country	10% of women aged 15-49	Cost
Belgium	~ 250,000	€2.4 billion
Denmark	~ 125,000	€1.2 billion
France	~ 1,400,000	€13.6 billion
Germany	~ 1,860,000	€17.8 billion
Hungary	~ 240,000	€2.3 billion
Italy	~ 1,380,000	€13.2 billion
Netherlands	~ 384,000	€3.7 billion
Switzerland	~ 187,000	€1.8 billion
United Kingdom	~ 1,480,000	€14.2 billion
USA	~ 7,400,000	€70.9 billion

Simoens et al, Hum Reprod 2012



Figure 39 Coût annuel moyen de l'endométriose par pays(89) Etude WERF EndoCost 2012

Sur une base de 10% de femmes en âge de procréer atteintes par la pathologie, le coût annuel de santé engendré par l'endométriose en France s'élèverait à 13.6 millions d'euros.

L'endométriose malgré son caractère chronique et invalidant ne fait pas partie à l'heure actuelle des vingt-neuf affections de type ALD bénéficiant de l'exonération du ticket modérateur par la sécurité sociale. L'endométriose est inscrite dans la liste des ALD 31 (affections hors liste): forme grave d'une maladie ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave, ne figurant pas sur la liste des ALD 30 comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Une exonération peut être obtenue sous certaines conditions et après étude du dossier par l'assurance maladie.

Une meilleure connaissance de la pathologie par le grand public et les professionnels de santé limiterait le phénomène d'errance thérapeutique en réduisant le délai diagnostique et permettrait une amélioration des coûts de santé engendrés. Cela passerait par une meilleure formation des professionnels de santé (spécialistes de l'endométriose) et par l'élaboration de protocoles de prise en charge afin de faciliter le parcours de soin des patientes.

XIII) Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité le plus accessible. Plus qu'un expert du médicament, le pharmacien s'est vu allouer plusieurs missions telle que l'éducation pour la santé ou encore assurer la continuité des soins par la mise en place de programme d'accompagnement des patients (entretiens pharmaceutiques).

Dans le cadre de l'endométriose, le pharmacien peut apporter son aide à plusieurs niveaux et participer à la coordination des soins.

1) Aide au dépistage diagnostic

Les patientes qui souffrent d'endométriose sont traitées dans un premier temps pour dysménorrhées et douleurs pelviennes chroniques. La détection précoce des patientes au profil endométriosique lors de l'échange au comptoir par le pharmacien d'officine permettrait un diagnostic plus rapide et une meilleure prise en charge :

- Dysménorrhées importantes
- Syndrome prémenstruel marqué
- Absentéisme scolaire en période de règles
- Utilisation fréquente d'analgésiques pour douleurs pelviennes
- Prescription de contraceptif oral pour cause de règles difficiles
- Douleurs réfractaires aux antalgiques de palier I
- Prédisposition familiale à la maladie
- Douleurs lors des rapports sexuels

Le pharmacien devra, en fonction du cas, rediriger la patiente vers les structures adaptées à savoir un gynécologue si il n'y a jamais eu de consultation auparavant, voir un centre expert de l'endométriose dans le but de réaliser des examens plus approfondis et d'établir un diagnostic.

2) Dispensation

La dispensation est l'activité principale du pharmacien. Elle comprend l'analyse pharmaceutique de la prescription avec acte de délivrance conformément aux règles de bonnes pratiques ainsi que le conseil associé à cet acte.

L'analyse pharmaceutique de la prescription:

- Vérification de la validité et la régularité de l'ordonnance (date, type d'ordonnance, identité du patient et du prescripteur)
- Identification des spécialités prescrites (compatibilité avec le profil du patient et la qualification du prescripteur, allergies éventuelles, redondances, interactions et contre-indications potentielles)
- Existence de traitements et/ou pathologie associés, automédication

Délivrance du traitement : mise à disposition avec substitution générique si nécessaire

Le Conseil associé dans le cadre d'une prescription médicamenteuse:

- Indication principale du traitement et bénéfice associé
- Modalités de prises (horaire, durée du traitement, plan de posologie)
- Information sur les effets indésirables potentiels les plus fréquents pouvant conduire à un défaut d'observance

Dans le cadre de l'endométriose, les prescriptions concernent principalement les traitements analgésiques par voie orale type AINS, les contraceptifs hormonaux et stérilets ainsi que les analogues de la GnRH.

3) Le conseil associé

Le pharmacien devra réaliser un double control en s'assurant que la patiente ne présente pas de terrain propice à une contre-indication relative à la thérapie hormonale (tabagisme, âge, surpoids, maladie métabolique, antécédent familial ou personnel de maladie cardiovasculaire, pathologie inflammatoire chronique évolutive...)

Cette démarche peut se faire à l'aide de questions simples : est-ce la première prescription pour ce type de traitement ? Avez-vous d'autres pathologies pour lesquels vous êtes traitée ou pas ? Etes-vous fumeuse ? Etes-vous sujette aux migraines ?

Le risque d'accident thromboembolique est rare mais grave. Le pharmacien devra informer la patiente sur la démarche à suivre en cas de signes d'alerte (œdème, douleur soudaine du membre inférieur, douleur thoracique, dyspnée...)

A la manière d'un entretien thérapeutique, le pharmacien devra s'assurer de la compréhension par la patiente de l'intérêt de cette prescription à savoir l'obtention d'une aménorrhée avec diminution des symptômes douloureux de l'endométriose. Il devra rassurer la patiente sur l'absence de risque ou de dangerosité de cette aménorrhée qui sera réversible à l'arrêt du traitement. L'amélioration des symptômes est généralement obtenue après une observance de 2 ou 3 cycles.

Chez les patientes pour qui il n'y a jamais eu de traitement contraceptif, des conseils sur les modalités de prise doivent être donnés:

- Ouverture de la boîte et visualisation de la plaquette
- Identification des comprimés actifs et inactifs pour les COC
- Identification du sens de prise des comprimés
- Instauration à raison de 1 comprimé par jour le premier jour du cycle ou à n'importe quel moment du cycle (fonction de la spécialité utilisée)
- Prise quotidienne à heure fixe (utilisation de rituel associé ou d'un réveil afin de prévenir les oublis)
- Conduite à tenir en cas d'oubli
- Modalités de conservation

Le pharmacien devra aussi informer sa patiente sur la survenue d'effets indésirables et sur la nécessité de consulter en cas de symptômes persistants ou invalidants. En cas d'utilisation d'un implant, expliquer à la patiente l'intérêt des vérifications quotidiennes par palpation.

La pathologie gynécologique est parfois difficile à aborder, un travail sur la relation patient pharmacien à toute sa place dans la gestion de l'endométriose. Le pharmacien par ses connaissances peut aider à une meilleure acceptation de la situation par la patiente, l'informer sur les solutions et traitements qui existent. Il peut, de par sa disponibilité, avoir un rôle d'écoute, de soutien psychologique, répondre aux interrogations de sa patiente et réévaluer régulièrement l'observance thérapeutique. Il pourra suivre l'évolution, l'amélioration des symptômes et la tolérance au traitement. Dans le cas contraire, un changement de ligne thérapeutique sera envisageable après consultation du médecin.

Enfin, une présentation des mesures hygiéno-diététiques peut être faite en insistant sur leur bénéfice (l'amélioration de la douleur): une alimentation riche en antioxydants, la limitation des aliments gras, de la viande rouge et des sucres, privilégier les fruits et les légumes de saison, pratiquer une activité physique régulière et adapté à la période du cycle, opter pour des rythmes de sommeil réguliers. Il pourra évoquer le bénéfice ressenti suite à l'utilisation de thérapies alternatives ou de compléments alimentaires prévus à cet effet (voir page 93-94).

XIV) Le point sur la recherche

L'endométriose est une pathologie qui présente encore plusieurs zones d'ombre. Les difficultés diagnostiques ainsi que l'absence de traitement curatif font d'elle le support de nombreuses recherches portant sur tous les aspects de la maladie.

Des efforts doivent être entrepris afin d'optimiser sa prise en charge globale ainsi que le parcours de soins. Cela passe par en premier lieu par une meilleure connaissance de la maladie afin de développer de nouvelles méthodes diagnostic et d'adapter le traitement à chaque patiente.

Les objectifs sont tout d'abord le développement de la recherche.

Trois axes principaux :

- la recherche sur l'origine de cette maladie se concentrera sur les circonstances d'apparition ainsi que sur les mécanismes de développement par identification des anomalies moléculaires et/ou génétiques favorisant sa survenue
- la recherche sur le plan diagnostique visera la mise au point de nouvelles méthodes de détection de la maladie, moins invasives et plus rapides réduisant le délai de découverte
- la recherche portant sur le traitement tentera de développer de nouvelles thérapies ciblant les défaillances moléculaires identifiées et de mettre en place des techniques de chirurgie mieux adaptées

Physiopathologie	Diagnostic	Traitement
Défaillance de l'immunité locale responsable du développement des lésions	Marqueurs sanguins diagnostiques	Restauration de la réponse immunitaire locale au niveau des implants
Anomalie de récepteurs aux œstrogènes au niveau des lésions	Technique d'imagerie tomographie par émission de positrons utilisant un analogue d'œstrogène marqué pour détecter les lésions	Utilisation des ultrasons afin de dévitaliser les nodules
Identification de gènes de prédisposition à la pathologie (caractère héréditaire de l'endométriose)	Marqueurs spécifiques de la maladie dans le sang menstruel	Nouvelle technique de chirurgie de retrait des nodules par vaporisation (PlasmaJet®) déjà adoptée qui limite la destruction des tissus sains environnants
Rôle des toxines environnementales et des perturbateurs endocriniens		Développement de thérapies non hormonales afin de palier au désir de grossesse
Effets de l'endométriose sur la grossesse (risque de fausse couche? retard de croissance ?)		Rôle de l'alimentation sur l'amélioration des douleurs
Effet du stress oxydatif		
Mécanismes à l'origine de l'infertilité		

Figure 40 Pistes de recherche sur l'endométriose

XV) Conclusion

La promotion et le soutien de l'effort de recherche dans le domaine de l'endométriose sont à poursuivre aux vues de l'état des connaissances actuelles, de la prévalence et du retard diagnostic. Un bilan sur l'avancée des recherches a été produit en 2019 en collaboration avec l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale afin de définir les axes à promouvoir et de faire avancer les connaissances(90).

Les thérapies disponibles permettent certes une amélioration des douleurs ressenties mais aucune thérapie n'a offert de guérison jusqu'à aujourd'hui. De plus des phénomènes d'échappement thérapeutiques ont été rapportés avec récurrence des symptômes après traitements.

Des objectifs de santé publique ont été détaillés dans une lettre présentée par la ministre de la santé le 8 mars 2019 afin de renforcer la prise en charge. Deux axes majeurs ont été décrits :

- Lutter contre la méconnaissance de l'endométriose par la mise en place de campagnes d'information du grand public et par une formation approfondies des professionnels de santé pour permettre une détection plus précoce notamment chez les jeunes filles
- Améliorer l'accompagnement de ces femmes par la création de « filières endométriose » dans chaque région composées de différents professionnels de santé et soutenues par les associations de patientes, filières particulièrement axées sur l'accompagnement des patientes douloureuses et pour celles présentant des troubles de l'infertilité

Ces objectifs ont pu voir le jour depuis par des actions concrètes comme la mise au programme de l'endométriose dans les études médicales de second cycle ou la création de filières de soins dans trois agences régionales de santé pilotes (Auvergne-Rhône-Alpes, PACA et Ile-de-France). La création de filières d'experts de l'endométriose offrira une meilleure coordination et permettra d'éviter la discontinuité du parcours de soins.

Pour conclure, les femmes doivent savoir que les douleurs menstruelles ne sont pas un phénomène anodin et qu'il faut consulter quand cela s'avère nécessaire. L'idée selon laquelle il est normal d'avoir mal pendant ses règles est une fausse idée de société contre laquelle il faut se battre.

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Coupe frontale de l'appareil génital féminin
Figure 2	Cycle menstruel
Figure 3	Cycle folliculaire
Figure 4	Follicule primordiale
Figure 5	Follicule primaire
Figure 6	Follicule secondaire
Figure 7	Follicule tertiaire
Figure 8	Follicule De Graaf
Figure 9	Variation cyclique de l'endomètre utérin
Figure 10	Endomètre utérin
Figure 11	Localisation des zones d'endométriose
Figure 12	Représentation du flux rétrograde de fragments de tissu endométrial
Figure 13	Réaction inflammatoire et cellules productrices de MMPs et TIMPs
Figure 14	Angiogénèse tumorale
Figure 15	Transformations catalysées par l'aromatase
Figure 16	Synthèse : physiopathologie de l'endométriose
Figure 17	Extraction et ouverture d'un endométriome
Figure 18	Score de l'American Fertility Society révisé
Figure 19	Indice de fertilité de l'endométriose
Figure 20	Echelle visuelle analogique
Figure 21	Endometriosis Health Profile 30 (EHP-30)
Figure 22	Image échocendoscopique axiale. Atteinte sigmoïdienne « nodule suspendu », vues endoscopique (→) et échographique (>)
Figure 23	Chirurgie laparoscopique en gynécologie
Figure 24	Stratégie diagnostique devant des symptômes douloureux pelviens chroniques
Figure 25	Hystérosalpingographie normale (à gauche) et obstruction tubaire proximale bilatérale (à droite)

- Figure 26 Le concept du rôle des points de contrôle immunitaires des cellules NK dans l'immunopathogenèse de l'endométriose
- Figure 27 Mécanisme d'action des AINS
- Figure 28 Prise en charge pour endométriose chez une patiente sans désir de grossesse
- Figure 29 Liste des contraceptifs combinés commercialisés en France
- Figure 30 Effets secondaires potentiels sous œstroprogestatifs
- Figure 31 Risque de survenue d'accident thromboembolique veineux par an
- Figure 32 Système intra utérin au lévonorgestrel MIRENA®
- Figure 33 Site d'insertion de l'implant NEXPLANON®
- Figure 34 Caractéristiques des spécialités analogues de la GnRH disponibles en France possédant une indication pour endométriose
- Figure 35 Liste des spécialités génériques de VISANNE commercialisées au 2 juillet 2020
- Figure 36 Autres spécialités ayant l'AMM pour le traitement de l'endométriose
- Figure 37 Principe de fécondation in vitro
- Figure 38 Alimentation en cas d'endométriose
- Figure 39 Coût annuel moyen de l'endométriose par pays
- Figure 40 Pistes de recherche sur l'endométriose

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Endométriose | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
2. The history of endometriosis - PubMed [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853333/>
3. Reflexions_sur_l'endometriose_en_france.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://www.endomind.eu/wp-content/uploads/2019/02/Reflexions_sur_l'endometriose_en_france.pdf
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-69.
5. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* juin 1997;24(2):235-58.
6. Endométriose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>
7. 190308_-_communique_de_presse_-_endometriose.pdf [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/190308_-_communique_de_presse_-_endometriose.pdf
8. Généralités sur l'appareil génital féminin - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>
9. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
10. Hennebicq DS. Ovogenèse, folliculogenèse fécondation. :34.
11. HisSpec / HS-Fam-Ovr-006-0-b [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Fam-Ovr-006-0-b.htm>
12. HisSpec / HS-Fam-Ovr-012-0-b [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Fam-Ovr-012-0-b.htm>
13. HisSpec / HS-Fam-Ovr-010-0-b [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Fam-Ovr-010-0-b.htm>
14. HisSpec / HS-Fam-Ovr-015-0-b [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Fam-Ovr-015-0-b.htm>
15. HisSpec / HS-Fam-Ovr-017-0-b [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.histology.be/atlas/HSH/HisSpe/HS-Fam-Ovr-017-0-b.htm>
16. Tulkens PM. Systèmes endocriniens 5. Androgènes, oestrogènes, progestagènes. 2013;42.
17. ESTRADIOL.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ESTRADIOL.pdf>

18. PubChem. Progesterone [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5994>
19. Histologie des organes [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=5&itm=207&g=1&d=1>
20. Appareil Génital Féminin page 29 [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/frs_29_F.html
21. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* mars 1986;67(3):335-8.
22. Cohen M, Quilichini J, Boubli L, Blanc B. [Sites of endometriosis]. *Rev Prat.* 21 avr 1990;40(12):1091-6.
23. Masson E. L'écho-endoscopie dans le diagnostic de l'endométriose digestive [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/101111/l-echo-endoscopie-dans-le-diagnostic-de-l-endometr>
24. Localisations caractéristiques de foyers d'endométriose [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/popupgenital/06pathologie/endometriose.html>
25. Physiopathologie de l'endométriose - EM consulte [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/178873/physiopathologie-de-l-endometriose>
26. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 1 août 2019;40(4):1048-79.
27. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2003;30(1):41-61.
28. Beliard A, Noël 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. *Fertil Steril.* nov 2002;78(5):973-8.
29. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic Factors in Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2002;955(1):89-100.
30. Beliard A, Noël 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. *Fertil Steril.* nov 2002;78(5):973-8.
31. Medina C, Radomski MW. Role of matrix metalloproteinases in intestinal inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2006;318(3):933-8.
32. 2000_4_567.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1693/2000_4_567.pdf?sequence=1
33. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers.* 27 janv 2014;6(1):240-96.
34. Machado DE, Berardo PT, Palmero CY, Nasciutti LE. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 19 janv 2010;29(1):4.

35. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril.* avr 1993;59(4):778-82.
36. Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, Jafarzadeh M, Hajjarian M, Pezeshki Z, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. *Int J Fertil Steril.* juill 2013;7(2):96-9.
37. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* mars 1993;59(3):681-4.
38. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 15 janv 2009;360(3):268-79.
39. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update.* juill 2013;19(4):406-18.
40. Avendaño C, Menéndez JC. Anticancer Drugs That Modulate Hormone Action. In: *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 31 oct 2020]. p. 81-131. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978044462649300003X>
41. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen Production and Metabolism in Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2002;955(1):75-85.
42. Wen DX, Xu YF, Mais DE, Goldman ME, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor operate through distinct signaling pathways within target cells. *Mol Cell Biol.* déc 1994;14(12):8356-64.
43. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2000;85(8):2897-902.
44. Masson E. Physiopathologie de l'endométriose [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/178873/physiopathologie-de-l-endometrioise>
45. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* août 2018;51:1-15.
46. Masson E. Les formes anatomocliniques de l'endométriose [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/118046/les-formes-anatomocliniques-de-l-endometrioise>
47. Endométriome ovarien - Dr Marc ARENS [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://drarens.be/kystectomie-ovarienne/>
48. Orphanet: Endométriose extra pelvienne [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=137820
49. 03.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <http://files.qu-est-ce-que-l-endometrioise.webnode.fr/200000176-1b4db1c495/03.pdf>
50. Bulun SE. Chapter 25 - Endometriosis. In: Strauss JF, Barbieri RL, éditeurs. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2019 [cité 2 nov 2020]. p. 609-642.e7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000251>

51. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):88-97.
52. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* août 2008;90(2):247-57.
53. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 11 déc 2013;11:112.
54. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, Cédric-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 ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 déc 2015;43(12):806-9.
55. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* oct 2010;94(5):1609-15.
56. Endofrance : Association Française de lutte contre l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.endofrance.org/>
57. prise_en_charge_de_l'endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_l'endometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
58. Échelle visuelle analogique [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://bouarroudj.net/echelle-visuelle-analogique/>
59. Fauconnier A, Staraci S, Daraï E, Descamps P, Nisolle M, Panel P, et al. A self-administered questionnaire to measure the painful symptoms of endometriosis: Results of a modified DELPHI survey of patients and physicians. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* févr 2018;47(2):69-79.
60. Jones G, Jenkinson C, Taylor N, Mills A, Kennedy S. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod.* 1 oct 2006;21(10):2686-93.
61. Dogan F, Jonathan C, Douvier S, Sagot P. Qualité de vie après chirurgie de l'endométriose pelvienne profonde : évaluation d'une version française de l'EHP-30. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2 juill 2015;45.
62. Gimonet H, Laigle-Querat V. Endométriose digestive : aspects radiologiques. *Côlon Rectum.* 1 août 2016;10(3):167-71.
63. Masson E. L'écho-endoscopie dans le diagnostic de l'endométriose digestive [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/101111/l-echo-endoscopie-dans-le-diagnostic-de-l-endometr>
64. Masson E. Endométriose urétérale et vésicale [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/650013/endometriose-ureterale-et-vesicale>
65. Garry R. Laparoscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 févr 2006;20(1):89-104.

66. Gynaecological laparoscopy | Health Information | Bupa UK [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.bupa.co.uk/health-information/womens-health/gynaecological-laparoscopy>
67. Guena MN, Amvene JM, Moifo B, Nkeugoung B, Diallo C, Amvene SN, et al. Pratique de l'HystéroSalpingoGraphie à l'Hôpital Régional de Ngaoundéré [Internet]. undefined. 2014 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: </paper/Pratique-de-l%E2%80%99Hyst%C3%A9roSalpingoGraphie-%C3%A0-l%E2%80%99H%C3%B4pital-de-Guena-Amvene/295c9eacf88afb945b3bb8bdce785e1c5989694e>
68. Warren LA, Shih A, Renteira SM, Seckin T, Blau B, Simpfendorfer K, et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Mol Med*. 19 mars 2018;24(1):1.
69. Freitag N, Pour SJ, Fehm TN, Toth B, Markert UR, Weber M, et al. Are uterine natural killer and plasma cells in infertility patients associated with endometriosis, repeated implantation failure, or recurrent pregnancy loss? *Arch Gynecol Obstet*. déc 2020;302(6):1487-94.
70. Ścieżyńska A, Komorowski M, Soszyńska M, Malejczyk J. NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis. *J Clin Med* [Internet]. 14 sept 2019 [cité 1 nov 2020];8(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780982/>
71. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. mars 2017;6(1):34-41.
72. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. juill 2017;23(4):481-500.
73. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? - *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-255/Reactions-d-hypersensibilite-immmediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>
74. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;39.
75. Risque thromboembolique des pilules estroprogestatives : informations pour les femmes et les professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Risque-thromboembolique-des-pilules-estroprogestatives-informations-pour-les-femmes-et-les-professionnels-de-sante/(offset)/3)
76. Duranteau L. Contraception par progestatifs. *EMC - Gynécologie*. janv 2008;3(1):1-12.
77. Document PGR Kyleena.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.bayer.fr/sites/default/files/documentsproduits/Document%20PGR%20Kyleena.pdf>
78. Lévonorgestrel : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
79. Implant contraceptif Nexplanon : renforcement des mesures de réduction du risque de migration notamment dans l'artère pulmonaire - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Implant-contraceptif-Nexplanon-renforcement-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-migration-notamment-dans-l-artere-pulmonaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

80. Risque de migration de l'implant contraceptif NEXPLANON : renforcement des mesures de vigilance [Internet]. VIDAL. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
81. Résumé des caractéristiques du produit - ENANTONE L.P. 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C. ou I.M.) à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63558417&typedoc=R>
82. Endométriose : ENDOVELA, nouveau médicament générique de VISANNE (diénogest) [Internet]. VIDAL. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
83. Masson E. Récidive de la douleur après chirurgie pour endométriose profonde : pourquoi ? Que faire ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/862595/recidive-de-la-douleur-apres-chirurgie-pour-endome>
84. Déroulement d'une FIV: quelles sont les étapes du traitement? [Internet]. inviTRA. 2020 [cité 22 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.invitra.com/fr/le-processus-de-la-fecondation-in-vitro/>
85. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2017;399.
86. Le stress oxydatif, nouvelle cible contre l'endométriose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/stress-oxydatif-nouvelle-cible-contre-endometriose>
87. Della Corte L, Noventa M, Ciebiera M, Magliarditi M, Sleiman Z, Karaman E, et al. Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review. J Complement Integr Med. 23 sept 2020;17(3).
88. Reconnaissance et prise en charge de l'endométriose - Sénat [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2013/qSEQ130305491.html>
89. WERF EndoCost study shows loss of productivity is higher than direct healthcare costs | World Endometriosis Research Foundation [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <http://endometriosisfoundation.org/news/article/werf-endocost-study-shows-loss-of-productivity-is-higher-than-direct-healthcare-costs/>
90. Fertilité, endométriose : l'Inserm fait le point sur les recherches [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/fertilite-endometriose-linserm-fait-le-point-sur-les-recherches/34633/>

