



HAL
open science

Thérapeutiques actuelles, nouvelles perspectives dans le traitement de l'endométriose et place du pharmacien dans sa prise en charge

Karine Osmo

► **To cite this version:**

Karine Osmo. Thérapeutiques actuelles, nouvelles perspectives dans le traitement de l'endométriose et place du pharmacien dans sa prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04086369

HAL Id: dumas-04086369

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04086369>

Submitted on 2 May 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**THERAPEUTIQUES ACTUELLES, NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LE
TRAITEMENT DE L'ENDOMETRIOSE ET PLACE DU PHARMACIEN DANS SA
PRISE EN CHARGE**

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Karine Osmo

Soutenue le 29 septembre 2022

Président M. Poucheret Patrick, Professeur des Universités

Directeur Mme Laurent Matha Valérie, Maître de Conférence des Universités

Assesseurs M. Alauze Louis, Docteur en Pharmacie
Mme Fontanaud Émilie, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Mme Matha. Je vous remercie pour votre encadrement tout au long de la rédaction de cette thèse. Votre implication et vos corrections précises ont grandement participé à son aboutissement.

A M. Poucheret. Vous êtes le professeur le plus pragmatique de mon cursus. Présents pour les étudiants et toujours prêt à aider, vous m'avez appris beaucoup. Je vous en remercie sincèrement.

A Louis. Mon acolyte, mon ami. Tu es une personne que tout le monde aimerait avoir dans son entourage. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apportée depuis qu'on se connaît.

A Émilie. Merci d'être toujours souriante et présente depuis ces années.

C'est un honneur que vous fassiez partie de mon jury.

A Thibault. Mon partenaire de vie, confident, bientôt papa. Je te remercie de m'apporter tant de choses au quotidien et de m'aider à m'épanouir chaque jour.

A ma famille. Mes parents, mon frère, mes grands-parents. Merci d'avoir soutenu mes projets, mes choix, et de m'apporter une stabilité depuis toujours.

A mes meilleurs amis. Clarisse, Romane, Anissa, Emma, Maëlle, Marine, Romain. On se connaît depuis tellement d'années et on a vécu tellement de choses ensemble. Vous êtes ma deuxième famille. Mes neveux et nièces, Amélia, Sacha, et Soan, de merveilleux petits anges.

A mes amis de pharma. Thomas, les Hugo, Coralie, Kévin, Louis, et tous les autres. A nos débuts en P2, suivis de superbes années à vos côtés. Merci d'avoir fait partie de cette aventure. Des années inoubliables.

A mes collègues de Castries. Cédric, tu m'as prise sous ton aile et appris tellement de choses. Je t'en remercie sincèrement. Fany, July, et toi avez été des collègues géniaux.

Théo et Maureen, Maurane, Charlène, Marine, mes amis.

Mes professeurs, mes collègues.

Merci.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES :.....	12
LISTE DES TABLEAUX :.....	13
INTRODUCTION	14
I- L'ANATOMIE GENERALE ET LES FONCTIONS DE L'APPAREIL GENITAL	
FEMININ	15
A. LES ORGANES GENITAUX INTERNES.....	16
1) Les ovaires	16
2) Les trompes utérines.....	17
3) L'utérus.....	19
a. L'anatomie	19
b. L'histologie.....	20
4) Le vagin.....	22
B. LES ORGANES GENITAUX EXTERNES	24
1) Le mont du pubis	24
2) Les grandes lèvres.....	24
3) Les petites lèvres.....	24
4) Le vestibule	24
5) Le clitoris.....	24
II- LA PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ.....	26
A. LA MISE EN PLACE DU CYCLE OVARIEN	26
1) L'ovogenèse	26
2) La folliculogenèse	27
a. La croissance folliculaire basale.....	27
b. La croissance folliculaire terminale.....	28
B. LES DIFFERENTES PHASES DU CYCLE OVARIEN PROPREMENT DIT	30
1) La phase folliculaire	30
2) La phase ovulatoire.....	31
3) La phase lutéale.....	31
C. LA REGULATION HORMONALE DU CYCLE OVARIEN.....	31
1) La phase folliculaire	32
2) L'ovulation	34

3)	<i>La phase lutéale</i>	34
D.	LES DIFFERENTES PHASES DU CYCLE ENDOMETRIAL.....	35
1)	<i>Les différentes phases et les modifications endométriales</i>	35
2)	<i>Les modifications des autres organes</i>	38
a.	Le myomètre.....	38
b.	Le col utérin	39
c.	Les trompes	39
III- LES GENERALITES SUR L'ENDOMETRIOSE.....		40
A.	DEFINITION.....	40
B.	L'HISTORIQUE DE LA MALADIE.....	40
1)	<i>Dans l'Antiquité</i>	40
2)	<i>Au Moyen-Âge</i>	41
3)	<i>La Renaissance</i>	41
4)	<i>Du XVII^e au XIX^e siècle</i>	41
5)	<i>Du XX^e siècle à nos jours</i>	42
C.	L'EPIDEMIOLOGIE.....	43
D.	LES DIFFERENTS TYPES D'ENDOMETRIOSES	44
1)	<i>L'endométriase extra-utérine</i>	44
a.	La péritonéale	44
b.	L'ovarienne	45
c.	La profonde.....	46
2)	<i>L'endométriase intra-utérine</i>	47
3)	<i>L'endométriase extra-génitale</i>	47
4)	<i>Les différentes classifications des différents stades de l'endométriase</i>	48
a.	Le score de l'American Fertility Society score (AFS)	48
b.	La classification FOATI (Foyer, Ovaires, Adhérences, Trompes, Inflammation).....	50
E.	LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE.....	50
1)	<i>Les principales théories physiopathologiques de l'endométriase</i>	50
a.	La théorie de l'implantation.....	50
b.	La théorie de la métaplasie coelomique.....	51
c.	La théorie des restes embryonnaires.....	51
d.	La théorie métastatique par voie vasculaire et lymphatique	52
e.	La théorie des cellules souches.....	52
2)	<i>La physiopathologie de l'endométriase péritonéale</i>	52
a.	La survie des cellules menstruelles refluées	53
b.	L'adhésion à la surface péritonéale	53
c.	L'invasion	54
d.	Les facteurs immunitaires.....	54
e.	L'angiogenèse	55
f.	Les perturbations hormonales.....	55
3)	<i>La physiopathologie de l'endométriase ovarienne</i>	56
4)	<i>La physiopathologie de l'endométriase profonde</i>	56

F.	L'ETIOLOGIE DE L'ENDOMETRIOSE ET SES FACTEURS DE RISQUES	57
1)	<i>Les facteurs hormonaux</i>	57
2)	<i>Les facteurs immunitaires et inflammatoires</i>	57
3)	<i>Les facteurs génétiques</i>	57
4)	<i>Les facteurs épigénétiques</i>	58
a.	Les gènes hyperméthylés.....	58
b.	Les gènes hypométhylés.....	59
c.	Les dérégulations des miARN et l'altération des histones.....	59
5)	<i>Les facteurs environnementaux</i>	61
6)	<i>Les facteurs liés au mode de vie</i>	62
G.	LES SYMPTOMES ET LES CONSEQUENCES DE L'ENDOMETRIOSE.....	62
1)	<i>Les symptômes de l'endométriose</i>	62
a.	Les douleurs pelviennes chroniques.....	62
b.	Les douleurs digestives	63
c.	Les douleurs urinaires.....	63
2)	<i>Les conséquences de l'endométriose</i>	64
a.	L'infertilité.....	64
b.	Le retentissement sur la vie sociale	64
H.	LE DIAGNOSTIC DE L'ENDOMETRIOSE	65
1)	<i>L'examen clinique</i>	65
a.	L'interrogatoire	65
b.	L'inspection.....	66
c.	Le toucher vaginal.....	67
2)	<i>Les examens paracliniques</i>	67
a.	L'échographie pelvienne endovaginale (EEV).....	67
b.	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	67
c.	Le coloscanner	68
d.	L'hystérosalpingographie (HSG).....	68
e.	L'écho-endoscopie rectale.....	68
f.	La cœlioscopie	68
3)	<i>Les nouvelles perspectives diagnostiques</i>	69
IV- LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE		71
A.	LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE.....	71
1)	<i>L'hormonothérapie</i>	71
a.	La contraception oestroprogestative (COP).....	72
b.	Les microprogestatifs.....	74
c.	Les macroprogestatifs.....	74
d.	Les dispositifs intra-utérin (DIU) au lévonogestrel	76
e.	Le Danazol.....	76
f.	Les analogues de la GnRH	76
2)	<i>Les antalgiques classiquement utilisés</i>	78
3)	<i>Les antalgiques neuropathiques</i>	79

a.	Les antidépresseurs	79
b.	Les antiépileptiques	79
B.	LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE	80
1)	<i>La chirurgie conservatrice</i>	80
a.	De l'endométriose superficielle	80
b.	Des kystes ovariens.....	81
c.	Des lésions sous péritonéales	81
2)	<i>La chirurgie radicale</i>	82
3)	<i>Les complications chirurgicales</i>	82

V- LES NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DE L'ENDOMETRIOSE ..84

A.	LES DERNIERES THERAPEUTIQUES HORMONALES	84
1)	<i>L'antagoniste de la GnRH</i>	84
2)	<i>Les inhibiteurs de l'aromatase</i>	85
3)	<i>Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)</i>	86
4)	<i>Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM)</i>	87
B.	LES INHIBITEURS SPECIFIQUES	88
1)	<i>Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNFα)</i>	88
2)	<i>L'inhibiteur des métalloprotéases (MMP)</i>	90
3)	<i>Les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)</i>	90
4)	<i>Les inhibiteurs de mammalian Target Of Ripamycin (mTOR)</i>	92
5)	<i>Les inhibiteurs de la Cyclo-Oxygénase 2 (COX-2)</i>	92
C.	LE TRAITEMENT EPIGENETIQUE.....	94
1)	<i>Le mécanisme antiprolifératif</i>	94
2)	<i>Les mécanismes anti-angiogénique et anti-inflammatoire</i>	94
3)	<i>Le mécanisme suppresseur de l'invasion</i>	95
4)	<i>La suppression de la contractilité utérine</i>	95
5)	<i>L'effet antinociceptif</i>	95
D.	LES AUTRES THERAPIES MEDICAMENTEUSES	96
1)	<i>Les statines</i>	96
2)	<i>La metformine</i>	97
3)	<i>La rosiglitazone</i>	98
4)	<i>Les agonistes dopaminergiques</i>	98
5)	<i>La pentoxifylline</i>	99
6)	<i>La dichloroacétate (DCA)</i>	100

VI- LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENDOMETRIOSE..... 104

A.	LA PRISE EN CHARGE ALLOPATHIQUE.....	104
1)	<i>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</i>	104
2)	<i>Le paracétamol</i>	105
3)	<i>Les antispasmodiques</i>	105

B.	LA PRISE EN CHARGE PAR LA PHYTOTHERAPIE.....	106
1)	<i>La prise en charge des dysménorrhées</i>	106
a.	La camomille matricaire ou allemande.....	106
b.	Le viorne à feuilles de prunier	106
c.	L'actée à grappe noire	106
e.	Le gingembre	107
f.	L'achillée millefeuille	107
2)	<i>La prise en charge par la régulation du terrain hormonal</i>	108
a.	Le Gattilier	108
b.	L'alchémille	109
3)	<i>La prise en charge par la modulation de l'activité hépatique</i>	109
a.	Le chardon-marie	109
b.	L'artichaut	110
4)	<i>La prise en charge des métrorragies</i>	110
5)	<i>La prise en charge de l'inflammation</i>	110
C.	LA PRISE EN CHARGE PAR L'AROMATHERAPIE.....	111
D.	LA PRISE EN CHARGE PAR LA MICRONUTRITION	111
1)	<i>Micronutrition et modulation de l'inflammation</i>	112
a.	Les oméga 3	112
b.	La curcumine.....	112
c.	La vitamine D	113
2)	<i>Micronutrition et modulation du stress oxydatif et de la douleur</i>	113
a.	Le resvératrol	113
b.	Le Pycnogenol®	114
c.	L'extrait de thé vert riche en épigallocatechine gallate (EGCG)	114
d.	La quercétine	115
e.	La vitamine E.....	115
f.	Le zinc	115
g.	Le magnésium	115
h.	La N-acétyl-cystéine (NAC).....	116
3)	<i>Micronutrition et multicompléments</i>	116
E.	LA PRISE EN CHARGE PAR L'ALIMENTATION	116
1)	<i>Consommation d'une alimentation avec des vertus anti inflammatoire et antioxydante</i>	117
a.	Les acides gras	117
b.	Le sucre.....	118
c.	Les fruits et légumes	118
2)	<i>Modulation de l'alimentation et du taux d'œstrogènes</i>	118
a.	Les fibres.....	118
b.	L'alcool.....	119
c.	Le soja	119
3)	<i>Modulation par l'alimentation de la détoxification hépatique</i>	120
F.	LA PRISE EN CHARGE PAR D'AUTRES MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES	121
1)	<i>Les médecines complémentaires antidouleur</i>	121

a.	L'ostéopathie	121
b.	Les thérapies énergétiques.....	121
c.	Les cures thermales	122
d.	Les autres techniques de soulagement proposées.....	123
2)	<i>L'activité physique</i>	124
a.	L'exercice physique.....	124
b.	Le yoga	124
c.	La respiration	124
3)	<i>La régulation des émotions</i>	125
a.	La méditation de pleine conscience.....	125
b.	La sophrologie.....	125
c.	La psychothérapie.....	125
CONCLUSION		127
BIBLIOGRAPHIE		128

Liste des abréviations

17 β -HSD : 17 β -hydroxy-stéroïde déshydrogénase
AC : anticorps
AFS : American Fertility Society
ADN : acide désoxyribonucléique
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN : acide ribonucléique
ASRM : American Society for Reproductive Medicine
AVC : accident vasculaire cérébral
Bcl-2 : lymphome à cellule B (B-cell lymphoma 2)
BFGF : facteur de croissance basique des fibroblastes (Basic Fibroblast Growth Factor)
BP : bipyridines
BPA : bisphénol A
BPC : biphényl polychloré
CA125 : antigène tumoral 125 (Cancer Antigen 125)
CD44 : cluster de différenciation 44
COP : contraception oestroprogestative
CRP : protéine C réactive (C-Reactive Protein)
CRV : (endométriose) de la cloison recto vaginale
COX : cyclo-oxygénase
DCA : dichloroacétate
DHA : acide docosahexaénoïque (DocosaHexaeonic Acid)
DIU : dispositif intra-utérin
DMO : densité minérale osseuse
E2 : œstrogènes
EE : éthinylestradiol
EEV : échographie pelvienne endovaginale
EGCG : épigallocatechine gallate
EHP : profil de santé de l'endométriose (Endometriosis Health Profile)
EN : échelle numérique
EPA : acide écosapeintaénoïque (EcosaPeintaenoic acid)
EPP : endométriose pelvienne profonde
EPS : endométriose pelvienne superficielle
EO : endométriose ovarienne
EP : oestroprogestatif
ER : récepteurs aux œstrogènes (estrogens receptors)
EVA : échelle visuelle analogique
EVS : échelle verbale simple
FDA : Food Drug Academy
FIV : fécondation in vitro
FSE : fibroblastes stromaux endométriaux
FSH : hormone de stimulation folliculaire (Follicule Stimulating Hormone)
GABA : acide gamma-aminobutyrique (Gamma AminoButyrique Acid)
GEE : Groupe d'Étude de l'Endométriose

GnRH : gonadolibérine (Gonadotrophin Releasing Hormone)
HAT : histone acétyltransférase
HDAC : histone désacétylase
HDACI : inhibiteurs des histones désacétylases (Histone Deacetylase Inhibitor)
HE : huile essentielle
HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A
HOXA10 : homeobox A10
HSG : hystérosalpingographie
ICAM : molécule d'adhésion intercellulaire (Intercellular Adhesion Molecule)
IDM : infarctus du myocarde
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IM : intramusculaire
IMC : indice de masse corporelle
IP : intra péritonéale
IPP : inhibiteur de la pompe à proton
IRM : imagerie par résonance magnétique
IV : intraveineuse
J-C : Jésus-Christ
LH : hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone)
LOX : lipo-oxygénase
LP : libération prolongée
MiARN : micro-ARN
MIF : facteur inhibant la migration des macrophages (Macrophage Migration Inhibitory Factor)
MMP : métalloprotéase matricielle
MOS-SF : formulaire abrégé d'étude des résultats médicaux (Medical Outcome Study Short Form)
mTOR : cible mammifère de la rapamycine (Mammalian Target Of Rapamycin)
NAC : N-acétyl-cystéine
NF-KB : facteur nucléaire kappa-B (Nuclear Factor Kappa-B)
NK cells : cellules tueuses naturelles (Natural Killer Cells)
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
P : progestérone
PR : récepteur à la progestérone (Progesterone Receptor)
PG : prostaglandine
PPAR : récepteurs activés par les proliférateurs de péroxysomes (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)
PR : progestérone
RLH : récepteurs à la LH
SC : sous-cutanée
SERM : modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (Specific Estrogen Receptor Modulator)
SF : facteur stéroïdogène (Steroidogenic Factor)
SPRM : modulateur spécifique des récepteurs à la progestérone (Specific Progesterone Receptor Modulator)
TCDD : tétrachlorodibenzodioxine

TENS : stimulation nerveuse électrique transcutanée (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)

TIMP : inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases)

TNF : facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor)

TSA : Trichostatine A

TGF : facteur de croissance transformant (Transforming Growth Factor)

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

VPA : acide valproïque (Valproic Acid)

Liste des figures

Figure 1 : Appareil génital féminin, coupe sagittale médiane	15
Figure 2 : Appareil génital féminin, coupe frontale.....	15
Figure 3 : Organisation histologique de l’ovaire.....	16
Figure 4 : Structure d’une trompe de Fallope	17
Figure 5 : Structure histologique détaillée d’une trompe utérine.....	18
Figure 6 : Coupe sagittale médiane de l’appareil génital féminin et replis du péritoine	19
Figure 7 : Coupe frontale de l’utérus.....	20
Figure 8 : Structure schématique du myomètre	21
Figure 9 : Structures histologies de l’endomètre en phase de prolifération (a) et en post ovulatoire ou phase sécrétoire (b)	22
Figure 10 : Structure de la paroi vaginale.....	23
Figure 11 : Structure des organes génitaux externes féminins	25
Figure 12 : Résumé des différentes étapes de l’ovogenèse	27
Figure 13 : Stades du développement de l’ovocyte et du follicule	28
Figure 14 : Les différents stades de la croissance folliculaire basale	28
Figure 15 : Structure d’un follicule antral mature	29
Figure 16 : Les différents étapes de la folliculogenèse.....	29
Figure 17 : Les différentes phases du cycle ovarien proprement dit	30
Figure 18 : Résumé des principales étapes du cycle ovarien	31
Figure 19 : Variations des concentrations hormonales et les différents évènements ovariens au cours du cycle menstruel	32
Figure 20 : Contrôles hormonaux de la fonction ovarienne en phase folliculaire.....	33
Figure 21 : Contrôles hormonaux de la fonction ovarienne en phase ovulatoire	34
Figure 22 : Contrôles hormonaux de la fonction ovarienne en phase lutéale	35
Figure 23 : Liens entre les modifications ovariennes et utérines au cours du cycle menstruel	36
Figure 24 : Endomètre en phase menstruelle	36
Figure 25 : Endomètre en phase proliférative précoce (a)(b) et tardive (c)(d)	37
Figure 26 : Endomètre en phase sécrétoire précoce (a)(b) et en phase sécrétoire tardive (c)(d)	38
Figure 27 : Lésions rouges vues par laparoscopie (aspect macroscopique) (a) et vues par microscopie (x56) (b) avec la présence de glandes endométriosiques actives entourées de stroma	44
Figure 28 : Lésions noires vues par laparoscopie (aspect macroscopique) (a) et vues par microscopie (x110) (b) avec la présence de glandes endométriales, de stroma et de débris luminaux.....	45
Figure 29 : Opacifications blanches du péritoine vue par laparoscopie (aspect macroscopique) (a) et vues par microscopie(x56) avec des structures glandulaires rares et un maigre stroma entourés de tissu fibreux (b).....	45
Figure 30 : Extraction de l’endométriole, ouverture du kyste et écoulement du liquide chocolat	46
Figure 31 : Mécanismes physiopathologiques de l’endométriose péritonéale	53
Figure 32 : Rôle des miARN dans la traduction des ARNm.....	59
Figure 33 : Régulation épigénétique de l’endométriose	60
Figure 34 : Schéma récapitulatif des mécanismes d’action hypothétiques des xénobiotiques dans la pathogénèse de l’endométriose	61
Figure 35 : Stratégie chronologique de diagnostic de l’endométriose.....	70
Figure 36: Arbre décisionnel de la prise en charge de l’endométriose profonde	82
Figure 37: Cercle vicieux de l’œstradiol et de l’aromatase	85
Figure 38 : Illustration schématique des effets thérapeutiques des HDACIs	96
Figure 39 :Mécanismes physiopathologiques de l’endométriose pouvant être corrigés par la micronutrition .	112
Figure 40 : Métabolisme hépatique des œstrogènes.....	120
Figure 41: Points d’acupression pour soulager les dysménorrhées (a) et le stress (b) ... Erreur ! Signet non défini.	
Figure 42: Zones à stimuler en cas de dysménorrhées, maux de dos, sciatique, stress	122
Figure 43: TENS disponibles à la location ou l’achat en pharmacie	124

Liste des tableaux

Tableau I: Résumé des différentes zones touchées par l'endométriose profonde.....	46
Tableau II: Classification ASRM (1996) de l'endométriose.....	49
Tableau III: Classification FOATI de l'endométriose	50
Tableau IV: Les différents mécanismes possibles de l'infertilité dans l'endométriose	64
Tableau V : Contraceptions orales oestroprogestatives disponibles en France.....	73
Tableau VI: Contraceptifs oraux microdosés.....	74
Tableau VII: Macroprogestatifs disponibles sur le marché dans le cadre du traitement de l'endométriose	75
Tableau VIII: Analogues de la GnRH disponibles sur le marché dans le traitement de l'endométriose.....	77
Tableau IX : Liste des AINS ayant l'AMM dans la prise en charge des dysménorrhées.....	78
Tableau X Tableau récapitulatif des nouvelles approches thérapeutiques médicamenteuses dans l'endométriose	103
Tableau XI: Tableau récapitulatif des plantes pour soulager les dysménorrhées	108
Tableau XII: Tableau récapitulatif des plantes pour réguler le terrain hormonal	109
Tableau XIII: Tableau récapitulatif des plantes pour la modulation hépatique	110
Tableau XIV : Tableau récapitulatif des plantes pour soulager les métrorragies et l'inflammation	111

Introduction

L'endométriose, maladie longtemps ignorée est une pathologie gynécologique chronique et fréquente affectant 10% des femmes en âge de procréer. Longtemps taboue et minimisée car liées aux règles, c'est une pathologie impactant directement le quotidien et la féminité des femmes. Comme son nom l'indique, elle touche l'endomètre et se définit plus précisément comme la présence en dehors de la cavité utérine de tissu semblable à celui-ci.

L'endométriose peut se présenter sous trois formes différentes, péritonéale, forme la plus superficielle, ovarienne appelée également kyste ovarien touchant un ou deux ovaires et profonde, forme la plus sévère. Leur physiopathologie est complexe et reste encore énigmatique. Néanmoins, elle se base sur plusieurs hypothèses théoriques dont la principale retenue est celle des menstruations rétrogrades c'est-à-dire des fragments d'endomètre viables régurgités au moment des règles à travers les trompes de Fallope. Ils sont ensuite déversés dans la cavité péritonéale où ils vont s'implanter et se développer ayant pour conséquence d'engendrer des douleurs pelviennes et pouvant aller jusqu'à l'infertilité.

C'est une pathologie faisant intervenir de multiples réactions hormonales, inflammatoires, épigéniques et environnementales. L'arsenal thérapeutique actuel se base actuellement essentiellement sur le blocage de la fonction ovarienne induisant un climat d'hypœstrogénie. Il se fait par le biais de traitements hormonaux principalement à base d'œstrogènes progestatifs qui constituera le traitement de fond. La composante inflammatoire de la pathologie surtout présente pendant la période périmenstruelle pourra être traitée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans des cas sévères d'endométriose, il peut arriver que ceux-ci ne suffisent pas et la chirurgie pourra être envisagée.

De par son caractère multifactoriel, de nombreuses recherches et études sont en cours concernant la physiopathologie, l'étiologie et ainsi les traitements visant à cibler d'autres composantes que celles hormonales. Certains traitements ont suscité un intérêt particulier et sont toujours en cours d'étude et pourront constituer un nouvel arsenal thérapeutique de la maladie.

Pour le pharmacien d'officine, cette pathologie est fréquemment rencontrée au comptoir. Son rôle est donc important dans sa prise en charge. En effet, outre la prise en charge allopathique déjà très importante (délivrance d'ordonnance, supplémentation antidouleur), de nombreuses autres approches et moyens de soulagement existent comme la phytothérapie, l'aromathérapie, la micronutrition et l'alimentation. C'est ici que le pharmacien d'officine joue un rôle important afin d'adapter ses conseils en fonction de la demande de la patiente endométriosique.

I- L'anatomie générale et les fonctions de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est composé d'organes génitaux internes représentés par les deux ovaires et le tractus reproducteur féminin constitué de deux trompes utérines dites trompes de Fallope, l'utérus, et le vagin. Les organes génitaux externes sont les deux grandes lèvres, les deux petites lèvres et le clitoris, le tout formant la vulve ou mont de Vénus (1) (2).

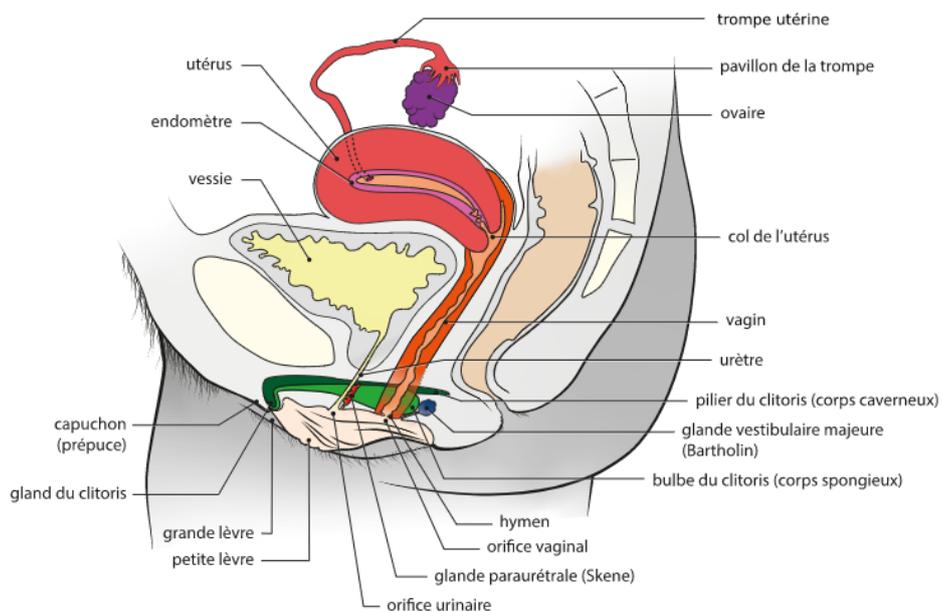


Figure 1 : Appareil génital féminin, coupe sagittale médiane (1)

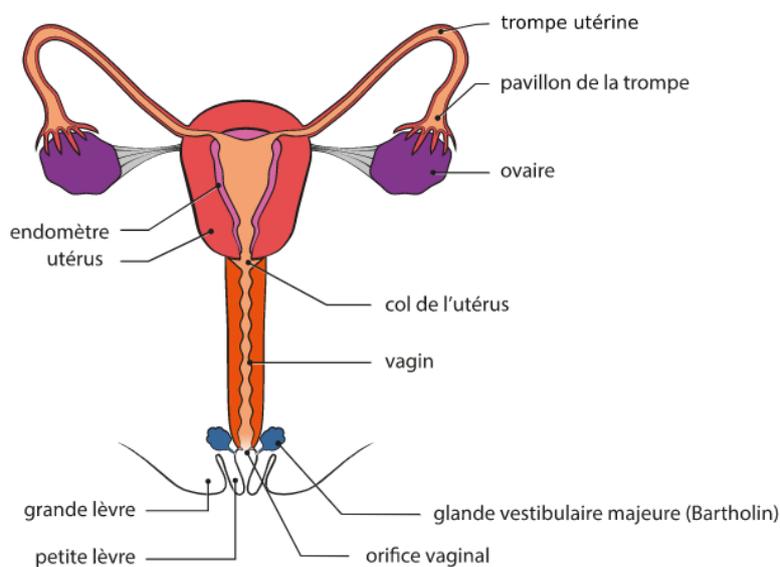


Figure 2 : Appareil génital féminin, coupe frontale (1)

A. Les organes génitaux internes

1) Les ovaires

Ce sont des organes pairs et symétriques en forme d'amande, situés dans la cavité pelvienne de chaque côté de l'utérus et rattachés par un ligament. Ce sont des glandes avec une double fonction. La fonction exocrine permet la libération mensuelle d'un ovocyte II mature lors de l'ovulation à partir de la puberté. La fonction endocrine assure la production et la sécrétion d'hormones sexuelles stéroïdiennes féminines (œstrogènes et progestérone).

L'ovaire est rattaché au ligament large par un repli péritonéal se nommant le mésovarium qui permet le passage des vaisseaux et des nerfs dans l'ovaire, au niveau du hile. De la périphérie vers l'intérieur de l'ovaire, on distingue (Figure 3) :

L'épithélium ovarien, qui est cubique simple, prolongement du revêtement épithélial pavimenteux du mésovarium.

L'albuginée ovarienne, mince couche conjonctive fibreuse dense sous épithéliale faite d'un tissu conjonctif qui est riche en fibroblastes, myofibroblastes et pauvre en fibres de collagène.

La zone corticale (cortex) est située sous l'albuginée et renferme les follicules ovariens.

La zone médullaire (médulla), région la plus profonde de l'ovaire aux limites irrégulières est subdivisée en deux parties : la zone parenchymateuse constituée de tissu conjonctif lâche parcouru par de nombreux vaisseaux et la zone hilaire d'aspect fibreux (3).

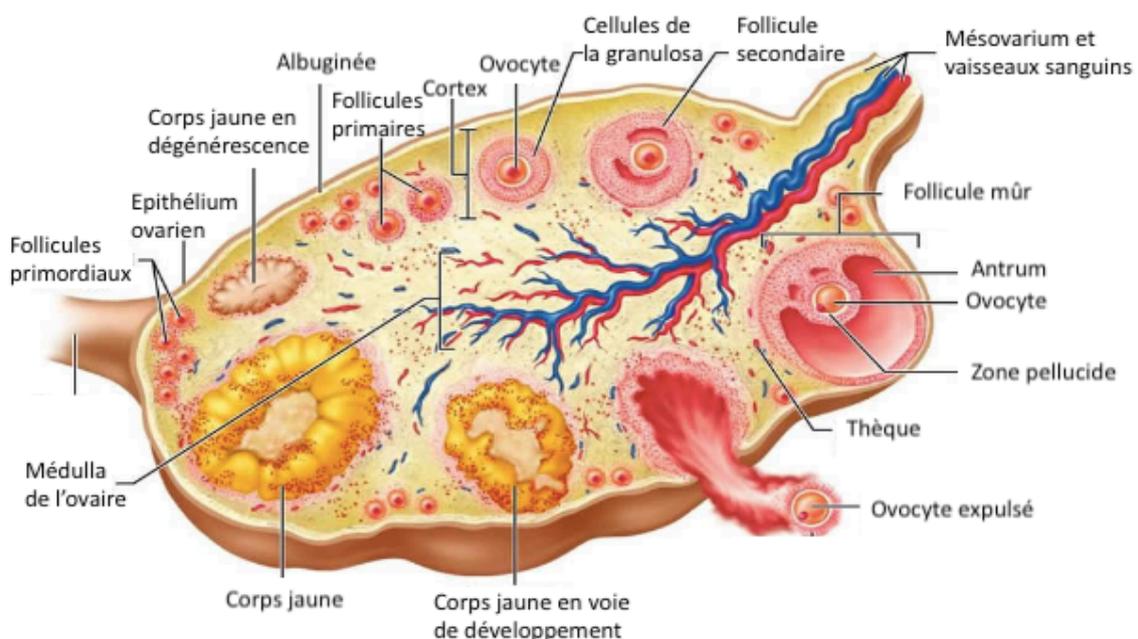


Figure 3 : Organisation histologique de l'ovaire (9)

2) Les trompes utérines

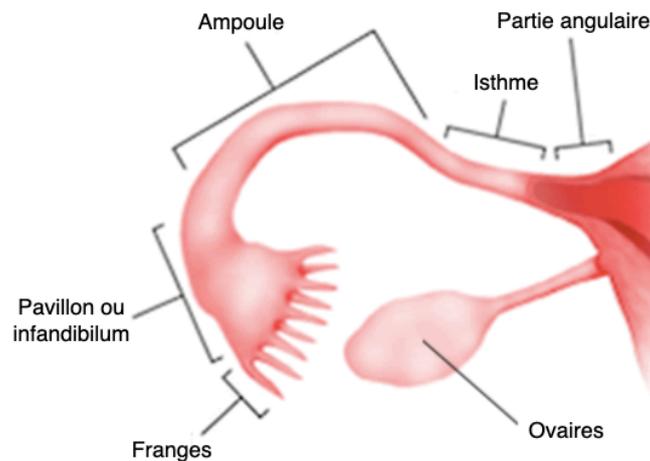


Figure 4 : Structure d'une trompe de Fallope (4)

Les trompes de Fallope s'étendent sur une longueur d'environ 10 à 14 cm de l'ovaire jusqu'à l'utérus. Elles sont composées de trois parties principales : le pavillon, l'ampoule et l'isthme.

La partie ampullaire ou ampoule précède l'extrémité ouverte en direction de l'ovaire dont l'extrémité se nomme le pavillon ou l'infundibulum. Ce dernier n'est pas directement attaché aux ovaires mais s'ouvrent à leurs proximités dans la cavité abdominale. Cette ouverture en forme de tunnel porte de longues projections digitiformes appelées « franges » tapissées d'un épithélium cilié jouant un rôle important dans la captation de l'ovocyte II libéré lors de l'ovulation.

La partie isthmique, plus interne s'ouvre sur la partie supérolatérale de l'utérus et constitue le long tunnel mince comprenant une couche musculuse très épaisse favorisant la rencontre entre les spermatozoïdes et l'ovocyte II.

La partie angulaire correspondant à l'extrémité opposée médiane de la trompe qui s'abouche directement dans la cavité utérine (Figure 4).

La paroi de la trompe comprend trois couches principales : une muqueuse reposant sur le chorion, une musculuse et une couche séreuse externe (Figure 5).

La muqueuse est un labyrinthe de replis longitudinaux anastomosés. Ces plis peuvent être simples ou composés de replis secondaires et tertiaires. L'épithélium de cette muqueuse est dit prismatique simple se composant de quatre types de cellules ; les cellules ciliées et non ciliées étant les plus nombreuses ainsi que des cellules intercalaires et basales. Les cellules ciliées sont nombreuses pendant la période ovulatoire et le mouvement de leurs cils dépend de la période du cycle ovarien. Les cellules non ciliées ou sécrétoires jouent un rôle dans la nutrition et la protection de l'ovocyte en fonction de la période du cycle ovarien (5).

La musculuse est disposée sur deux couches, une circulaire interne et une longitudinale externe. Elle permet d'acheminer l'embryon vers l'utérus grâce aux mouvements ciliaires en amont et aux contractions de cette couche musculuse. Les spermatozoïdes vont eux devoir remonter à contre-courant pour aller en direction de l'ovocyte II libéré lors de l'ovulation (6).

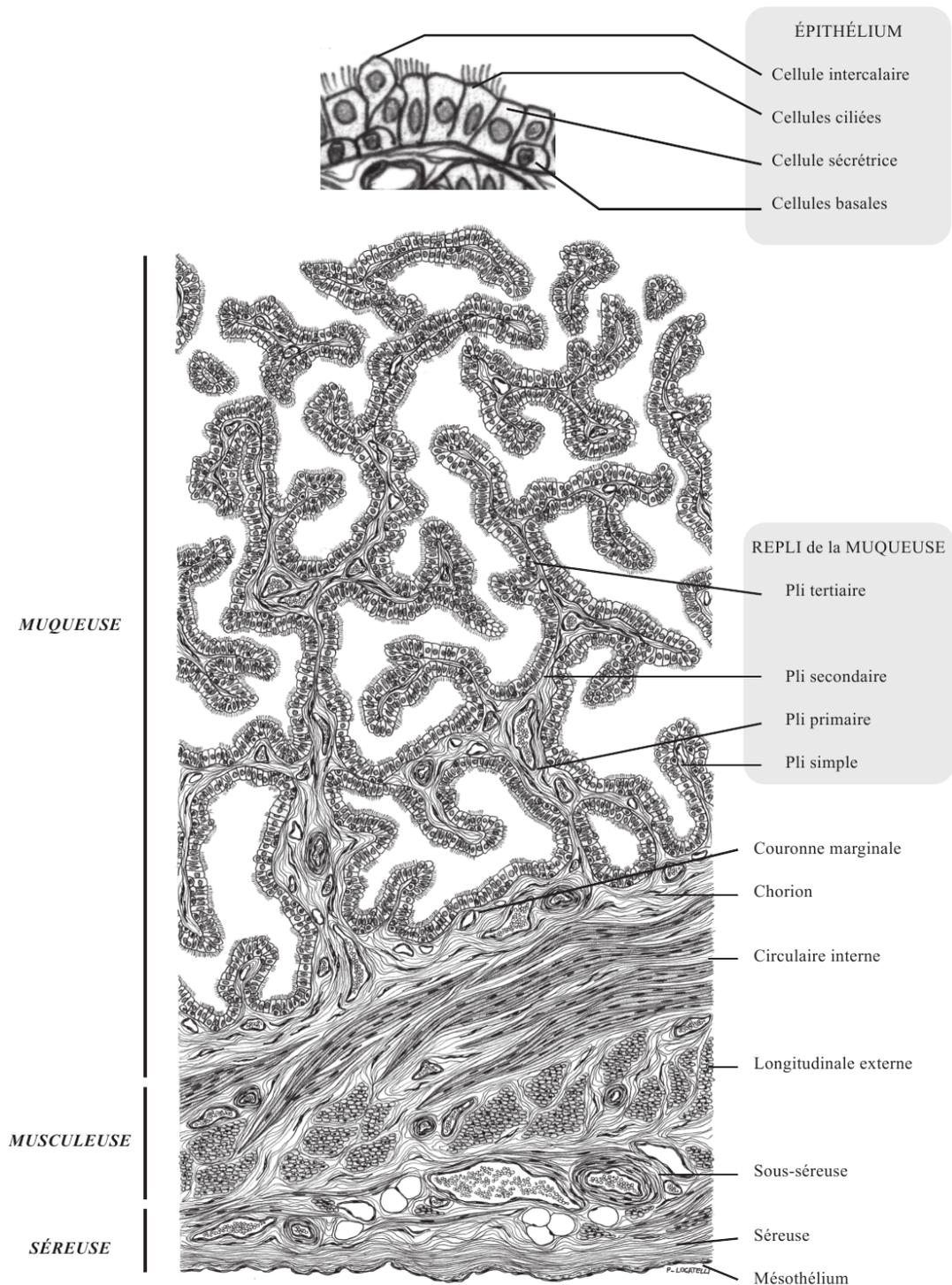


Figure 5 : Structure histologique détaillée d'une trompe utérine (5)

3) L'utérus

A chaque cycle menstruel, sous l'effet des hormones sexuelles, sa muqueuse, l'endomètre s'épaissit pour permettre l'éventuelle implantation d'un embryon définissant la nidation. S'il n'y a pas de fécondation, une partie se desquame et ce sont les menstruations qui apparaissent.

a. **L'anatomie**

C'est un organe creux musculéux en forme d'entonnoir délimitant la cavité utérine. Il mesure en moyenne 7 cm et se situe dans la partie médiane du pelvis entre la vessie et le rectum. Il a la forme d'une poire renversée chez une femme n'ayant jamais eu d'enfants et présente une antéversion du fait de sa position vers l'avant. Il est recouvert de péritoine (mésothélium) et il existe un repli en avant au contact de la vessie se nommant le cul-de-sac vésico-utérin, et en arrière à proximité du rectum le cul-de-sac recto-vaginal ou cul-de-sac de Douglas. Latéralement sur la paroi pelvienne se trouvent les ligaments larges de l'utérus. Le col de l'utérus est fixé aux parois du pelvis par les ligaments utéro-sacrés qui sont les principaux moyens de fixité de l'utérus (Figure 6) (6).

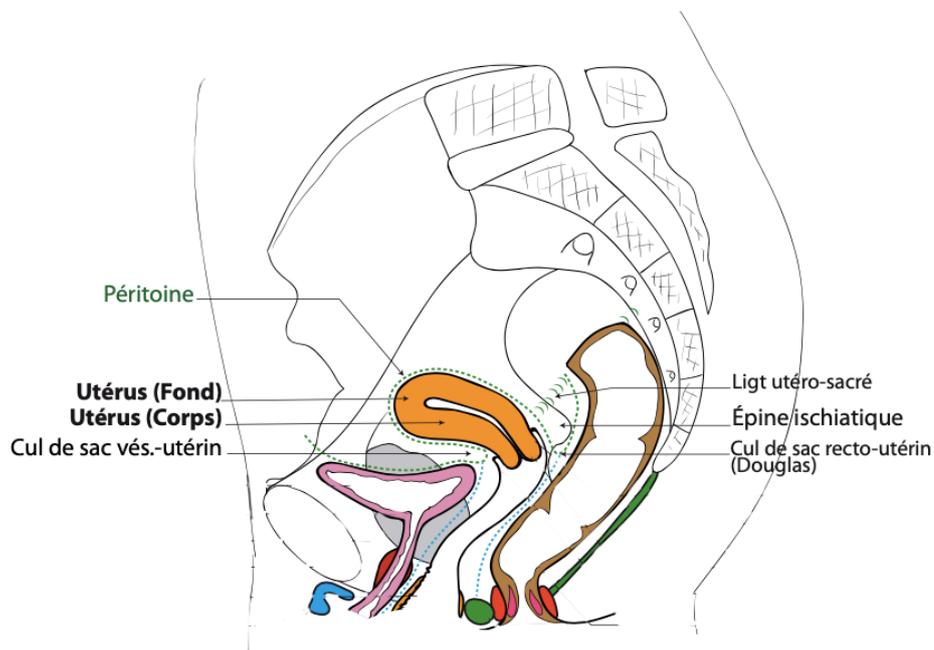


Figure 6 : Coupe sagittale médiane de l'appareil génital féminin et replis du péritoine (6)

L'utérus comprend différentes régions anatomiques : le fond, le corps délimitant la cavité utérine et enfin le col utérin (Figure 7).

La partie arrondie la plus haute située au-dessus des trompes forme le fond utérin ou fundus. Le corps de l'utérus entre le fundus et col délimite la cavité utérine qui constitue la partie la plus volumineuse de l'utérus. Sa partie basse et étroite entre le col et le corps constitue l'isthme.

Enfin, le col de l'utérus comprend deux parties, l'endocol s'ouvrant sur la cavité utérine et l'exocol s'ouvrant du côté du vagin (Figure 7) (6).

Le col utérin est cylindrique et mesure environ 2 cm. Il donne insertion au vagin et comprend deux parties, l'endocol et l'exocol. L'endocol ou canal endocervical est formé d'un épithélium glandulaire simple composé de cellules ciliées et sécrétrices de la glaire cervicale. Cette dernière ou mucus cervical permet la lubrification du vagin et joue un rôle de barrière de protection de l'utérus contre les infections. La sécrétion et la structure de cette glaire varient au cours du cycle menstruel (que ce soit le pH, la viscosité, la composition physico-chimique). En dehors de la période ovulatoire, la glaire cervicale composée de protéoglycanes forme un réseau dense bloquant ainsi le passage des spermatozoïdes en les stockant. Pendant la période d'ovulation, elle devient plus abondante, claire, fluide et plus lâche facilitant la traversée des spermatozoïdes du vagin vers l'utérus (7). L'exocol, partie basse et situé du côté du vagin est constitué d'un épithélium pavimenteux stratifié, semblable à celui de la peau.

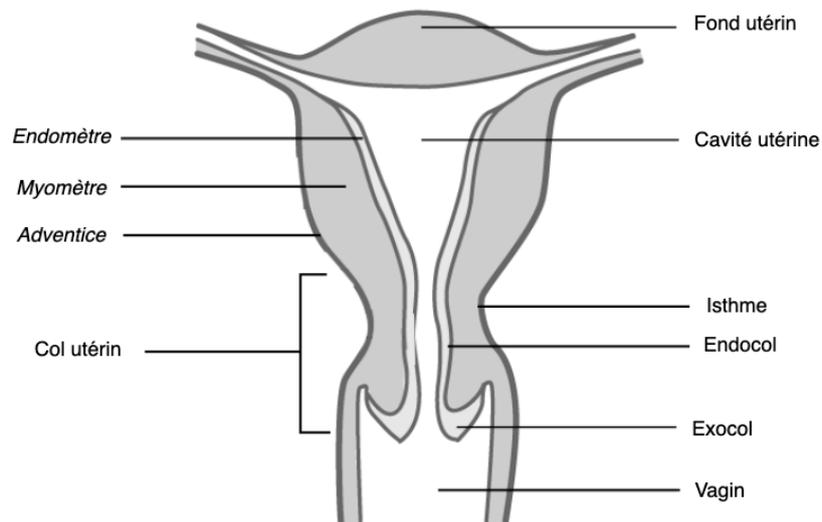


Figure 7 : Coupe frontale de l'utérus (7)

b. L'histologie

La structure du corps de l'utérus comprend de l'extérieur vers l'intérieur : l'adventice ou périmétriium (structure séreuse), le myomètre (structure musculuse) et l'endomètre (structure muqueuse).

Le périmétriium est du tissu conjonctif recouvrant les surfaces non recouvertes du péritoine de l'utérus et joue un rôle de glissement.

Le myomètre comprend quatre couches de fibres musculaires lisses groupées en faisceaux et séparées par du tissu conjonctif (Figure 8). La couche sous-séreuse, très mince, est formée de faisceaux longitudinaux ou obliques, qui se prolongent avec les ligaments utérins. La couche supravasculaire, mince, est constituée de faisceaux essentiellement

circulaires. La couche vasculaire, épaisse, formant les deux tiers de la paroi est constituée de faisceaux musculaires plexiformes qui entourent de nombreux vaisseaux. Enfin, la couche sous-muqueuse, mince, est formée de faisceaux musculaires essentiellement circulaires (8).

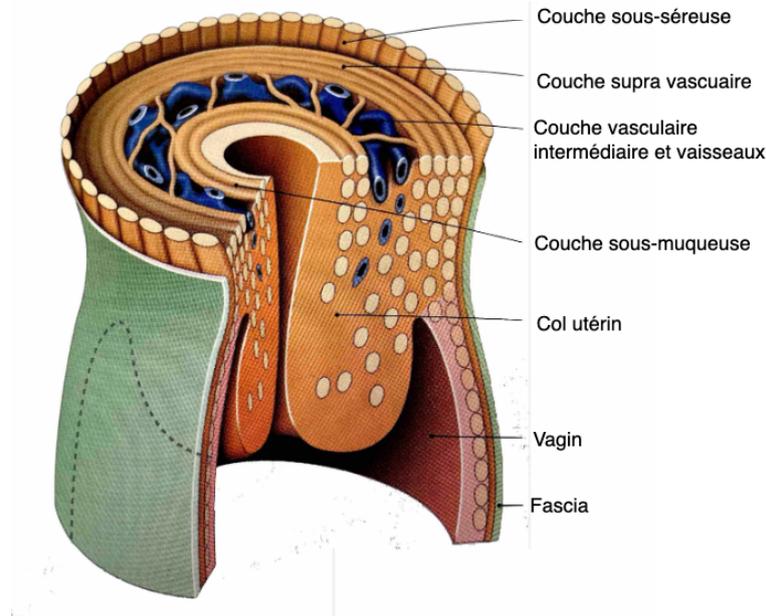


Figure 8 : Structure schématique du myomètre (9)

La partie la plus interne de l'utérus se nommant l'endomètre est constituée de deux couches. Une fine couche basale indifférenciée s'appuyant sur le myomètre et une couche plus superficielle fonctionnelle comprenant l'épithélium et le chorion (ou stroma). L'épaisseur de la couche fonctionnelle varie sous l'influence des hormones ovariennes. Ceci définit le cycle endométrial composé chronologiquement de trois phases : une phase de desquamation appelée menstruations suivie d'une période de prolifération et de sécrétion.

Pendant la phase de prolifération de l'endomètre, l'épithélium de type prismatique simple composé des cellules ciliées et sécrétrices s'invagine pour former des glandes tubuleuses à lumière étroite. Elles se présentent le plus souvent comme des formations arrondies ou ovalaires où un grand nombre de mitoses ont lieu. Le chorion, ou stroma possède de nombreuses cellules, de rares fibres de collagène et d'abondantes substances fondamentales. Il est vascularisé par des artérioles appelées artérioles spiralées. Cette prolifération cellulaire de l'épithélium entraîne une augmentation de l'épaisseur de la couche fonctionnelle de la muqueuse endométriale (Figure 9, a) (7).

Durant la phase de sécrétion, la muqueuse est plus épaisse, les cellules de l'épithélium et du chorion ont cessé de se diviser, les glandes tubuleuses ont pris une forme irrégulière et leur lumière est rétrécie par des « épines conjonctives » soulevant l'épithélium donnant ainsi un aspect en dentelle caractéristique des glandes endométriales. Les cellules épithéliales se chargent en glycogène, des sécrétions apparaissent dans la lumière glandulaire. Les artères spiralées sont plus nombreuses et les capillaires sont dilatés (Figure 9, b) (9).

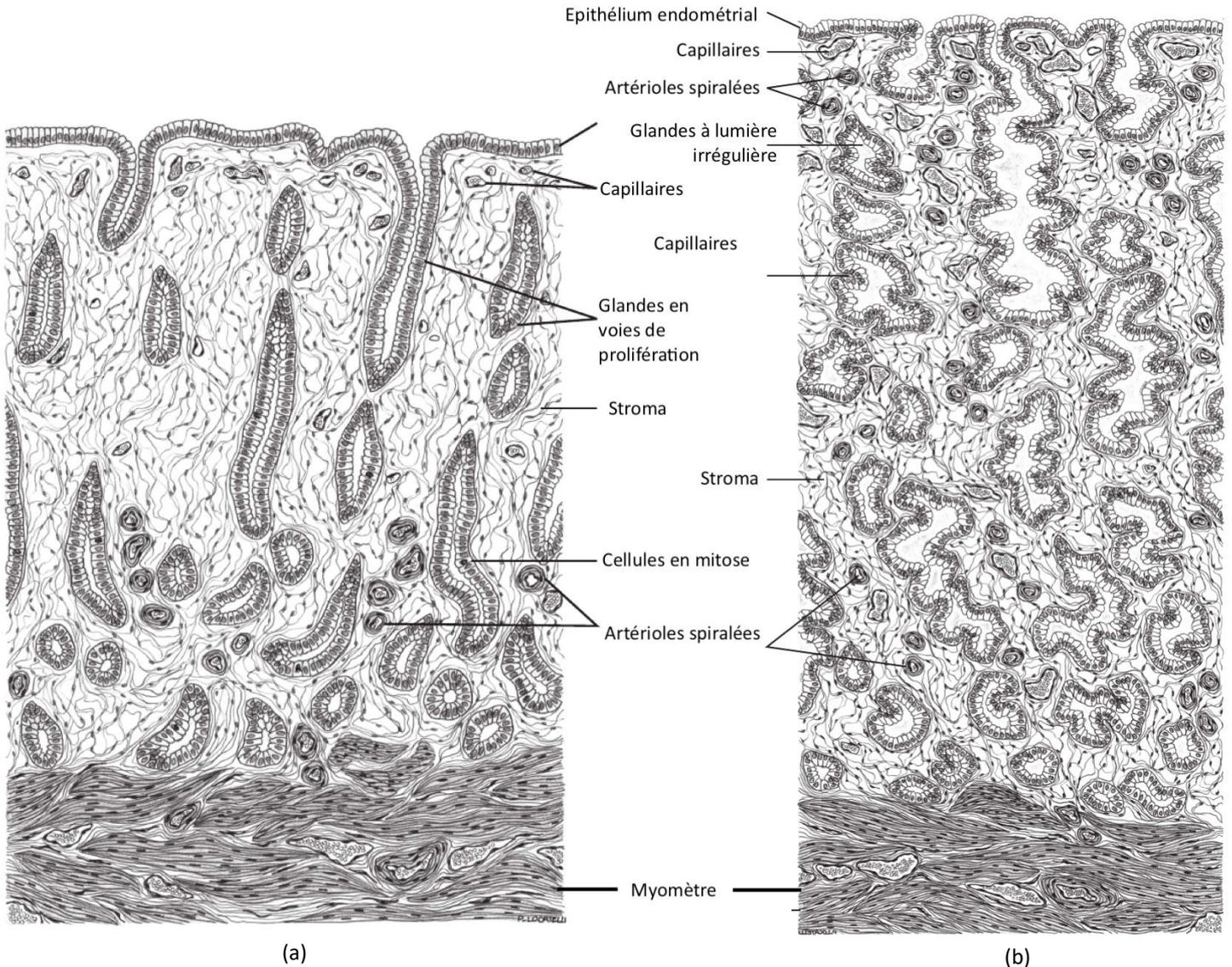


Figure 9 : Structures histologiques de l'endomètre en phase de prolifération (a) et en post ovulatoire ou phase sécrétoire (b) (5)

En l'absence de fécondation, la totalité de la couche fonctionnelle de l'endomètre (épithélium et stroma) se desquame provoquant le phénomène de menstruations. La couche basale indifférenciée persiste et permet de régénérer la couche fonctionnelle de l'endomètre au cours du prochain cycle ovarien. Le début des menstruations coïncide avec le début de la phase folliculaire du cycle ovarien.

4) Le vagin

C'est un conduit musculéux-membraneux mesurant environ 8 à 10 cm de long, s'étendant du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur de l'organisme au niveau de la vulve. Il s'insère autour du col de l'utérus en formant des fornix (culs-de-sac) antérieurs, latéraux et postérieurs.

Le vagin permet l'expulsion du bébé pendant l'accouchement ainsi que l'écoulement du flux menstruel lors des règles. Sa paroi, épaisse de 3 à 4 mm, est formée de quatre tuniques, l'adventice, la musculaire, la spongieuse et la muqueuse (Figure 10).

L'adventice, couche la plus externe, est épaisse, formée de tissu conjonctif lâche et riche en fibres élastiques, vaisseaux et nerfs.

La couche musculaire est formée de deux couches, une superficielle résistante et constituée de fibres longitudinales et une profonde constituée de fibres circulaires.

La couche spongieuse est formée d'un tissu conjonctif lâche, riche en fibres élastiques et en plexus veineux de gros calibre. Elle est le « substrat » de la fonction érectile du vagin.

La couche muqueuse est totalement dépourvue de glandes muco-sécrétantes. Elle se compose d'un épithélium de type pavimenteux stratifié squameux, non kératinisé qui desquame périodiquement et qui repose sur une lamina propria dense. Il est soumis à des variations histologiques au cours du cycle menstruel visibles lors de frottis gynécologiques (8).

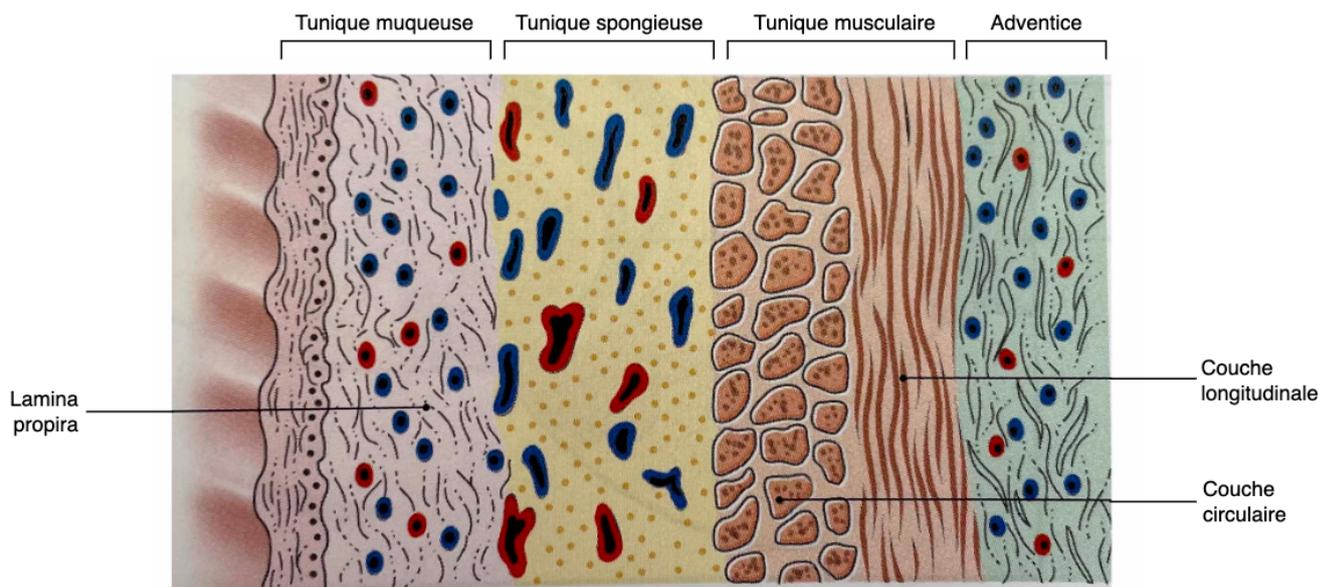


Figure 10 : Structure de la paroi vaginale (9)

La muqueuse vaginale est lubrifiée par les glandes vestibulaires et par le liquide muqueux qui s'écoule des parois du vagin. Les cellules épithéliales libèrent de grandes quantités de glycogène, que les bactéries résidentes du vagin transforment en acide lactique. C'est pourquoi le pH du vagin est normalement acide, le protégeant ainsi contre les infections bactériennes (10).

B. Les organes génitaux externes

Ils sont situés à l'extérieur du vagin et forment la vulve. Elle se compose du mont du pubis, des lèvres, du clitoris et des structures du vestibule (Figure 11).

1) Le mont du pubis

Appelé également mont de Vénus, c'est une région adipeuse, arrondie qui recouvre la symphyse pubienne. Après la puberté, cette région est recouverte de poils (10).

2) Les grandes lèvres

Ce sont des extensions du mont de Vénus de chaque côté de l'orifice vaginal. Ces deux replis forment les rebords externes de la vulve et sont revêtus d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. Elles sont riches sur le versant externe en follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares (7).

3) Les petites lèvres

Ce sont deux petits replis muqueux revêtus par un épithélium pavimenteux stratifié. Elles comportent de nombreuses glandes sébacées et sudoripares et une riche innervation sensitive. Elles se situent entre les grandes lèvres et entourent les orifices urétral et vaginal (7).

4) Le vestibule

Délimité par les petites lèvres, cette fossette appelée vestibule renferme l'hymen (s'il est intact). Il est également constitué de l'ostium externe de l'urètre à l'avant et l'ostium du vagin à l'arrière. De part et d'autre de l'ostium vaginal se trouvent les glandes de Bartholin, glandes majeures, sécrétant dans le vestibule un mucus permettant d'humidifier et de lubrifier le vagin au cours de la copulation. (10) (7).

5) Le clitoris

Situé juste devant le vestibule, c'est une petite structure saillante, composée essentiellement de tissu érectile. Il est recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié et richement innervé par des terminaisons sensibles au toucher (10). Il se compose de différentes parties : le prépuce recouvrant le corps du clitoris et le gland, correspondant à la partie exposée.

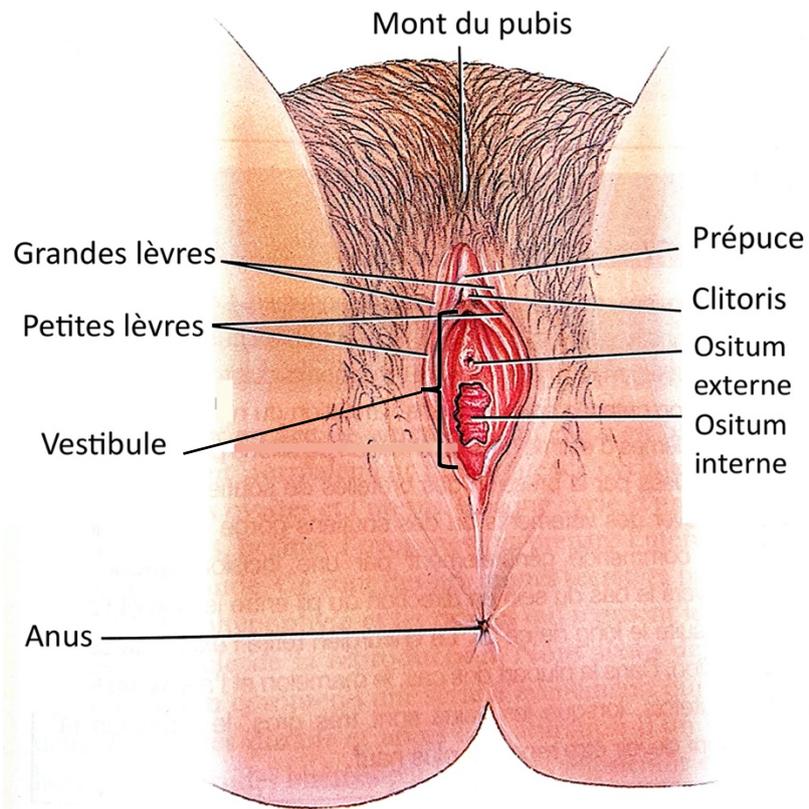


Figure 11 : Structure des organes génitaux externes féminins (11)

II- La physiologie de l'appareil génital féminin

A partir de la puberté, l'ovaire a une activité cyclique nommée le cycle ovarien ou menstruel. Il regroupe un ensemble de variations anatomiques et physiologiques régulées par l'axe hypothalamo-hypophysaire et les hormones ovariennes produites. Ce cycle ovarien disparaît à la ménopause. La finalité de celui-ci est l'ovulation c'est-à-dire la libération d'un ovocyte II mature bloqué au stade de la métaphase 2 de la deuxième division méiotique. Il est synchronisé avec le cycle endométrial pour préparer une éventuelle implantation de l'embryon en cas de fécondation. Les hormones ovariennes produites sont responsables des modifications cycliques de la couche fonctionnelle de l'endomètre.

La durée de référence du cycle ovarien proprement dit est en moyenne de 28 jours +/- 7 jours. Le début de celui-ci coïncide avec le premier jour du cycle endométrial correspondant au début des saignements (menstruations) provoqué par la desquamation de couche la fonctionnelle de la muqueuse utérine.

A. La mise en place du cycle ovarien

1) L'ovogenèse

L'ovogenèse est la formation de gamètes dans les ovaires. Elle se compose de plusieurs phases dont la première débute avant même la naissance durant la vie embryonnaire et fœtale. L'ovogénèse se termine à la ménopause avec l'épuisement du stock d'ovocytes I de la réserve ovarienne.

Au début du développement embryonnaire, les cellules germinales des ovaires se différencient en ovogonies et subissent de nombreuses divisions mitotiques jusqu'au 7^{ème} mois de grossesse. Avant la naissance, la plupart de ces ovogonies dégénèrent, mais un petit nombre d'entre elles deviennent ovocytes de premier ordre ou ovocytes de type I constituant un pool de la réserve ovarienne.

Ces derniers sont bloqués en méiose I au stade prophase durant le développement fœtal et durant toute l'enfance et jusqu'à la période pubertaire. Certains n'achèveront leur première partie de la méiose I qu'à partir de la puberté lors de la reprise de l'activité ovarienne. Ainsi, tous les mois, plusieurs ovocytes I entrent en croissance, et un seul achèvera sa méiose I pour donner un ovocyte bloqué au stade métaphase 2 lors de l'ovulation. L'ovocyte I lorsqu'il achève sa méiose I donne deux cellules de tailles inégales, l'une plus petite, appelée premier globule polaire, consistant essentiellement en un amas de déchets de matière nucléaire constitué de 23 chromosomes et une plus grosse riche en cytoplasme avec 23 chromosomes à deux chromatides appelée l'ovocyte II ou de deuxième ordre. Cet ovocyte II est bloqué dans la méiose 2 au stade de métaphase 2 et n'achèvera sa méiose 2 que s'il y a fécondation (Figure 12) (1)(11)(12).

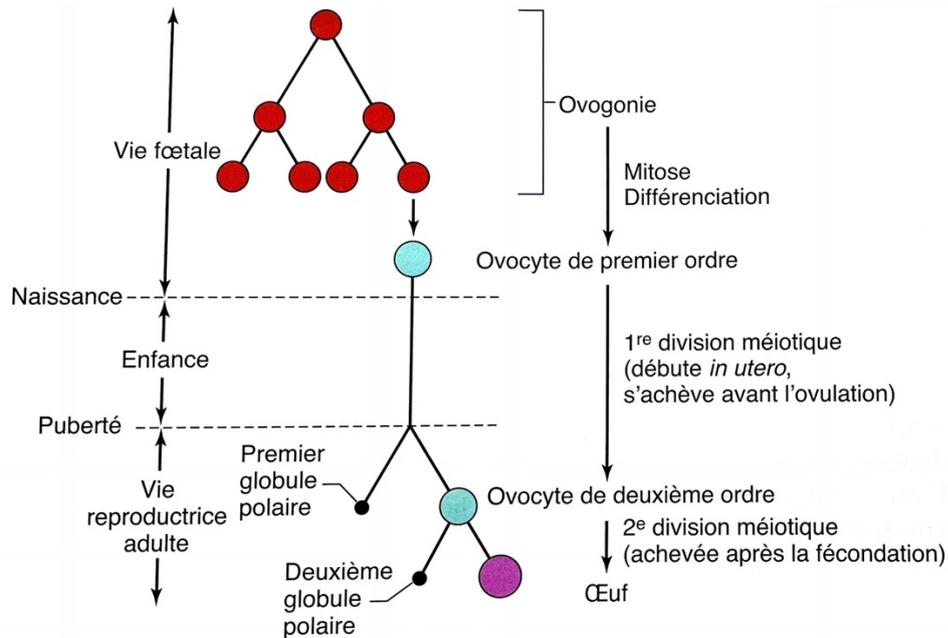


Figure 12 : Résumé des différentes étapes de l'ovogenèse (1)

2) La folliculogénèse

Elle débute durant la vie embryonnaire et fœtale et reste bloquée jusqu'à la puberté où elle devient un processus continu se poursuivant jusqu'à la ménopause. On observe plusieurs stades successifs avec deux périodes distinctes dans la folliculogénèse.

La première est la période pré-antrale aussi appelée croissance folliculaire basale consistant au recrutement folliculaire initial. Le follicule évolue du stade primordial au follicule pré-antral voire antral dont la croissance est indépendante des gonadotrophines hypophysaires.

La deuxième phase est la période de croissance folliculaire terminale ou recrutement folliculaire cyclique, où les follicules antraux deviennent sensibles au contrôle neuroendocrinien pour leur croissance.

a. **La croissance folliculaire basale**

Le stade du follicule primordial est la première étape de la folliculogénèse et commence durant la vie embryonnaire. Durant sa croissance, l'ovocyte I s'entoure d'une fine couche de cellules folliculaires aplaties, futures cellules de la granulosa. Le follicule primordial mesure alors environ 20 à 50 μm . (Figure 13, a). À partir de la puberté, un certain nombre de follicules primordiaux sortent de la réserve ovarienne pour rentrer en croissance et évoluer vers le stade de follicule primaire où les cellules aplaties deviennent cubiques unistratifiées ou pluristratifiées à mesure que les cellules prolifèrent à l'origine de la granulosa. Ces cellules de la granulosa sécrètent des glycoprotéines pour former la zone pellucide jouant un rôle important dans la fixation spermatozoïdes (Figure 13, b) (13).

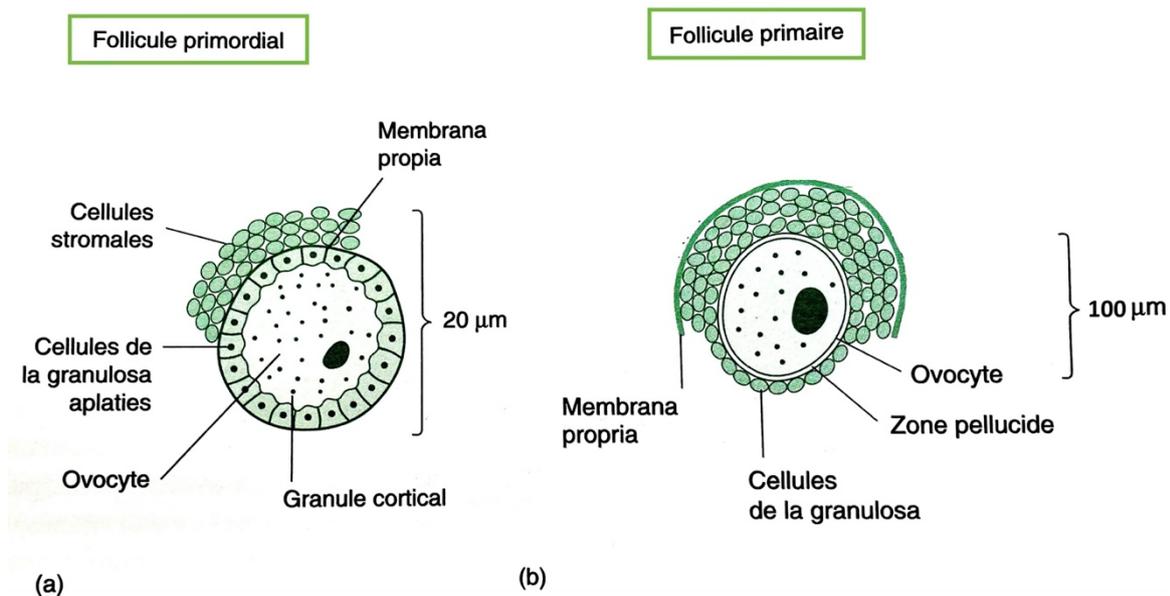


Figure 13 : Stades du développement de l'ovocyte et du follicule (13)

Le follicule primaire se transforme ensuite en follicule pré-antral (secondaire). Cette étape est caractérisée par un accroissement de son diamètre, en effet sa taille passe de 100 μm à 200 μm . Les cellules au contact de la membrane basale commencent à se multiplier et former un ensemble de couches concentriques entourant le follicule primitif appelée thèque. Les couches les plus externes contenant des cellules aplaties constituent la thèque externe et les cellules plus profondes cubiques constituent la thèque interne. Enfin, le follicule secondaire se transforme en follicule cavitaire ou antral (tertiaire). Sa taille passe de 200 μm à 1200 μm . Les cellules de la granulosa sécrètent de nombreuses protéines à l'origine de la formation de plusieurs cavités remplies de liquide folliculaire qui vont fusionner pour former une cavité, l'antrum. L'ovocyte flotte dans cette cavité et sera rattaché à la granulosa par une formation appelée cumulus oophorus (Figure 14) (13).

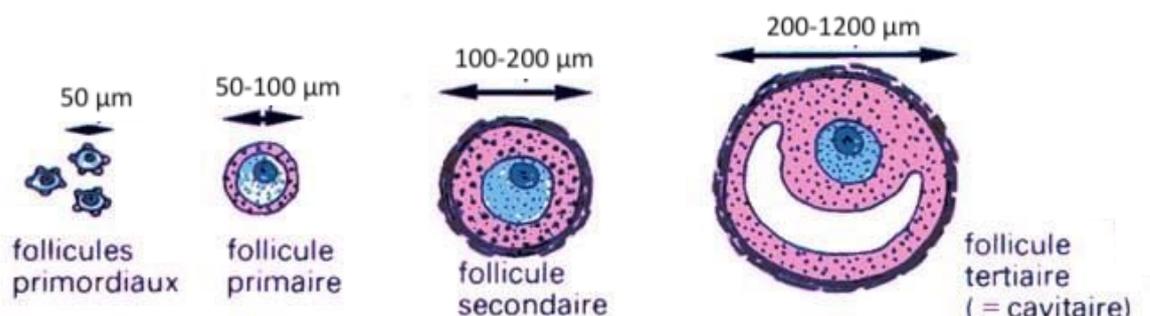


Figure 14 : Les différents stades de la croissance folliculaire basale (14)

b. La croissance folliculaire terminale

Elle débute au stade du follicule antral et s'appelle aussi le recrutement folliculaire cyclique. Elle est caractérisée par deux stades successifs, le stade folliculaire antral et pré-ovulatoire et correspond à la période de croissance et développement de plusieurs follicules sous l'influence des hormones hypophysaires.

Les follicules antraux continuent leur croissance pour atteindre une taille de 2-5 mm. Les cellules de la cumulus oophorus se transforment. Celles situées au contact de la zone pellucide s'allongent et se disposent radialement par rapport à l'ovocyte, constituant ainsi la corona radiata, qui accompagnera l'ovocyte à sa sortie de l'ovaire. Les cellules de la granulosa continuent de se multiplier pour former plusieurs couches et permettre l'individualisation de la thèque interne et continuent de sécréter du liquide folliculaire tout autour de l'ovocyte pour constituer l'antra. La thèque externe, continue de se développer en périphérie du follicule et se vascularise. (Figure 15).

Pendant cette croissance folliculaire terminale, le follicule mature acquiert des récepteurs hormonaux sur les cellules de la granulosa et de la thèque interne. Les cellules de la granulosa vont exprimer des récepteurs pour les œstrogènes et pour la FSH (Follicule Stimulating Hormone) hypophysaire ainsi que pour la LH (Luteinizing Hormone) en fin de phase folliculaire. Celles de la thèque interne vont exprimer des récepteurs à la LH. Cette acquisition d'une sensibilité aux hormones hypophysaires est nécessaire pour un bon développement des follicules antraux (15).

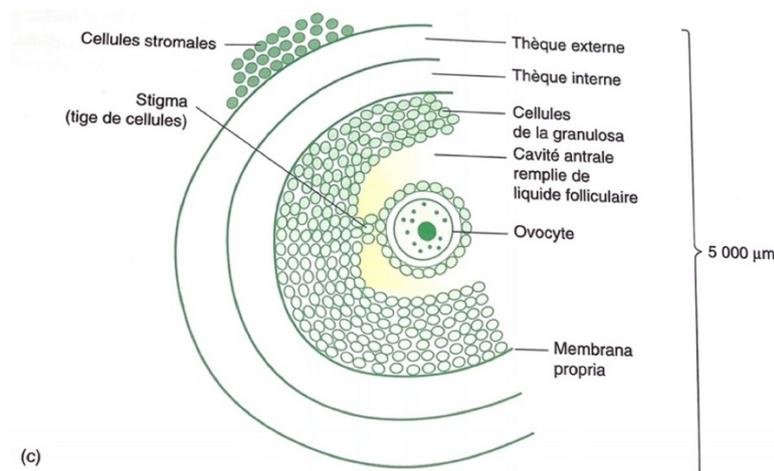


Figure 15 : Structure d'un follicule antral mature (13)

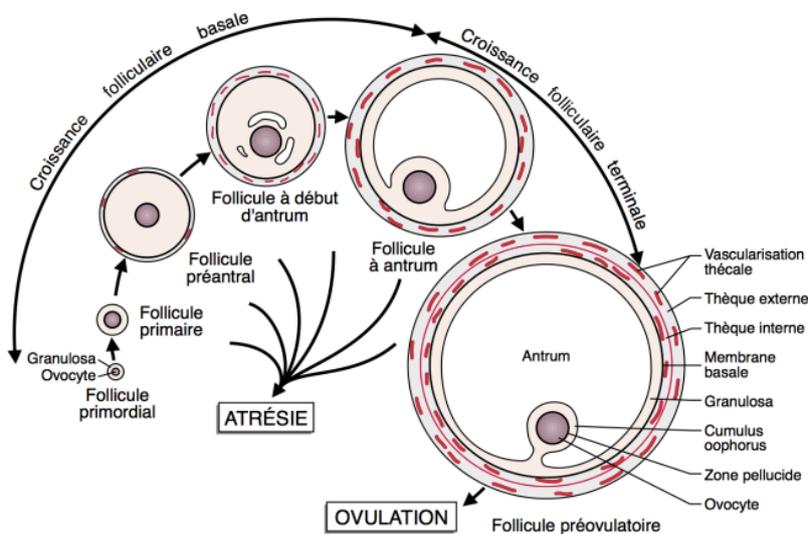


Figure 16 : Les différents étapes de la folliculogénèse (16)

B. Les différentes phases du cycle ovarien proprement dit

Le cycle ovarien est une série de phénomènes mensuels associés à la maturation d'un ovocyte. Précédé par la croissance folliculaire de base, il correspond au recrutement folliculaire cyclique qui se divise en trois phases, la phase folliculaire, ovulatoire et lutéale (1).

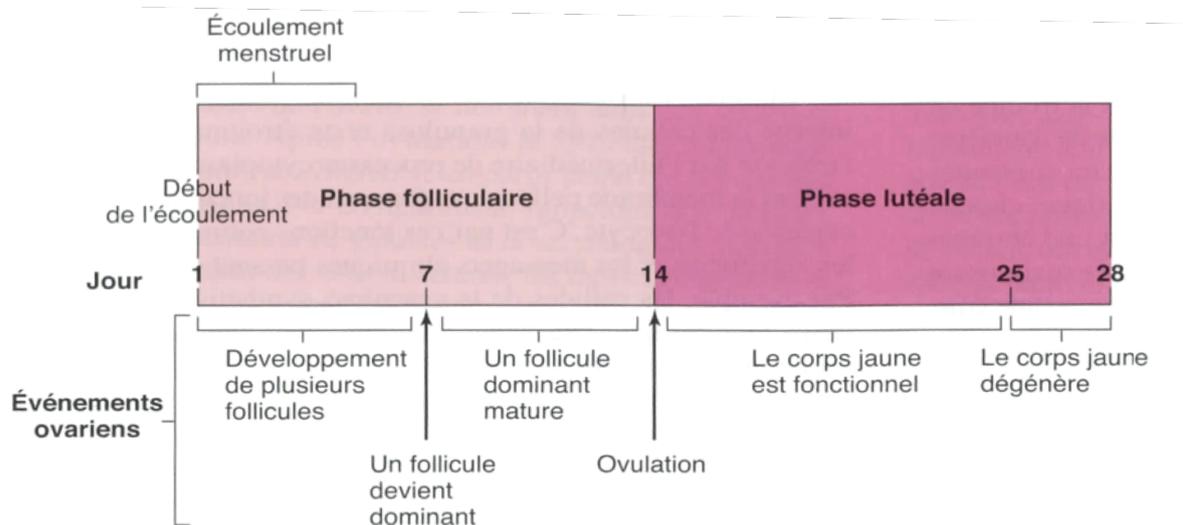


Figure 17 : Les différentes phases du cycle ovarien proprement dit (1)

1) La phase folliculaire

Elle correspond à la première partie du cycle ovarien jusqu'au 14^{ème} jour pour un cycle de 28 jours. Cette étape peut avoir une durée variable selon les femmes et les cycles. Elle concerne les follicules antraux. Durant cette croissance folliculaire terminale, on différencie trois étapes, le recrutement, la sélection et la dominance.

Le recrutement comprend une cohorte formée de plusieurs follicules antraux sélectionnables ayant atteint la taille de 2 à 5 mm devenant sensibles aux gonadotrophines hypophysaires pour entrer en phase de croissance terminale. La taille de la cohorte dépend de l'âge de la femme et diminue avec celui-ci. Le recrutement correspond aux sept premiers jours de la phase folliculaire. Le premier jour coïncide avec le premier jour du cycle endométrial correspondant aux menstruations.

Il vient ensuite la phase de sélection où seulement un seul des follicules antraux recrutés deviendra le follicule dominant qui continuera sa croissance pour donner le follicule pré-ovulatoire libérant un ovocyte II bloqué en métaphase 2. Le follicule sélectionné sera celui qui aura le seuil de réponse à la FSH le plus bas et dont les cellules de la granulosa proliféreront rapidement. Les autres follicules recrutés mais non sélectionnés subissent un processus dégénératif appelé atresie et meurent par apoptose. Le follicule dominant deviendra le follicule mature ou follicule pré-ovulatoire sous l'effet de la multiplication des cellules de la granulosa et leur différenciation suite à l'expansion de l'antra lors de la phase de dominance. Cette étape coïncide avec l'apparition des récepteurs à la LH sur les cellules de la granulosa (Figure 17) (1).

2) La phase ovulatoire

Au 14^{ème} jour du cycle, la paroi du follicule mature se rompt et l'ovocyte II de métaphase 2 est expulsé en même temps que le liquide antral (1). S'il y a fécondation, l'ovocyte II fécondé achèvera sa méiose II et prendra le nom d'ovule (Figure 12). Cette phase dure autour de 36 heures le temps que l'ovocyte I achève sa première partie de méiose pour se bloquer au stade métaphase 2 de la deuxième division méiotique. L'ovocyte II libéré a une durée de vie d'environ 10 heures.

3) La phase lutéale

Après l'expulsion de l'ovocyte II et du liquide folliculaire, la partie restante du follicule mature s'affaisse sur elle-même. En effet, au cours des premières heures les cellules folliculaires vont subir le processus de lutéinisation. Elles s'élargissent et développent des inclusions lipidiques, les cellules de la granulosa s'hypertrophient et forment ainsi le corps appelé corps jaune. Le corps jaune a une activité endocrine maximale à dix jours post ovulation et dégénère rapidement par apoptose en l'absence de fécondation, c'est la lutéolyse. La transformation du corps jaune en corps blanc est responsable d'une chute de la production des hormones ovariennes, la progestérone et l'œstradiol produites à l'origine de l'apparition des menstruations et ainsi le début d'un nouveau cycle menstruel (Figure 18) (1)(13).

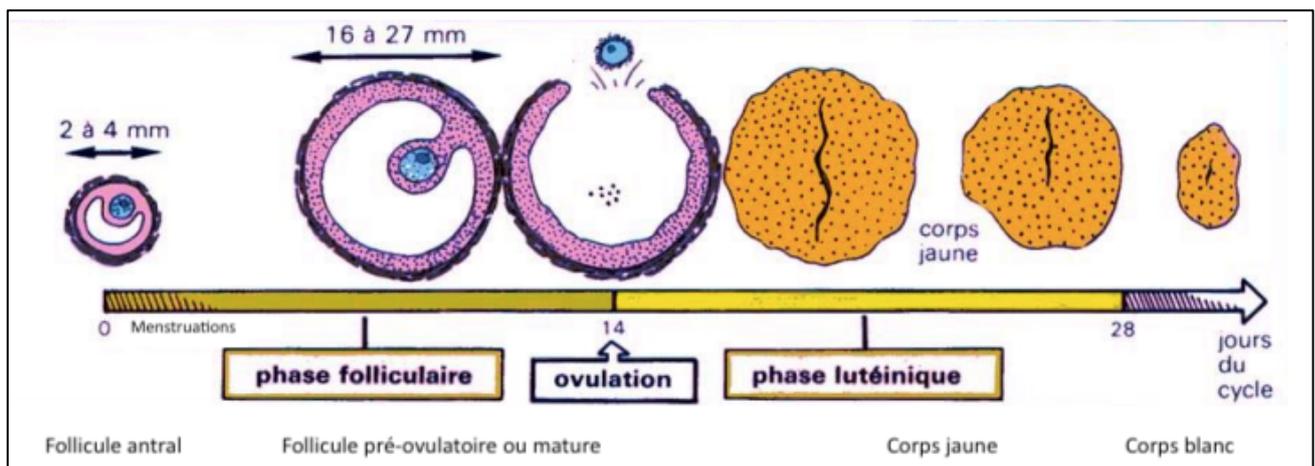


Figure 18 : Résumé des principales étapes du cycle ovarien (14)

C. **La régulation hormonale du cycle ovarien**

Les principaux facteurs de contrôle de la fonction ovarienne sont régis par le système hormonal composé de la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) (produite par l'hypothalamus), des gonadotrophines antéhypophysaires telles que la FSH et la LH et des hormones sexuelles gonadiques stéroïdiennes comme les E2 et la P.

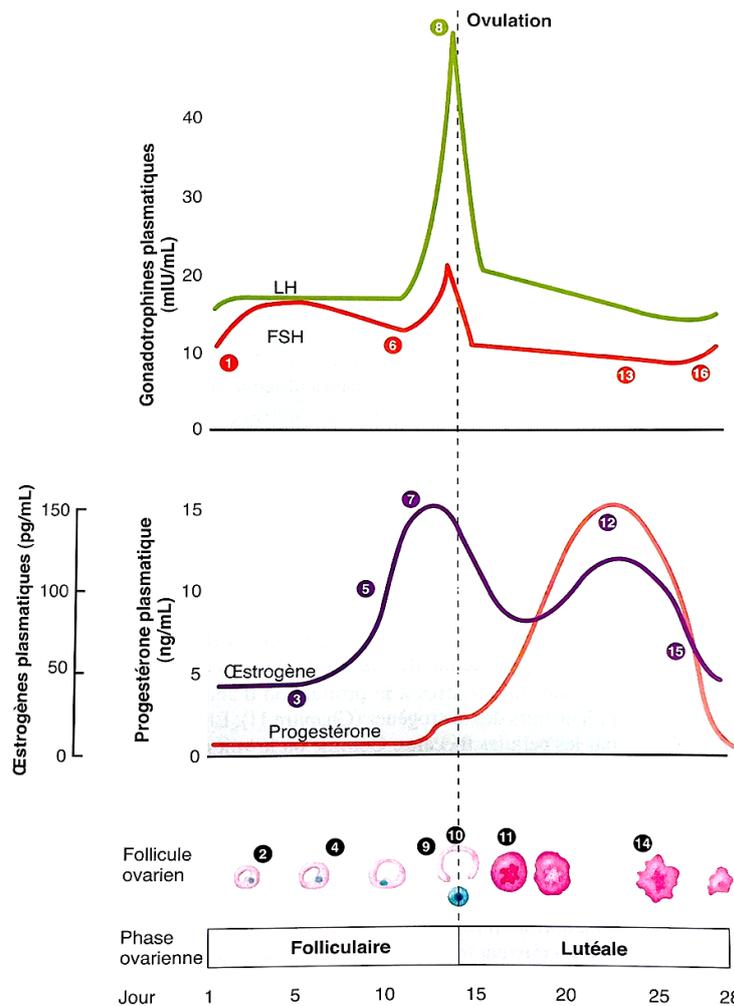


Figure 19 : Variations des concentrations hormonales et les différents événements ovariens au cours du cycle menstruel (1)

1) La phase folliculaire

La phase folliculaire consiste au recrutement et au développement de plusieurs follicules antraux. La croissance folliculaire est dépendante des gonadotrophines hypophysaires. C'est l'augmentation de la FSH à la fin du cycle précédent et au début de celui-ci qui va permettre la multiplication des cellules de la granulosa de follicules antraux sélectionnables en agissant sur leurs récepteurs à la FSH présents. La FSH diminue progressivement au milieu de la phase folliculaire jusqu'avant l'ovulation (1).

Plusieurs follicules antraux commencent à augmenter de taille et à sécréter des E2 (2). En effet, la FSH agit sur les cellules de la granulosa en induisant leur multiplication et leur sécrétion à l'origine de la formation et l'augmentation de ta taille de l'antra. Un seul follicule est sélectionné grâce à son seuil de réponse le plus bas à la FSH et deviendra le dominant. La sélection du follicule dominant coïncide avec l'apparition des récepteurs à la LH (RLH) sur les cellules de la granulosa.

La LH reste constante pendant la plus grande partie de la phase folliculaire (1). Elle agit sur les récepteurs des cellules thécales en stimulant la production d'androgènes par ces dernières. Elle permettra l'ovulation grâce à la présence de LH sur les cellules de la granulosa également en milieu de phase folliculaire.

La concentration plasmatique en E2 commence à s'élever à mi-phase folliculaire (3). On observe une sécrétion d'E2 par les cellules de la granulosa qui aromatisent les androgènes produits par la thèque interne en les transformant en E2 grâce à leur activité aromatase. Les cellules de la granulosa vont augmenter en nombre (4) augmentant ainsi la quantité d'E2 localement sécrétés (5).

A faible concentration d'E2 on observe un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines au niveau de l'antéhypophyse FSH et LH et au niveau de l'hypothalamus sur la sécrétion de GnRH. La sécrétion de FSH et sa concentration plasmatique diminuent (6) induisant une atresie des follicules non dominants (Figure 19). Les cellules de la granulosa sécrètent également de l'inhibine qui inhibe préférentiellement la sécrétion de FSH, c'est donc pour cela que la concentration de LH diminue moins que celle de FSH (Figure 20) (1) (17).

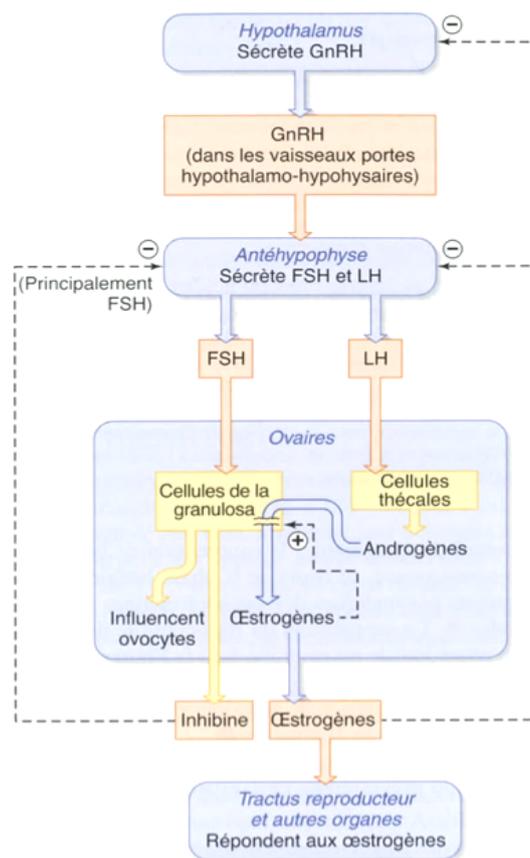


Figure 20 : Contrôles hormonaux de la fonction ovarienne en phase folliculaire (1)

2) L'ovulation

En fin de phase folliculaire tardive, juste avant l'ovulation, on observe une forte augmentation des concentrations plasmatiques en E2 (7) ce qui permet d'exercer un rétrocontrôle positif sur la sécrétion des gonadotrophines aboutissant à un fort pic de LH associé à un plus petit pic de FSH (8).

Suite au pic de LH, l'ovocyte I achève sa première méiose et sa maturation cytoplasmique et démarre la deuxième partie de la méiose pour se bloquer au stade métaphase 2. Le follicule ovulatoire va ensuite initier sa transformation en corps jaune et sécréter moins d'E2 avec une baisse après l'ovulation. On assiste à un début de sécrétion de P en petite quantité par le corps jaune qui se met en place. L'ovulation ayant eu lieu (10), le follicule mature pré-ovulatoire expulse son ovocyte II (Figure 19 et 21) (1).

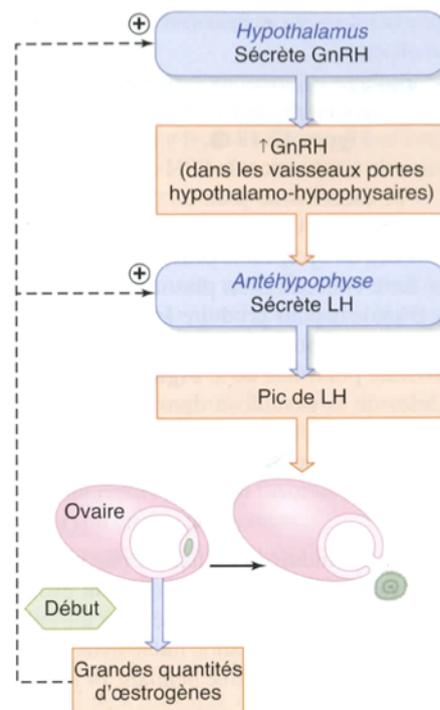


Figure 21 : Contrôles hormonaux de la fonction ovarienne en phase ovulatoire (1)

3) La phase lutéale

Après l'ovulation, les cellules de la granulosa et de la thèque interne du follicule rompu vont se transformer pour donner le corps jaune (11), un véritable organe endocrine produisant majoritairement de la P et de l'E2. Une concentration faible mais suffisante de LH entretient la fonction du corps jaune pendant 10 jours environ en l'absence de fécondation. Pendant cette période, le corps jaune sécrète de grandes quantités de P et des E2 en quantité inférieure ainsi que de l'inhibine (12). Cette forte concentration de P et la sécrétion d'inhibine

induisent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires et de la GnRH. La sécrétion de FSH et LH est alors inhibée et leurs concentrations diminuent (13).

S'il n'y a pas de grossesse, le corps jaune dégénère (14) et la sécrétion d'hormones ovariennes E2 et P diminue (15). La sécrétion de FSH et LH commence à augmenter sous l'effet de la levée du rétrocontrôle d'inhibition des hormones ovariennes et un nouveau cycle commence (16) (Figure 19 et 22) (1).

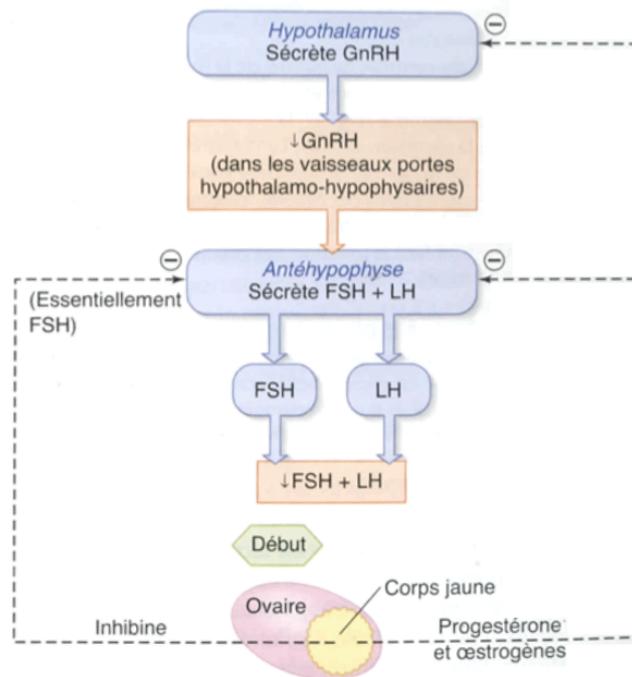


Figure 22 : Contrôles hormonaux de la fonction ovarienne en phase lutéale (1)

D. Les différentes phases du cycle endométrial

Les phases du cycle menstruel peuvent également être décrites en termes d'évènements utérins. En effet, des modifications structurales ont lieu au niveau de l'endomètre mais également au niveau du myomètre, du col et des trompes. Toutes ces modifications utérines sont provoquées par des changements de concentrations plasmatiques en E2 et P.

1) Les différentes phases et les modifications endométriales

Durant le cycle endométrial, la couche fonctionnelle de l'endomètre passera par différentes phases : une proliférative, une sécrétoire et une involution qui permettront de préparer celui-ci à une éventuelle implantation. Si la fécondation n'a pas lieu, l'endomètre passera en phase de desquamation provoquant l'écoulement menstruel (17).

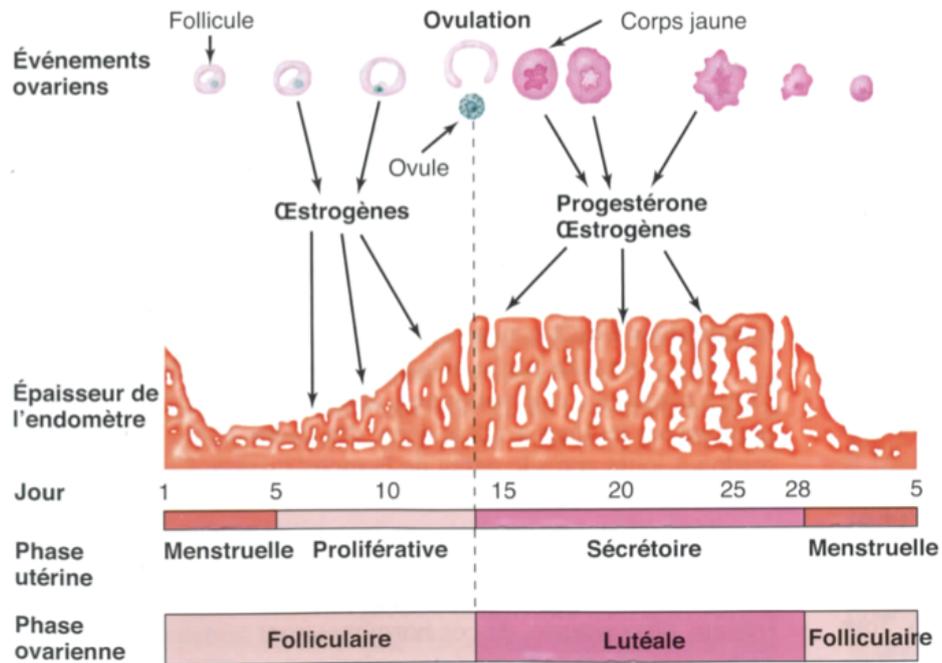


Figure 23 : Liens entre les modifications ovariennes et utérines au cours du cycle menstruel (1)

La phase menstruelle est caractérisée par la desquamation de l'endomètre ce qui coïncide avec le début de la phase folliculaire du cycle ovarien (Figure 23). Elle est provoquée par l'involution de la couche fonctionnelle de l'endomètre secondaire à l'arrêt des sécrétions de P et d'E2 par le corps jaune en l'absence de grossesse. La première étape est une vasoconstriction intense des vaisseaux sanguins, ce qui diminue l'apport d'oxygène et de nutriments aux cellules endométriales. Peu à peu, la couche fonctionnelle de l'endomètre se desquame, alors que la couche basale persiste afin de régénérer l'endomètre à chaque cycle menstruel (Figure 24) (17) (18).

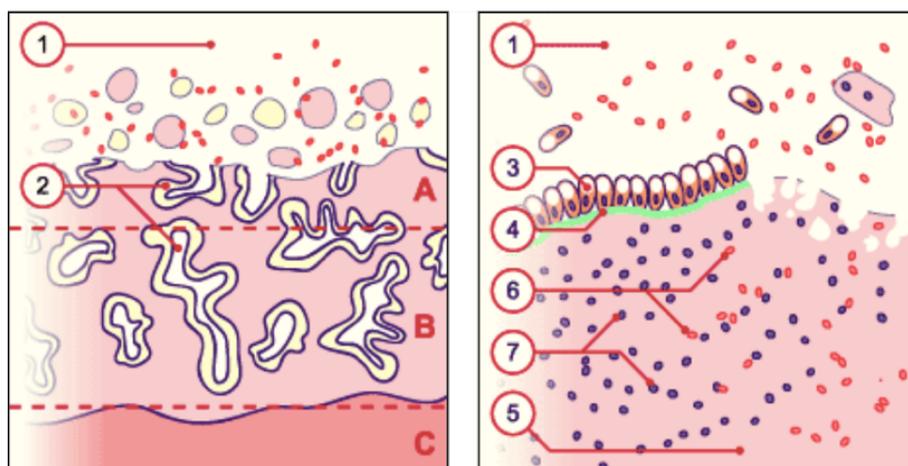


Figure 24 : Endomètre en phase menstruelle (8)

A : Couche fonctionnelle, **B** : Couche basale, **C** : Myomètre, **1** : Lumière utérine avec des cellules épithéliales des hématies et des débris muqueux desquamés, **2** : Glandes utérines, **3** : Couche basale, **4** : Membrane basale, **5** : Stroma, **6** : Hématies, **7** : Cellules du tissu conjonctif

La phase proliférative, se déroulant pendant la phase folliculaire du cycle ovarien est caractérisée par la multiplication du nombre de cellules épithéliales et stromales par des mitoses intenses de l'épithélium glandulaire. Ainsi, la couche fonctionnelle se reforme, les cellules épithéliales deviennent ciliées et les glandes du stroma s'allongent avec un doublement de l'épaisseur de l'endomètre (Figure 25). Ces changements sont stimulés par l'élévation des concentrations en E2 (Figure 23) (17) (18).

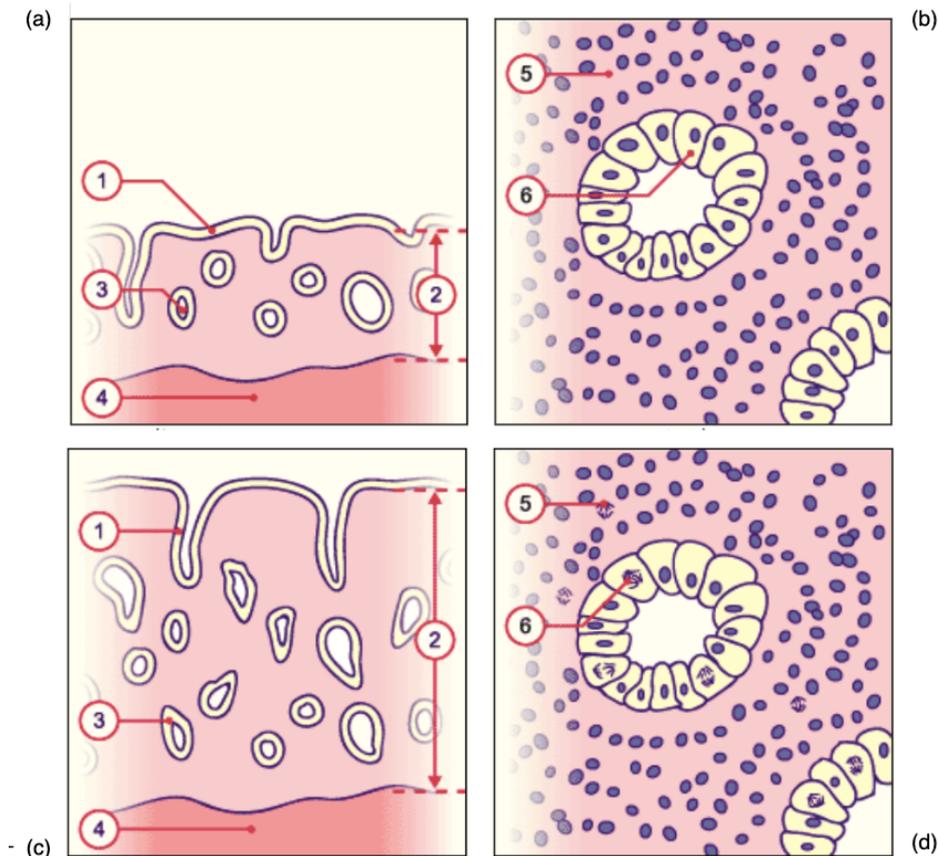


Figure 25 : Endomètre en phase proliférative précoce (a)(b) et tardive (c)(d) (8)

1 : Épithélium glandulaire, 2 : Endomètre, 3 : Cellules glandulaires, 4 : Myomètre, 5 : Stroma, 6 : Cellules épithéliales des glandes utérines

La phase sécrétoire qui coïncide avec la phase post ovulatoire du cycle ovarien est caractérisée par une modification de l'épithélium glandulaire de l'endomètre. En effet les cellules épithéliales des glandes endométriales se transforment en glandes spiralées, tortueuses et se remplissent de glycogène. Le nombre de vaisseaux sanguins augmente et des enzymes s'accumulent dans les glandes et le tissu conjonctif (Figure 26). Cette phase est sous la dépendance d'E2 et de P produits par le corps jaune ovarien (Figure 23). Ces modifications sont essentielles pour faire de l'endomètre un environnement favorable à la nidation lors de la fenêtre d'implantation et à la nutrition de l'embryon en développement (17) (18)

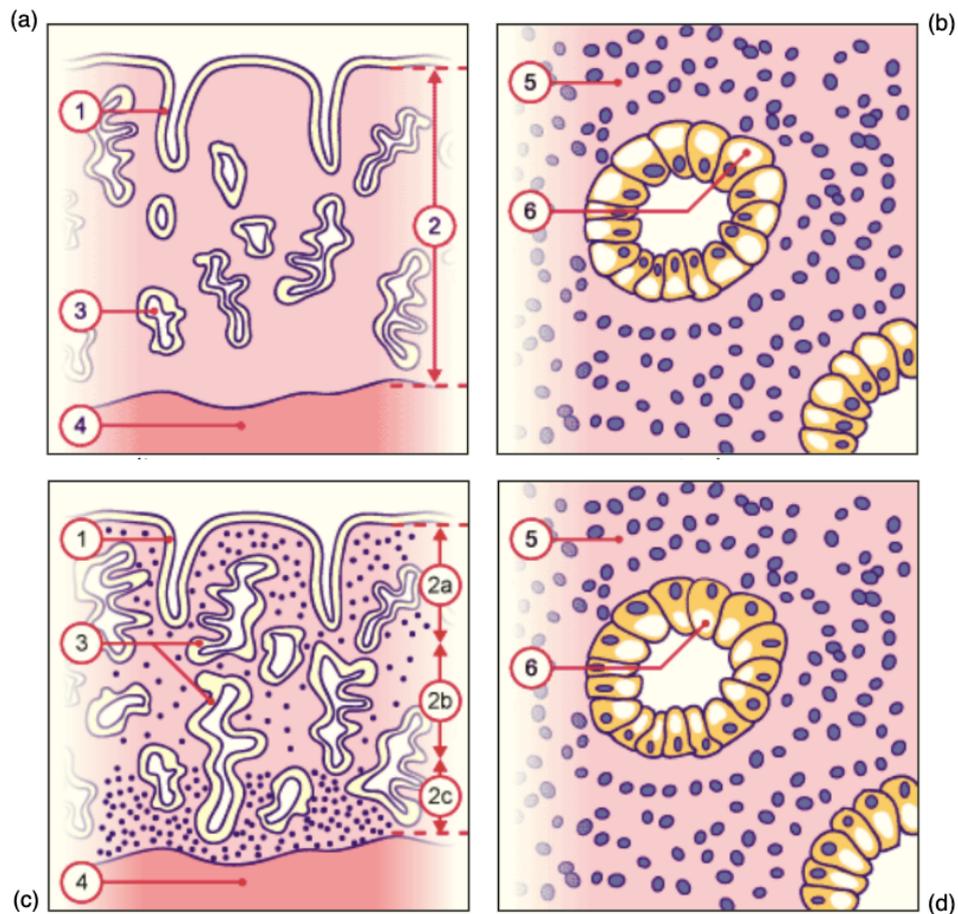


Figure 26 : Endomètre en phase sécrétoire précoce (a)(b) et en phase sécrétoire tardive (c)(d) (8)

1 : Épithélium glandulaire, 2 : Endomètre épaissi, 3 : Glandes utérines tortueuses, 4 : Myomètre, 5 : Stroma, 6 : Cellules épithéliales des glandes utérines avec amas de glycogène

2) Les modifications des autres organes

a. **Le myomètre**

Son épaisseur augmente en phase folliculaire sous l'effet des E2. Durant cette phase, l'intensité des contractions est faible mais leur fréquence augmente. Pendant la phase lutéale, la P inhibe l'intensité et la durée des contractions en grande partie en s'opposant aux effets stimulants des œstrogènes et des prostaglandines (PG) synthétisés localement. Cette diminution des contractions est importante pour permettre à l'œuf fécondé (zygote) une bonne implantation.

Durant les menstruations, l'intensité ainsi que la fréquence et la durée des contractions augmentent médiées par des PG synthétisées par l'endomètre en réponse à une diminution des concentrations plasmatiques en P et E2. C'est d'ailleurs l'hyperproduction de PG qui engendre des contractions utérines excessives pouvant être responsable des dysménorrhées, c'est-à-dire les douleurs menstruelles (1)(17).

b. Le col utérin

Les E2 et la P ont également des effets importants sur la sécrétion de glaire cervicale par le col utérin. Cette glaire cervicale est constituée de glycoprotéines et d'eau en proportion variable selon le moment du cycle.

En phase folliculaire, sous l'influence des E2 seuls, ce mucus est abondant, translucide et aqueux. Ceci facilite la traversée du mucus par les spermatozoïdes déposés dans le vagin et de leur ascension dans l'utérus et les trompes de Fallope. A l'inverse, en phase lutéale, la P, rend le mucus épais et collant, constituant un « bouchon » empêchant ainsi le passage des bactéries dans l'utérus à partir du vagin. Cette barrière antibactérienne protège l'utérus et le fœtus s'il y a fécondation (1).

c. Les trompes

L'activité contractile de la trompe augmente durant la phase folliculaire puis diminue en phase lutéale pour réaugmenter au moment des règles (17).

III- Les généralités sur l'endométriose

A. Définition

L'endométriose est une maladie gynécologique résultant de la présence de tissu ayant les mêmes caractéristiques histologiques que l'endomètre (glandes et stroma) à l'extérieur de la cavité utérine touchant principalement la cavité pelvienne et les ovaires mais pouvant également toucher l'abdomen, le thorax, les poumons, le cerveau ou d'autres parties du corps. Ce phénomène est appelé ectopie de l'endomètre.

C'est une maladie bénigne, inflammatoire, hétérogène et dépendante de facteurs génétiques, environnementaux et liés aux menstruations. Elle peut être asymptomatique mais dans certains cas provoquer des douleurs fortes voire une infertilité. (19) (20) (21)

B. L'historique de la maladie

1) Dans l'Antiquité

L'endométriose est une maladie très ancienne, probablement connue des Égyptiens dès 1855 avant J-C.

Aux V^e et IV^e siècle avant J-C, les anciens grecs lient cette maladie à des troubles des règles et l'abondance de celles-ci. Pendant cette période, Platon signale l'extrême douleur liée à l'utérus de certaines femmes et Hippocrate dissocie la douleur de la sorcellerie, de la magie ou d'une éventuelle relation divine. Il en fait un processus naturel dont il faut chercher le diagnostic et le traitement. La notion d'organicité apparaît.

Plus tard, aux I^{er} et II^e siècle après J-C, le philosophe grec Celse et le médecin grec Soranos décrivent plusieurs symptômes évoquant l'endométriose en lien avec de violentes contractions utérines par inflammation, responsables de syncopes ou convulsions qui se produisent de façon répétée tout au long de la vie. Ces descriptions ont été à l'origine de la notion de crises hystériques, du grec *hysteria* qui désigne l'utérus.

A la même période, le médecin grec Dioscoride établit clairement comme un fait anormal et organique les dysménorrhées (douleurs des règles) mais aussi les ménorragies (règles abondantes) toutes deux responsables d'un état syncopal.

Galien suggère pour la première fois que les symptômes sont liés aux ligaments qui attachent l'utérus par engorgement de ceux-ci suite à un flux menstruel excessif ce qui entraîne de violentes et douloureuses contractions utérines. Par ailleurs, il est aussi le premier à développer l'existence d'un lien potentiel entre troubles psychiques et troubles d'origine utérine. Ceci va constituer une source d'errance et de confusion pour les siècles à venir et retarder dramatiquement la prise en compte réelle des douleurs liées à l'endométriose encore perceptibles aujourd'hui et ainsi responsables d'un retard diagnostique qui est en moyenne de 7 à 9 ans.

Toutefois, durant l'antiquité, les grossesses précoces sont jugées bénéfiques en raison de l'absence naturelle de règles (aménorrhée secondaire) qu'elles provoquent et sont donc fortement encouragées (22) (19).

2) Au Moyen-Âge

Le Moyen-Âge (entre le V^e et XIV^e siècle) fut une période de stagnation, sans progrès significatif voire d'un certain recul où la confusion s'accroît entre l'endométriose et l'hystérie féminine. L'hystérie étant considérée à une possession démoniaque. Cette relation durera longtemps et féminité et hystérie sont si souvent liées que l'on juge normal que les femmes souffrent tous les mois.

L'évolution de la prise en charge de la douleur s'accompagne d'une succession de pas en avant et en arrière en fonction des lieux et du poids religieux. Le renouveau va venir de la traduction de textes médicaux antiques gréco-romains grâce à la médecine arabe dont le plus connu est le philosophe et médecin perse Avicenne. Il reconceptualise la douleur comme étant de nature organique (22) (19).

3) La Renaissance

Cette période (XV^e siècle) voit la réintroduction de l'autopsie au sein du cursus médical ce qui se révélera très utile pour la compréhension de l'endométriose et des mécanismes sous-jacents à sa douleur et confirmant ainsi la thèse hippocratique (19).

4) Du XVII^e au XIX^e siècle

En 1690, un médecin allemand, Daniel Schrön, publie un texte intitulé « ulcères de l'utérus » contenant une description précise de signes cliniques de l'endométriose : douleur comme principal symptôme, première ébauche du reflux de sang dans le pelvis, ménorragies (saignements entre les règles) vues comme facteur prédisposant, évocation du caractère héréditaire.

Un an plus tard, l'anatomiste hollandais Frederick Ruysch avance l'hypothèse du reflux menstruel par les trompes causant des lésions inflammatoires douloureuses. Il faudra malheureusement attendre deux siècles pour que soit réhabilitée cette théorie avec Sampson.

Au XIX^e siècle, les découvertes en médecine se multiplient et c'est l'émergence de l'anatomopathologie (étude des tissus) qui révolutionne l'approche de l'endométriose. Les pionniers découvrent un lien spécifique entre maladie et tissu, décrivent la présence de sang dans le péritoine et de grossiers pathologiques. Ils confirment ainsi ce qui était présagé depuis des siècles, à savoir le caractère déclenchant des règles sans aucune référence à l'hystérie et en soulignant clairement le caractère purement organique de cette maladie. La description quasi exhaustive des signes cliniques de la maladie est fournie par Gustave Bernutz en 1848.

A la même période, Armand Trousseau, de son côté, note que le diagnostic d'hématocèles cataméniales (ancien nom donné à l'endométriose à l'époque) peut être posé à chaque fois qu'une femme se plaint en période de règles de douleurs pelviennes allant jusqu'au malaise. C'est donc finalement à ce groupe de praticiens français de la première moitié du XIX^e siècle que l'on doit l'identification de l'endométriose.

En 1860, Karl Von Rokitansky fut le premier à découvrir au microscope l'endométriose à partir d'implants glandulaires et de stroma de type endométrial au sein de divers prélèvements de lésions pathologiques de l'appareil génital en situation aberrante. Malheureusement, il ne fit pas le lien clinique avec la maladie déjà décrite sous de nombreuses appellations. Ainsi, à la fin du XIX^e siècle, l'endométriose répond à une vingtaine d'appellations.

Concernant les traitements, dans la première moitié du XIX^e siècle, avant l'ère anesthésique et antiseptique ce sont notamment des techniques comme des douches chaudes, des sangsues appliquées sur le col utérin, des saignées qui étaient pratiquées. Plus invasif encore, se faisaient des pratiques de repositionnement de l'utérus, l'application d'électricité sur les lésions ou encore les chocs électriques chez les femmes étiquetées comme hystériques. Dans la deuxième moitié du XIX^e siècle, l'introduction de l'anesthésie permet le développement des techniques chirurgicales allant de la ponction à l'ablation de l'utérus, le taux de mortalité atteignant toutefois jusqu'à 70% (22) (19).

5) Du XX^e siècle à nos jours

Au début du XX^e siècle, la reconnaissance de l'endométriose n'est pas encore générale et le spectre de la maladie mentale revient facilement. Heureusement, en 1903, Thomas Stephen Cullen, gynécologue canadien publie une série de vingt-deux cas permettant de décrire pour la première fois l'envahissement des nerfs pelviens, rendant compte de l'importance des douleurs et de réaffirmer l'origine endométriale. En 1921, il publie un article présentant un schéma de toutes les localisations endométriosiques possibles dans l'utérus et hors de l'utérus.

C'est en 1927 que John Sampson, chirurgien gynécologue américain propose pour la première fois la théorie des menstruations rétrogrades c'est-à-dire du reflux des règles dans les trompes confirmant ainsi les hypothèses de Schrön et Ruysch au XVII^e et XVIII^e siècle. Le traitement recommandé est l'ablation de l'utérus et des ovaires.

Dans les années 1930-1940, de plus en plus de cas sont repérés et des progrès se font sur le plan des traitements, les hormones font leur entrée. La place de la chirurgie s'affine avec un l'intérêt grandissant de conserver les ovaires.

A la fin des années 1950, John Rock et George Pinkus développent la contraception hormonale (pilule) initialement orientée vers le traitement des troubles des règles ce qui bénéficie à l'endométriose. Malgré ces progrès, le sous-diagnostic de la maladie est largement présent (jusqu'à 70% de cas non détectés).

A ce moment-là, ce sont les opérations chirurgicales appelées laparotomies (ouverture de l'abdomen par incision large) ou coelioscopies (petite ouverture de l'abdomen) et l'ablation de l'utérus qui étaient la règle de traitement. Sous l'influence de Raoul Palmer, la voie coelioscopique se développe, plus sûre, plus fiable et plus esthétique. Depuis 2015, une accélération réelle de la prise de conscience globale de l'endométriose est observée, des associations de patientes en France se créent et permettent de sensibiliser la population, les autorités de santé publique et le corps médical. Pour exemple, le mois de mars consacré à l'endométriose et la marche internationale contre l'endométriose dans cinquante capitales du monde. En 2016, on assiste à la première campagne nationale de sensibilisation à l'endométriose en France.

Sur le plan diagnostique, la coelioscopie n'a plus lieu d'être depuis l'échographie endovaginale (sonde échographique positionnée dans le vagin) et l'imagerie médicale par résonance magnétique (IRM) qui deviennent les deux examens de référence. La recherche fondamentale est également en plein essor et des pistes génétiques, épigénétiques, immunologiques et endocriniennes sont en plein développement (19) (22).

C. L'épidémiologie

La prévalence (nombre de malades au sein d'une population à un moment donné) et l'incidence (nombre de nouveaux malades par an rapportés à la population à risque de la maladie) de l'endométriose sont difficiles à évaluer de façon précise car leur estimation est faussée par la nécessité d'un diagnostic chirurgical. Jusqu'à présent cette estimation a été faite au sein des populations de femmes hospitalisées et non dans la population générale (23). De plus, les difficultés de diagnostic dues au délai important entre les l'apparition des symptômes et du diagnostic chirurgical (estimé à sept ans en moyenne) et l'existence de certains cas asymptomatiques renforcent cette complexité d'estimation. Chez l'adolescente par exemple, ce délai important pourrait s'expliquer en partie par le fait que la douleur est attribuée à une dysménorrhée primaire et qu'elle constitue un phénomène « normal » de la croissance (24). D'autres facteurs s'ajoutent aux retards de diagnostic précoce : le coût élevé du diagnostic et la présentation de symptômes confus tels que des douleurs cycliques et acycliques. (25)

A partir des données de prévalence des douleurs pelviennes et de l'infertilité dans la population générale, on estime que l'endométriose touche 10% des femmes en âge de procréer (entre 15 et 49 ans) ce qui équivaut à un peu plus de 176 millions de femmes dans le monde, soit environ 1,5 million de femmes en France. Toutefois, les estimations disponibles montrent que la prévalence varie fortement selon les populations et le mode de diagnostic : entre 2 et 18% chez les femmes subissant une ligature des trompes (découverte de l'endométriose fortuite) ; entre 5 et 21% chez les femmes hospitalisées pour des douleurs pelviennes; entre 5 et 50% chez les femmes infertiles ; entre 25 et 100% chez les adolescentes souffrant de douleurs pelviennes (26).

C'est l'une des affections gynécologiques bénignes les plus courantes ayant des conséquences sur le plan social, professionnel et psychologique (27).

D. Les différents types d'endométrioses

Classiquement on distingue l'endométriose **externe**, définie par la présence d'endomètre hors de l'utérus, de l'**interne** appelée adénomyose définie par la présence d'endomètre au sein du myomètre (28). Néanmoins, des **localisations exceptionnelles** (thorax, tissus mous, os, rein, cerveau...) existent et ont presque toutes été rapportées à la seule exception de la rate (19).

1) L'endométriose extra-utérine

Les lésions se situent à distance de l'endomètre et du myomètre. C'est une ectopie endométriale pouvant être localisée dans ou en dehors de la cavité péritonéale. L'endométriose peut être décrite en trois formes : péritonéale superficielle ; ovarienne ou endométriome, ou kyste ovarien et enfin profonde (19)

a. **La péritonéale**

Elle désigne la présence d'implants d'endomètre ectopiques localisés à la surface du péritoine (23). Ce sont des lésions de petites tailles, superficielles, dont la profondeur d'invasion ne dépasse pas 5mm. Elles peuvent avoir différents aspects macroscopiques.

Les lésions rouges : elles ressemblent à des « flammes rouges » ou à des excroissances glandulaires. Elles sont hémorragiques et sont les lésions les plus actives avec des caractéristiques histologiques très proches de l'endomètre en phase active (Figure 27).

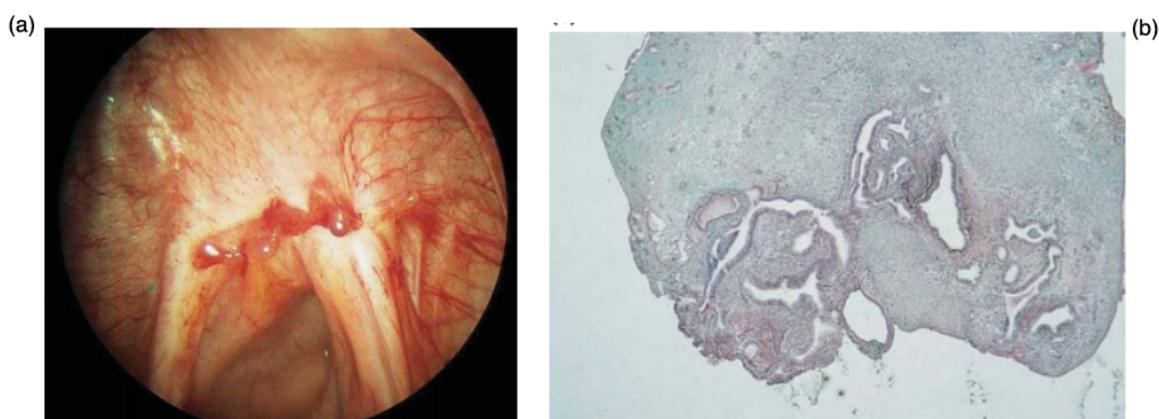


Figure 27 : Lésions rouges vues par laparoscopie (aspect macroscopique) (a) et vues par microscopie (x56) (b) avec la présence de glandes endométriosiques actives entourées de stroma (30)

Les lésions noires, bleuâtres : elles sont de couleur bleutée, noire ou marron foncée et en forme de rétraction ou de petit nodule kystique. Elles résultent d'un saignement tissulaire ou d'une rétention de pigments sanguins produisant une coloration brune des tissus et sont la combinaison de glandes, de stroma et de débris luminaux. C'est donc la présence de débris menstruels piégés qui est responsable de cet aspect noir ou bleuâtre typique. Ces lésions témoignent d'une hémorragie ancienne (Figure 28) (28).

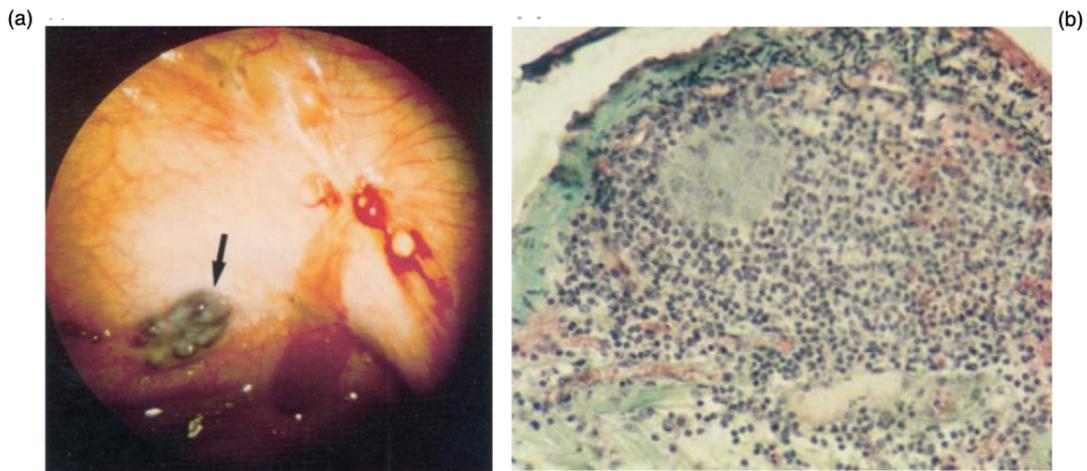


Figure 28 : Lésions noires vues par laparoscopie (aspect macroscopique) (a) et vues par microscopie (x110) (b) avec la présence de glandes endométriales, de stroma et de débris luminaux (30)

Les lésions blanches : elles apparaissent comme des opacifications blanches et témoignent d'un processus de cicatrisation. Elles sont dues à la présence de tissu glandulaire et stromal entourés de tissu fibrotique ou de tissu conjonctif (Figure 29).



Figure 29 : Opacifications blanches du péritoine vue par laparoscopie (aspect macroscopique) (a) et vues par microscopie(x56) avec des structures glandulaires rares et un maigre stroma entourés de tissu fibreux (b) (30)

Ainsi, l'hypothèse actuellement admise est que les lésions rouges actives et inflammatoires représentent le premier stade de l'endométriose péritonéale. Une fois implantées et au fur et à mesure des cycles menstruels, elles vont progressivement infiltrer le péritoine et devenir noirâtres. Elles fibrosent ensuite et perdent leur activité pour prendre l'aspect d'une lésion blanchâtre cicatricielle de l'endométriose (28)(28)(29)(23).

b. L'ovarienne

Appelée également endométriome, l'endométriose ovarienne se caractérise par un kyste ovarien ayant pour contenu un liquide épais couleur chocolat. Les endométriomes peuvent être uniques ou multiples et atteignent les ovaires de façon bilatérale dans la plupart des cas (30). Il a des caractéristiques anatomiques qui lui sont propres et différentes des autres

kystes de l'ovaire le considérant ainsi comme un « pseudo-kyste » dans la mesure où son origine semble extra-ovarienne. En effet, l'endométriome ovarien pourrait se former autour d'une lésion péritonéale hémorragique sur laquelle l'ovaire viendrait secondairement adhérer et autour de laquelle le parenchyme ovarien se doublerait. L'ovulation semble également cruciale pour leur développement, notamment par l'intermédiaire de corps jaunes hémorragiques qui pourraient évoluer plus fréquemment vers un endométriome ovarien (23). La taille des endométriomes peut varier de 1 à 6 cm et peut aller jusqu'à 14-15 cm. Ces kystes peuvent se rompre et leur liquide riche en fibrinogène et fer peut générer des adhérences fortes et denses aux organes voisins (Figure 30) (31).

La présence de ce type de kyste indique un stade plus avancé de l'endométriose.

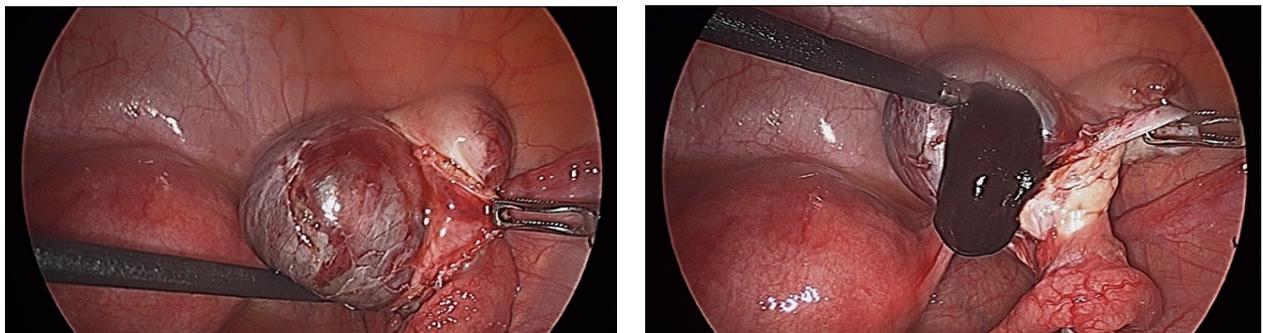


Figure 30 : Extraction de l'endométriome, ouverture du kyste et écoulement du liquide chocolat (aspect laparoscopique) (32)

c. La profonde

L'endométriose pelvienne profonde ou sous péritonéale correspond à des lésions fibreuses, dures qui s'infiltrent en profondeur, à plus de 5 mm sous la surface du péritoine. Plus généralement, on parle d'endométriose profonde lorsque les lésions touchent la musculature des organes abdomino-pelviens tels que le vagin, la vessie, l'uretère ou le tube digestif. Du fait leur composition fibreuse et leur caractère très peu hormono-dépendant, la taille des implants est peu influencée par l'aménorrhée, ce qui explique qu'elle peut être retrouvée chez les femmes ménopausées où elle continue d'être symptomatique (23)(33).

Les lésions d'endométriose profonde sont préférentiellement localisées à gauche et la profondeur de l'infiltration est corrélée avec l'intensité des symptômes. Ces symptômes douloureux varient également en fonction de la localisation de celles-ci (34). Ces lésions peuvent toucher différentes zones résumées dans ce tableau (Tableau I) (34)(23).

Tableau I: Résumé des différentes zones touchées par l'endométriose profonde (34)(23)

Partie antérieure du pelvis = 10%	Partie postérieure du pelvis = 90%	
Vessie (100%)	Ligaments utéro-sacrés (50%)	
	Vagin (cul-de-sac de Douglas) (15%)	
	Digestif (rectum, jonction recto-sigmoïdienne)	Unique (10%)
		Multiple (20%)

Les lésions profondes sont souvent liées entre elles et multifocales. Elles semblent se distribuer selon un principe de gravité expliquant la fréquence des localisations préférentielles autour du cul-de-sac de Douglas, des ligaments utérosacrés et de la face antérieure du rectum qui sont les points les plus déclives de la cavité abdomino-pelvienne. Plus de 90% des lésions profondes se trouvent ainsi dans le compartiment postérieur du pelvis, contre seulement 10% dans le compartiment antérieur (vessie). La répartition anatomique des lésions dans le pelvis est également asymétrique, prédominant à gauche, du fait des différences anatomiques facilitant l'implantation d'un seul côté. On observe ainsi plus fréquemment des lésions au niveau de l'ovaire gauche, du sigmoïde, de l'uretère gauche ou encore du ligament utérosacré gauche (environ 70 % des cas) (23).

2) L'endométriose intra-utérine

Les lésions sont localisées dans l'utérus, ce type d'endométriose est appelée adénomyose. C'est une pathologie fréquente responsable d'une ectopie bénigne de l'endomètre située au sein du myomètre et entraînant une hypertrophie du muscle lisse de celui-ci ainsi qu'une augmentation du volume de l'utérus. On observe alors au microscope une migration des cellules de l'endomètre et du stroma, associée à une hypertrophie réactionnelle du myomètre. Plus précisément, on considère que la présence de muqueuse endométriale à plus de 2,5 mm de la frontière entre l'endomètre et le myomètre définit l'adénomyose.

Il existe deux formes d'adénomyose, la forme diffuse caractérisée par de nombreux foyers disséminés sur l'ensemble du myomètre (forme la plus fréquente) et la forme localisée, dite focale caractérisée par un ou quelques foyers dans des zones précises du myomètre. Elle ne représente que 20% des cas (19) (14) (35).

3) L'endométriose extra-génitale

Les localisations extragénitales de l'endométriose sont exceptionnelles et ne présentent qu'environ 5% des cas d'endométriose (36).

Parmi ces localisations rares, l'endométriose pariétale, c'est une atteinte de la paroi abdominale survenant généralement après une intervention chirurgicale ou obstétricale. Elle est due à l'implantation au niveau d'une cicatrice. Cette endométriose cutanée se présente sous forme de nodules permettant la palpation.

L'endométriose appendiculaire est une atteinte de l'appendice. C'est une localisation fréquente de l'endométriose digestive.

L'endométriose thoracique ou pleuropulmonaire se présente sous deux formes distinctes. Premièrement, la pleurale, forme la plus fréquente de l'endométriose thoracique, elle peut être responsable de pneumothorax ou d'hémithorax dans les 24 à 48h précédant ou suivant les règles et pouvant récidiver à chaque cycle (cataménial). Le pneumothorax est pratiquement toujours localisé du côté droit (92%). Deuxièmement, la pulmonaire, de

localisation très rare qui est caractérisée par des hémoptysies (rejet de sang par la bouche) à chaque cycle.

L'endométriose diaphragmatique, caractérisée par la présence de lésions sur le versant thoracique du diaphragme pouvant être responsable de pneumothorax et d'hémothorax cataménial (épanchement de sang dans la cavité pleurale liée aux menstruations).

4) Les différentes classifications des différents stades de l'endométriose

Différentes classifications ont été proposées afin d'établir la sévérité de l'endométriose et ainsi d'établir le pronostic d'une infertilité. Parmi ces classifications nous retrouvons l'**AFS** (American Fertility Society) et la **FOATI** (**F**oyer, **O**vaires, **A**dhérences, **T**rompes, **I**nflammation), française. Toutes ses classifications sont subjectives et ont une mauvaise corrélation avec la douleur pelvienne mais sont à considérer en cas d'infertilité (37).

a. **Le score de l'American Fertility Society score (AFS)**

L'AFS publie en 1979 la première classification prenant en compte de façon séparée les ovaires, les trompes et le péritoine, l'étendue des implants d'endométriose selon leur taille, et l'étendue des adhérences selon leur surface et leur caractère. Un système de coefficient est défini pour chacune des lésions en fonction de leur taille et de leur type, de telle façon qu'un score peut être calculé en faisant le total de chaque coefficient afin de classer l'endométriose en quatre stades, minime (score de 1 à 5), moyen (score de 6 à 15), sévère (score de 16 à 40) et grave (score > 40).

Elle fut révisée en 1985 et constitue la forme la plus aboutie et la plus utilisée des classifications de l'endométriose. Elle est d'ailleurs toujours utilisée actuellement après quelques modifications mineures en 1996 pour prendre le nom de classification ASRM : American Society for Reproductive Medicine (Tableau II) (38).

Tableau II: Classification ASRM (1996) de l'endométriose (38)

I - Lésions péritonéales		
	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3 cm	4	6
2 - Lésions ovariennes		
Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
3 - Adhérences		
Ovaire droit	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovaire gauche	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompe droite	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
Trompe gauche	Vélamenteuses	Denses
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16
* Si le pavillon de la trompe est complètement immobilisé (adhérent sur toute la circonférence), compter 16		
4 - Oblitération du Douglas		
Partielle	4	
Totale	40	
Stade de l'endométriose	degré de sévérité	Score AFS
Stade I	endométriose minime	1 - 5
Stade II	endométriose modérée	6 - 15
Stade III	endométriose moyenne	16 - 40
Stade IV	endométriose sévère	> 41

b. La classification FOATI (Foyer, Ovaires, Adhérences, Trompes, Inflammation)

La classification FOATI a été proposée par le groupe d'étude de l'endométriose français (GEE) et se rapproche de la classification ASRM avec l'avantage de prendre en compte l'inflammation péritonéale et donc le caractère évolutif de l'endométriose. Les scores sont cotés de 0 (sans lésion) à 3 (sévère), un total est ensuite réalisé afin d'évaluer le mieux possible la sévérité de l'endométriose. Cette classification permet d'évaluer le plus précisément possible les lésions pelviennes, l'état inflammatoire et les obstructions tubaires (Tableau III).

Tableau III: Classification FOATI de l'endométriose (38)

Facteurs principaux	0	1	2	3
F (foyer)	Sans lésion	<1 cm	1-5 cm	< 5 cm ou profond
O (ovaires ou endométriome ovarien)	Sans lésion	<1cm	1-5 cm	< 5 cm ou bilatéral
A (adhérences)	Sans lésion	Mobilité trompe et ovaire conservée	Conservation partielle mobilité de la trompe et/ou ovaire	Absence mobilité trompe et/ou ovaire
T (trompe)	Sans lésion	Occlusion partielle	Occlusion totale d'un côté + partielle de l'autre	Occlusion totale, bilatérale et permanente
I (inflammation)	Hypervascularisation. Saignement au contact : + si > 50% de lésions rouges, sinon –			
C.D.S (cul-de-sac) (complément)	Sans lésion	Lésions superficielles des ligaments utérosacrés	Lésions profondes des ligaments utérosacrés	Septum recto-vaginal

E. La physiopathologie de l'endométriose

La physiopathologie de l'endométriose n'est pas encore clairement élucidée et reste controversée. Son origine est probablement multifactorielle avec plusieurs mécanismes impliqués (39). Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la formation et le développement des lésions d'endométriose et sont au nombre de cinq.

1) Les principales théories physiopathologiques de l'endométriose

a. La théorie de l'implantation

Elle a été décrite la première fois par **Sampson** en 1927 et se base sur le reflux menstruel du tissu endométrial par les trompes dans la cavité péritonéale (40). Plus précisément, les fragments d'endomètre viables sont régurgités au moment des règles à travers les trompes de Fallope puis sont déversés dans la cavité péritonéale où ils vont s'implanter et se développer sur la surface du péritoine et des organes pelviens (23). Cette théorie semble à l'heure actuelle la plus fondée et la plus acceptée car de nombreux arguments cliniques et expérimentaux plaident en faveur de celle-ci. Elle se base sur trois mécanismes.

La première est le reflux menstruel tubaire ou menstruation rétrograde. C'est un phénomène courant existant chez environ 90% des femmes ayant des trompes perméables (trompes non obstruées). D'autres constatations illustrent l'importance probable de ce phénomène dans la pathogénèse de l'endométriose comme la distribution anatomique particulière des lésions, c'est-à-dire dans la zone déclive du pelvis, avec une prédominance à gauche. En effet, la position du colon sigmoïde par rapport à la trompe et à l'ovaire gauche créerait un microenvironnement autour de l'annexe gauche protégeant les cellules endométriales refluees de la circulation du liquide péritonéal facilitant ainsi leur adhésion et leur implantation dans l'hémipelvis gauche. De plus, on observe une grande prévalence d'endométriose chez les femmes porteuses de malformations génitales obstructives, en particulier au niveau du col. Ces anomalies accentuent ce phénomène de menstruations rétrogrades (28).

La seconde est la viabilité des cellules endométriales refluees. En effet, les cellules endométriales auront besoin d'accomplir un certain nombre de processus biologiques pour survivre et échapper à l'apoptose et à la surveillance immunitaire normale (41).

Enfin, le pouvoir d'adhésion et la capacité d'invasion, d'implantation et de prolifération des cellules endométriales est impliquée. Pour pouvoir adhérer au péritoine, ces dernières doivent être capables d'adhérer à sa surface, d'acquérir un support vasculaire et de survivre (28).

Cependant, le reflux menstruel est présent chez environ 90 % des femmes et la prévalence de l'endométriose n'est que de 10%. Des facteurs additionnels déterminent donc la susceptibilité à développer de l'endométriose tels des facteurs immunitaires, inflammatoires, environnementaux et génétiques (39).

b. La théorie de la métaplasie cœlomique

Cette théorie a été décrite pour la première fois par **Ivanov** puis par **Meyer** en 1898 et suggère que l'endométriose provient d'un processus métaplasique, c'est-à-dire la transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié avec une localisation anormale. Ainsi, le revêtement épithélial de la cavité péritonéale (dérivant du cœlome) posséderait un potentiel de transformation en tissu endométrial sous l'influence de stimuli pouvant être infectieux, hormonaux ou autres (reflux menstruel) (28).

Cette théorie présente des limites car la répartition des cellules endométriales n'est pas uniforme dans le pelvis (alors que selon cette théorie, elle devrait l'être). La plèvre (membrane autour des poumons) dérivant aussi du cœlome ne présente pas de métaplasie (39).

c. La théorie des restes embryonnaires

Introduite dans les années 1890 par **Von Recklinghausen** et **Russel**, cette théorie suggère que des cellules embryonnaires résiduelles auraient pu être égarées pendant

l'organogenèse puis se développent ensuite sous l'influence de stimuli spécifiques (notamment sous l'effet d'une sécrétion d'œstrogènes à la puberté) pour former du tissu endométrial dans la cavité péritonéale (42). Il s'agit d'une explication possible pour les rares cas d'endométriose masculine et pour certains cas d'endométriose de la cloison rectovaginale. Cependant, cette théorie est hypothétique et reste à être prouvé (28) (43).

d. La théorie métastatique par voie vasculaire et lymphatique

Dans les années 1920, **Halban** et **Sampson** ont proposé une théorie décrivant que l'endométriose pouvait résulter d'une dissémination par voie ganglionnaire et sanguine des cellules endométriales.

En effet, en 1924, **Haban** constate une communication entre les organes du pelvis. En accord avec cette théorie, des fragments d'endomètre ont été retrouvés dans les ganglions lymphatiques. Ainsi, la métastase (croissance cellulaire qui se produit à distance du site primaire de cette croissance et sans contact direct avec elle) par voie lymphatique jusqu'à des sites distants comme l'ombilic, l'espace rétropéritonéal, les extrémités des membres inférieurs, le vagin, et le col, est anatomiquement possible du fait d'une communication du système lymphatique entre ces différentes structures et l'endomètre. De plus, en 1927, **Sampson** constate la présence de tissu endométrial dans les vaisseaux utérins.

En conséquence, cette théorie de la métastase lymphatique et vasculaire pourrait expliquer les rares cas de localisations en dehors de la cavité abdomino-pelvienne comme les localisations osseuses, musculaires, cérébrales, nerveuses, pulmonaires, vertébrales et des extrémités des membres (28) (19) (43).

e. La théorie des cellules souches

De plus en plus de preuves soutiennent l'existence des cellules souches (progénitrices) extra-utérines indifférenciées, provenant de la moelle osseuse qui pourraient se différencier en tissu endométrial. L'hypothèse a été émise que l'endomètre contient un pool de cellules souches multipotentes, c'est-à-dire en capacité de donner naissance à plusieurs types de cellules dans un tissu donné. Dans la couche basale profonde endométriale capable de produire cycliquement des cellules progénitrices, elles vont se différencier ensuite en différents composants endométriaux (cellules épithéliales, cellules stromales, cellules vasculaires, cellules immunitaires). Les cellules concernées seraient les cellules souches mésenchymateuses et endothéliales (42) (43).

2) La physiopathologie de l'endométriose péritonéale

Selon la théorie de **Sampson**, le reflux menstruel est le point clé expliquant le développement de l'endométriose péritonéale. Toutefois ceci n'explique pas pourquoi l'endométriose ne survient pas chez toutes les femmes. Des anomalies moléculaires spécifiques constitutionnelles et/ou acquises ont été identifiées au sein de l'endomètre, du

tissu ectopique et du liquide péritonéal des patientes endométriosiques. Ces altérations pourraient favoriser le développement de l'endométriose péritonéale dans chacune des étapes clés de sa genèse que ce soit la survie des cellules refluees, l'adhésion à la surface péritonéale, l'invasion du mésothélium (péritoine), le recrutement de cellules inflammatoires et l'échappement à la surveillance immunitaire, l'angiogenèse autour de l'implant naissant et la prolifération des cellules endométriosiques (Figure 31) (28).

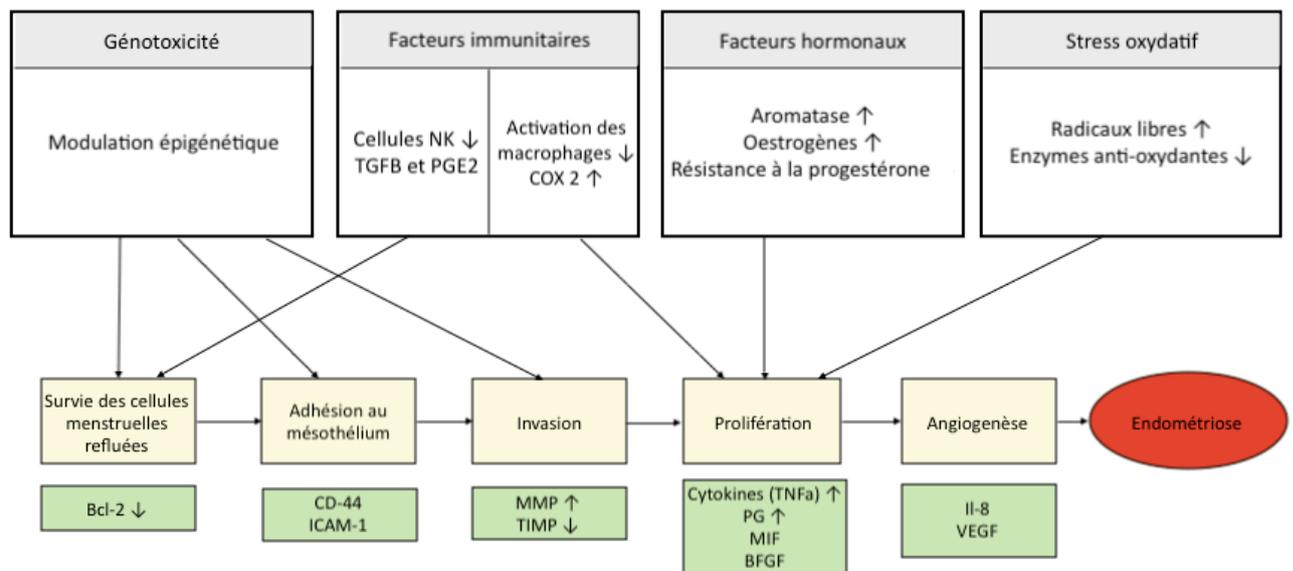


Figure 31: Mécanismes physiopathologiques de l'endométriose péritonéale (48)

a. La survie des cellules menstruelles refluees

Chez les patientes non endométriosiques, l'apoptose permet d'éliminer les cellules menstruelles refluees pendant la phase tardive du cycle ovarien et pendant les règles. En revanche, pour les patientes atteintes d'endométriose, le nombre d'apoptoses spontanées durant la période des règles est diminué. Cela peut s'expliquer par une augmentation de la transcription du gène anti-apoptotique Bcl-2 (« B-cell lymphoma 2 » ou lymphome à cellule B2) dans l'endomètre. Bcl-2 est une protéine régulatrice du processus apoptotique qui inhibe l'apoptose dans l'endomètre (Figure 31) (28).

b. L'adhésion à la surface péritonéale

Plusieurs théories et études ont été suggérées quant au pouvoir d'adhésion des implants menstruels refluees.

La première théorie suggère que les cellules endométriales fragilisent le mésothélium (péritoine) endommageant ainsi certaines zones de celui-ci. Elles pourront ensuite y adhérer.

La deuxième théorie suggère que les cellules endométriales peuvent adhérer au mésothélium intact grâce à l'interaction entre le récepteur CD44 « Cluster de Différenciation

CD » exprimé à la surface de celles-ci et l'acide hyaluronique à la surface des cellules mésothéliales (28). En effet, les CD sont des glycoprotéines agissant souvent comme des récepteurs ou des molécules d'adhésion. Le CD44 agit donc comme récepteur à l'acide hyaluronique (Figure 31).

c. L'invasion

Cette phase ferait intervenir les métalloprotéinases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs naturel TIMP (« Tissue Inhibitor of MetalloProteinases ») jouant un rôle important dans le remodelage endométrial. Chez les femmes saines en période de règles, les MMP sont surexprimées permettant une destruction de la matrice extracellulaire et le remodelage du tissu. Lors de la phase lutéale, les MMP sont inhibées par la progestérone afin de permettre la différenciation de l'endomètre (Figure 31).

Chez les patientes endométriosiques, l'expression de ces MMP et TIMP est anormale. Les MMP sont exprimées de manière constante dans les implants endométriosiques et les concentrations de TIMP dans le liquide péritonéal sont plus faibles conduisant à faciliter l'invasion du tissu endométrial par les cellules refluentes (Figure 31) (28).

d. Les facteurs immunitaires

Plusieurs facteurs amènent à considérer que l'endométriose péritonéale peut être due à un caractère inflammatoire et une altération de la réponse immunitaire (Figure 31).

Premièrement, on observe de nombreuses cytokines dans liquide péritonéal dues à leur sécrétion par les macrophages. Le $TNF\alpha$ (« Tumor Necrosis Factor » ou facteur de nécrose tumorale), est retrouvé en plus grande concentration chez les patientes atteintes d'endométriose. Cette cytokine induit la prolifération des cellules et facilite l'invasion du tissu endométrial par le biais de la stimulation des MMP. De plus, elle serait impliquée dans l'angiogenèse des implants en stimulant la production d'une autre cytokine ayant un fort pouvoir angiogénique telle l'interleukine 8 (IL8).

En plus de sécréter des cytokines, les macrophages sécrètent des prostaglandines (PG) et expriment la cyclo-oxygénase COX-2 de façon plus importante par rapport à une patiente saine.

Une autre cytokine est retrouvée de façon anormale chez la patiente endométriosique, le MIF (« Macrophage migration Inhibitory Factor » ou facteur inhibiteur de la migration des macrophages), un modulateur de la réponse immunitaire locale et systémique. Il est retrouvé de manière élevée dans les lésions endométriosiques jeunes et actives, dans le liquide péritonéal et dans le sang des patientes atteintes, et particulièrement chez celles ayant une infertilité et des douleurs associées (28).

Deuxièmement, concernant le stress oxydatif, de nombreuses études retrouvent une augmentation de ce phénomène chez la femme ayant de l'endométriose pelvienne. Il se caractérise par un déséquilibre entre la production et l'élimination de radicaux libres. La production semble être augmentée chez les patientes malades. Ce phénomène pourrait favoriser la croissance et la prolifération des implants ectopiques (28).

Enfin, une anomalie du système immunitaire concernant les mécanismes d'élimination des cellules endométriales dans la cavité péritonéale sont encore mal compris et pourrait être en cause dans l'endométriose. Les cellules NK (« Natural Killer » ou cellules tueuses) sont des lymphocytes cytotoxiques capables d'induire une lyse cellulaire. Elles pourraient être chargées de nettoyer la cavité péritonéale des cellules endométriales refluees. Chez les patientes endométriosiques, il y aurait une diminution de leur activité dans le sang ainsi que dans le liquide péritonéal. Ce défaut d'élimination des cellules endométriosiques refluees pourrait s'expliquer par la sécrétion par celles-ci d'un antigène circulant appelé ICAM-1 (« InterCellular Adhesion Molecule » ou molécule d'adhésion intracellulaire) qui empêcherait leurs reconnaissances par les cellules immunitaires. Elles seraient aussi capables de produire de manière directe ou indirecte des cytokines et des facteurs comme TGF β (« Transforming Growth Factor » ou facteur de croissance transformant) et PGE2 (prostaglandine de type E2) qui inhibent les fonctions des lymphocytes T (28).

e. L'angiogenèse

La vascularisation des implants est probablement l'un des facteurs majeurs dans le processus d'invasion des tissus. Ce phénomène de néo-vascularisation est régulé par la famille des glycoprotéines de type VEGF (« Vascular Endothelial Growth Factor »). Le VEGF est normalement exprimé dans l'endomètre durant la phase sécrétoire et sa production est stimulée par l'œstradiol, l'hypoxie, l'IL1, le TGF β et la PGE2 (Figure 31).

Chez la femme atteinte d'endométriose, l'expression de VEGF par les implants se situent principalement dans lésions rouges hémorragiques. De plus, les concentrations de VEGF dans le liquide péritonéal sont maximales durant la phase proliférative, au moment où survient le reflux menstruel. Ce taux de VEGF est corrélé à la sévérité de la maladie (28).

f. Les perturbations hormonales

Des anomalies hormonales de plusieurs types pourraient également expliquer la prolifération cellulaire et expliquer la pathologie (Figure 31).

Premièrement, la sécrétion anormale d'œstrogènes localement pourrait être impliquée chez les patientes malades. En effet, une expression aberrante d'aromatase (enzyme responsable de la transformation d'androgènes en E2) expliquerait cette augmentation de sécrétion permettant de faciliter la croissance et la prolifération des cellules endométriales refluees. La PGE2 est un puissant stimulateur de l'aromatase dans les cellules endométriosiques. De plus, les E2 en retour stimulent la sécrétion de PGE2 par l'intermédiaire

de la cyclo-oxygénase de type 2 créant ainsi une boucle d'autostimulation au sein du tissu pathologique.

Deuxièmement, la résistance à la progestérone pourrait être impliquée. En effet, la P agit par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire ayant deux isoformes PR-A et PR-B fonctionnellement différents. PR-B semble être activateur des gènes cibles à la P tandis que PR-A agirait comme un inhibiteur de PR-B. Il a été observé l'expression de PR-A mais pas de PR-B dans les implants alors que les deux récepteurs sont présents dans l'endomètre normal. De plus, la 17 β -HSD (hydroxy-stéroïde déshydrogénase) est une enzyme stimulée par la P par l'intermédiaire de son récepteur PR-B. Elle catabolise les E2 en une forme moins active biologiquement se nommant l'œstrone. Cette déshydrogénase n'est pas exprimée par les cellules endométriosiques durant la phase lutéale probablement du fait de l'absence de l'expression de PR-B. Ce mécanisme peut conduire à une élévation du taux d'E2 au sein des implants endométriaux favorisant ainsi leur croissance.

Enfin, la sécrétion de facteurs de croissance chez les patientes endométriosiques pourrait expliquer la pathologie. Le facteur de croissance BFGF (« Basic Fibroblast Growth Factor ») ayant une activité angiogénique et mitogène favorisant la prolifération cellulaire. Il est exprimé de façon plus élevée (28).

3) La physiopathologie de l'endométriose ovarienne

Trois modèles différents ont été décrits pour expliquer la formation de kystes endométriaux. Le premier est l'invagination progressive sur la surface ovarienne après accumulation de débris menstruels reflusés. Le deuxième est l'incorporation secondaire de kystes fonctionnels ovariens (follicule ou corps jaune physiologiques transformés en kyste) par les cellules endométriales ectopiques localisées sur la surface ovarienne. En effet, certains gros endométriomes ovariens possédaient des caractéristiques histologiques similaires aux kystes ovariens lutéaux ou folliculaires. Le troisième modèle, est la métaplasie de l'épithélium cœlomique recouvrant l'ovaire. En effet, le mésothélium recouvrant l'ovaire pourrait conduire à la formation d'endométriomes.

Finalement, il est possible qu'il existe différents types d'endométriomes ayant une histogenèse différente (28).

4) La physiopathologie de l'endométriose profonde

Des hypothèses ont été formulées pour expliquer cette forme d'endométriose. Des nodules d'adénomyose pourraient se transformer en glandes endométriales par processus métaplasique. L'endométriose superficielle évoluerait de façon naturelle en s'infiltrant en profondeur ou encore l'endométriose profonde serait causée par un défaut au cours de l'organogenèse (28).

F. L'étiologie de l'endométriose et ses facteurs de risques

L'implication de la théorie de l'implantation (**Sampson**, 1927) dans le développement des lésions d'endométriose est la théorie la plus largement acceptée mais elle ne peut pas tout expliquer puisqu'un reflux est observé chez 90% des femmes. Il semblerait donc que ce tissu s'évacue chez une grande majorité des femmes, mais que certains facteurs influencent l'implantation des cellules endométriales, leur prolifération et le maintien des lésions.

1) Les facteurs hormonaux

L'endométriose est une maladie hormono-dépendante et les lésions présentent des récepteurs hormonaux qui les font proliférer en présence d'E2. De plus, plusieurs facteurs liés aux taux d'hormones ont été associés à une augmentation du risque d'endométriose en augmentant le reflux menstruel, son amplitude ou sa fréquence tels qu'une ménarche (période des premières menstruations) précoce, un âge de puberté précoce, des règles prolongées et abondantes, des cycles menstruels courts, un indice de masse corporel faible (IMC <25), un petit poids de naissance et la nulliparité (28)

De plus, nous observons actuellement une baisse de l'âge des premières règles ainsi qu'un âge plus tardif des premières grossesses et de leurs nombres. Tout ceci a pour conséquence d'augmenter le risque d'apparition de cette maladie. Une origine hormonale est donc très plausible (26) (23).

2) Les facteurs immunitaires et inflammatoires

L'endométriose peut être considérée comme une maladie inflammatoire échappant au système immunitaire. Des taux anormaux de macrophages, de facteurs de croissance et de cytokines pro-inflammatoires ont été observés chez les patientes malades. Il est possible que ces anomalies mènent au développement de l'endométriose permettant aux lésions de s'implanter dans la cavité pelvienne. Il est également possible qu'en présence d'endométriose, le système immunitaire soit hyperstimulé et ne parvienne pas à éliminer ces lésions de la cavité pelvienne (44).

3) Les facteurs génétiques

L'hypothèse d'une contribution génétique est largement démontrée avec plusieurs études et de larges efforts ont été menés pour identifier les marqueurs génétiques impliqués dans cette maladie.

Il existe dans l'endométriose une tendance à l'agrégation familiale, c'est-à-dire que les apparentés d'une femme atteinte ont un risque augmenté de développer la maladie par rapport à la population générale (23). En effet, le risque est augmenté chez une fille, une sœur, une cousine de patiente atteinte, ce risque a été estimé à 8% pour une mère atteinte, 5,2 % pour une sœur atteinte et 1,6% pour une cousine atteinte. (39) Des études chez les jumeaux

ont également été utilisées pour déterminer les contributions génétiques. Leur part de responsabilité a été estimée à environ 50% chez les jumeaux monozygotes.

Néanmoins, dans toutes ces études, il est important de souligner qu'il était impossible d'exclure la participation de facteurs environnementaux (43). De plus, les études sur l'ensemble du génome humain suggèrent que l'endométriose n'est pas déterminée par un seul gène majeur mais une multitude de gènes impliqués dans différents processus biologiques (développement des organes reproducteurs, régulation de la production d'E2, adhésion, migration, différenciation cellulaire, inflammation) (26).

4) Les facteurs épigénétiques

Des modifications épigénétiques ont été observées dans l'endométriose. Elles peuvent être secondaires à une hyper ou une hypométhylation des gènes, une dérégulation des microARN et une modification des histones autour desquelles l'ADN est enroulé. Ainsi, le contrôle de l'expression des gènes est perturbé et peut induire des changements fonctionnels de l'endomètre. L'épigénétique est donc susceptible d'être impliquée dans le maintien de l'identité cellulaire des cellules endométriales ectopiques (43)(45).

a. **Les gènes hyperméthylés**

En général, l'hyperméthylation est associée à une activité diminuée voire une extinction de la transcription du gène. Dans l'endométriose plusieurs gènes sont hyperméthylés et seraient susceptibles d'induire une perturbation de leur expression.

Premièrement, l'hyperméthylation de l'HOXA10 (homéobox A10). C'est un membre d'une famille de gènes servant de facteur de transcription dans le développement de la fonction utérine. Son expression dans l'endomètre est augmentée chez la femme saine durant la phase sécrétoire du cycle correspondant à l'augmentation de la P circulante. Chez les femmes souffrant d'endométriose, l'expression d'HOXA10 est considérablement réduite dans l'endomètre avec pour conséquence une altération de la réceptivité utérine à la P pouvant ainsi entraîner une baisse de la fertilité. Cette sous expression d'HOXA10 est liée à une hyperméthylation de la zone promotrice altérant la transcription du gène et donc son expression dans l'endomètre (Figure 33) (39).

Deuxièmement, la résistance à la P est considérée comme une des principales caractéristiques de l'endométriose. Elle peut s'expliquer par un faible niveau des PR dans les tissus endométriosiques. Chez la femme saine, les deux isoformes PR-A et PR-B sont exprimés dans les cellules stromales et épithéliales de l'endomètre. Cependant, chez la femme atteinte d'endométriose, PR-B est indétectable et l'expression de PR-A nettement réduite. Une altération du ratio PR-A/PR-B a donc été suggérée comme mécanisme possible de la résistance à la P dans l'endométriose. Il a été montré que la zone promotrice du gène à la PR-B est hyperméthylée conduisant à son hyporégulation induisant un blocage de l'action de la P et donc une résistance à celle-ci (Figure 33) (39) (40).

Enfin, l'E-cadhérine est une glycoprotéine transmembranaire jouant un rôle dans la formation des jonctions serrées et dans la différenciation du tissu épithélial notamment des glandes endométriales. Une inhibition de l'expression de celles-ci entraîne une rupture de ces jonctions serrées avec une perte de la morphologie épithéliale pouvant induire l'invasion et à la survenue de métastases. Il a été justement mis en évidence une hyperméthylation de la région promotrice du gène de la E-cadhérine dans certaines cellules épithéliales de patientes endométriosiques (Figure 33) (39) (40).

b. Les gènes hypométhylés

À l'inverse, certains gènes peuvent être hypométhylés, ce qui entraîne une augmentation de leur expression protéique.

L'hypométhylation du récepteur β aux œstrogènes (ER β) augmente l'hyperméthylation du gène PR-B, augmentant l'activité des COX-2 et par conséquent la sécrétion de PGE2, augmentant à leur tour la sécrétion d'E2 et de VEGF (Figure 33).

Aussi, l'hypométhylation du facteur stéroïdogénique (SF-1) et de l'enzyme aromatasase augmente la sécrétion d'E2 (Figure 33) (40).

c. Les dérégulations des miARN et l'altération des histones

Les miARN (microARN) jouent un rôle clé dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Leur rôle principal est de bloquer la traduction en protéine des ARNm auxquels ils vont s'apparier ou d'induire leur dégradation (Figure 32). Des preuves croissantes montrent une expression aberrante des miARN dans certains cancers et que celle-ci est en corrélation avec l'expression de gènes tumoraux.

Dans l'endométriose, ces miARN jouent un rôle important dans les voies biologiques de prolifération, d'inflammation et de survie des cellules. Une dérégulation de ces miARN pourrait donc participer au développement de la maladie (46).

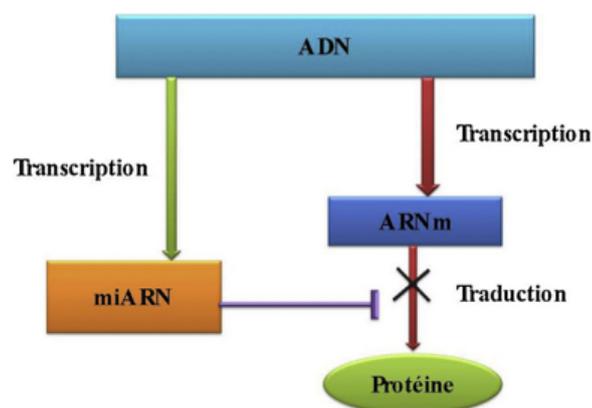


Figure 32 : Rôle des miARN dans la traduction des ARNm (45)

Les histones sont des protéines qui permettent la condensation de l'ADN de façon ordonnée formant les chromosomes. Pouvant être à l'origine de défauts dans la formation des chromosomes, leurs modifications peuvent affecter différents processus cellulaires. Parmi eux, l'activation ou l'inactivation de certaines transcriptions, la survenue de dégâts dans l'ADN, et des dysfonctionnements dans sa réparation. Par conséquent, ces modifications peuvent jouer un rôle clé dans l'expression de certains gènes (Figure 33) (47).

Il semblerait qu'une altération des histones puisse modifier le contrôle d'un grand nombre de processus cellulaires tel que l'inflammation, l'angiogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire, mécanismes physiopathologiques retrouvés dans la pathologie de l'endométriose (48).

Tous ces facteurs épigénétiques sont synthétisés dans ce schéma :

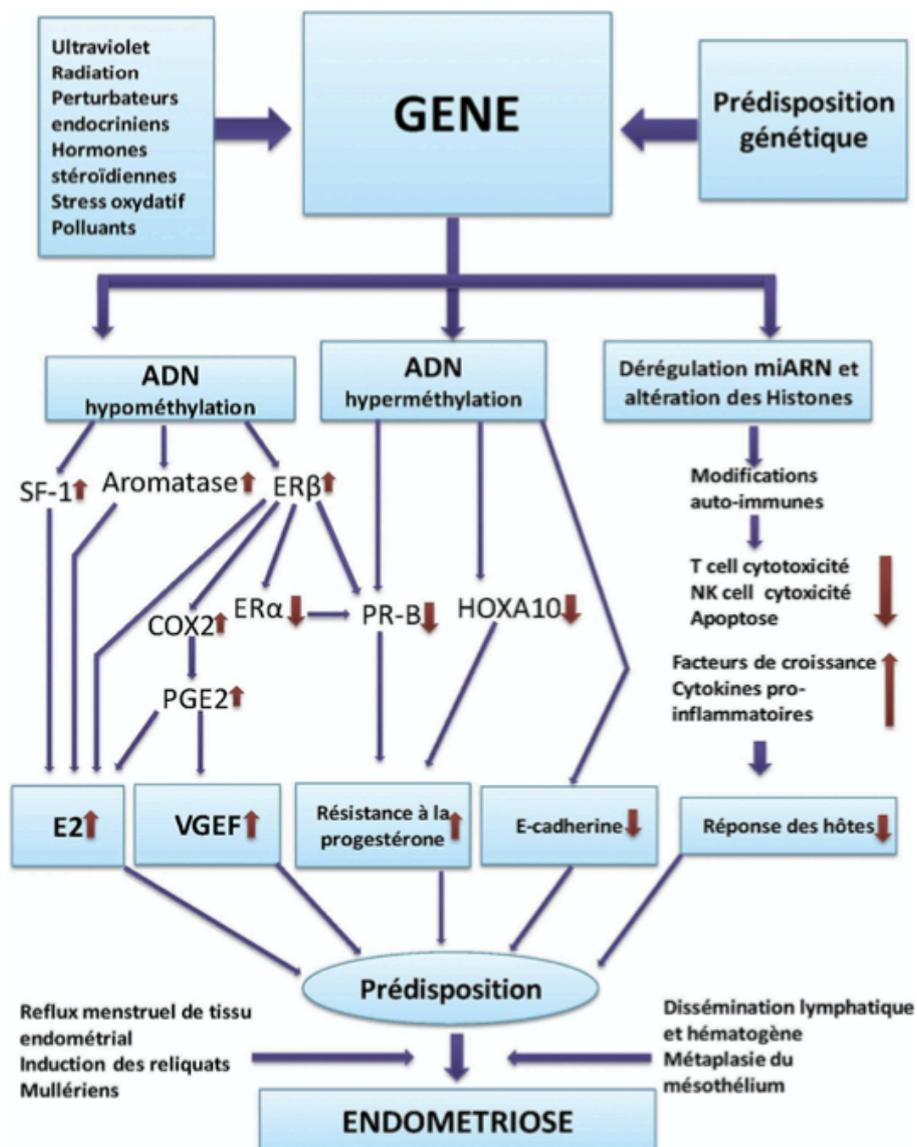


Figure 33 : Régulation épigénétique de l'endométriose (47)

5) Les facteurs environnementaux

De nombreux arguments plaident en faveur de l'implication des facteurs environnementaux dans l'endométriose. De plus en plus d'études axent leurs recherches sur le rôle des contaminants environnementaux dans la pathogénèse de l'endométriose dont les TCDD (tétrachlorodibenzo dioxine), les dioxines, les biphényles polychlorés (BPC), le bisphénol A (BPA) et les phtalates. En plus de leur rôle potentiel dans l'endométriose, ces contaminants, appelés xénobiotiques pourraient expliquer l'infertilité lui étant associée en agissant directement comme perturbateurs endocriniens ou indirectement comme toxine immunitaire (empêchant l'immunosurveillance normale) ou pro-oxydants.

Les TCDD et plusieurs pesticides comme les organophosphates, organochlorés, bipyridines et pyrétrhines génèrent des radicaux libres et altèrent la fonction anti-oxydante. Les dioxines, les BPC, le BPA et les phtalates agissent comme perturbateurs endocriniens et interfèrent avec la synthèse, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones endogènes. L'aromatase, enzyme responsable de la transformation en E2 étant exprimée de manière aberrante chez les patientes atteintes d'endométriose pourrait être la cible de ces perturbateurs endocriniens (Figure 34) (49).

Aucune étude sur le rôle des xénobiotiques dans la causalité de la maladie n'a été prouvée à ce jour et cela reste encore hypothétique (49).

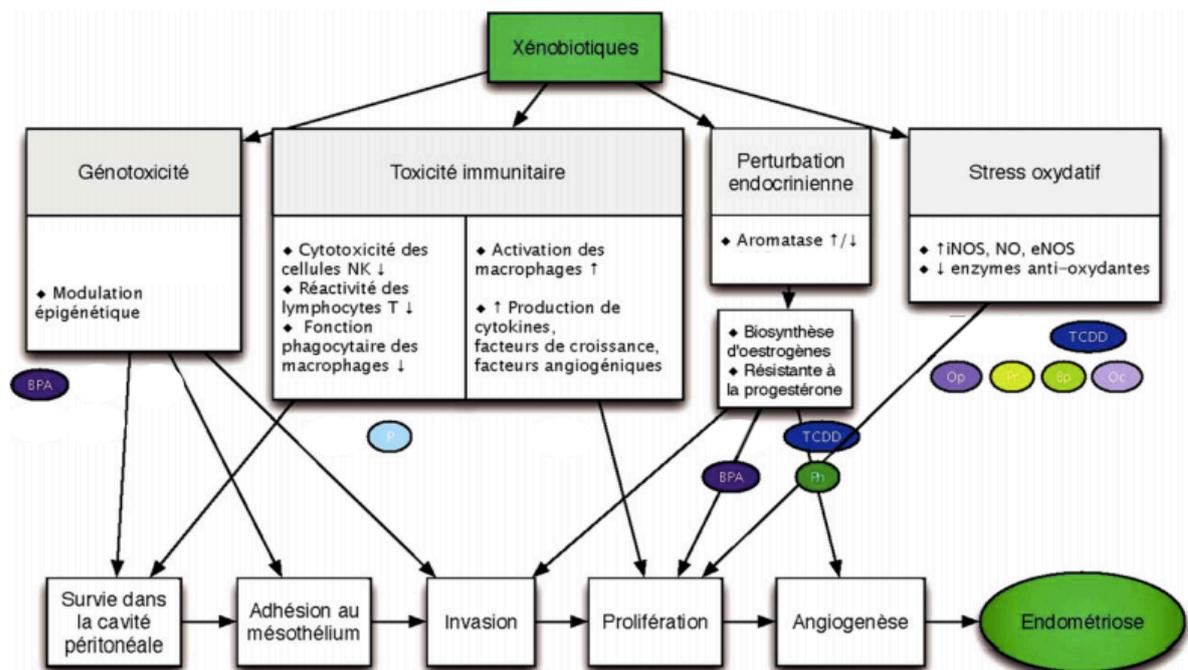


Figure 34 : Schéma récapitulatif des mécanismes d'action hypothétiques des xénobiotiques dans la pathogénèse de l'endométriose (48)

BPA : bisphénol A ; P : pesticides ; Ph : phtalates ; TCDD : tétrachlorodibenzo dioxines ; Op : organophosphates ; Pr : pyrétrhines ; Bp : bipyridines ; Oc : organochlorés ; NOS : nitric oxyde synthase ; NO : oxyde d'azote

6) Les facteurs liés au mode de vie

D'autres études ont rapporté que le tabagisme important par son effet anti oestrogénique, pourrait diminuer le risque d'endométriose. Les données sur le lien entre le tabac et l'endométriose sont limitées et controversées (28).

L'activité physique régulière (> 4 heures par semaine) pourrait également être associée à une diminution des taux circulants d'E2 et serait un facteur protecteur de l'endométriose.

La consommation d'acides gras alimentaires comme les oméga-3 pourraient participer à la diminution des facteurs inflammatoires TNF α et IL-6, et donc à une diminution de développer des lésions (25). A l'inverse, une consommation modérée d'alcool ou de repas riches en graisses saturées augmenterait les taux d'E2 circulants et donc la fréquence de l'endométriose (43) (28).

G. Les symptômes et les conséquences de l'endométriose

Les deux conséquences les plus marquantes dans cette maladie sont la douleur et l'infertilité et ne sont pas nécessairement en rapport avec les lésions anatomiques. Des formes asymptomatiques peuvent exister alors que des atteintes parfois sévères peuvent être découvertes altérant plus ou moins la qualité de vie (50).

1) Les symptômes de l'endométriose

Classiquement, à l'interrogatoire, les douleurs sont décrites comme les « 5D » : douleurs pelviennes chroniques, dysménorrhées (règles douloureuses), dyspareunie (douleur lors de rapports sexuels), dysurie (anomalie de l'évacuation de l'urine) et douleur à la défécation. Les douleurs sont en général cycliques, lors des menstruations et d'aggravation progressive. Cependant l'endométriose peut revêtir plusieurs aspects moins typiques, tels que des douleurs digestives cycliques, des douleurs au moment de l'ovulation, voire même être asymptomatique (50).

a. Les douleurs pelviennes chroniques

Elles sont définies par l'existence de symptômes douloureux pelviens anormaux, spontanés ou provoqués, cycliques ou non. Cette définition inclut tous les symptômes douloureux localisés dans le pelvis. Ce sont les principales manifestations cliniques de l'endométriose et ne sont pas spécifiques. Elles peuvent être toutefois corrélées à la localisation des lésions, leurs infiltrations en profondeur, leurs nombres et de leurs types (51).

Les dysménorrhées touchent près de 90% des patientes atteintes d'endométriose et inaugurent souvent la maladie. Elles débutent souvent le premier jour des règles ou les jours précédents et peuvent avoir un caractère progressif avec une aggravation de l'intensité des douleurs et le prolongement de la durée de celles-ci avant et après les règles (52) (50).

Les dyspareunies toucheraient 42% des femmes atteintes d'endométriose. Elles se caractérisent par des douleurs au niveau du bas ventre lors de rapports sexuels avec pénétration et caractérisent une atteinte profonde, plus particulièrement des ligaments utéro-sacrés. Ces douleurs sont qualifiées de localisatrices de type provoquées et la mobilisation des organes affectés par les lésions d'endométriose profonde va déclencher ou exacerber la douleur (52) (50).

Les douleurs pelviennes non menstruelles toucheraient 9% des femmes malades. Ces algies peuvent être quasi permanentes. Elles sont caractérisées par des brûlures ou décharges électriques persistant même en l'absence de règles. Elles irradient dans le bassin, le bas du ventre, la région lombaire et les cuisses et sont souvent décrites comme insupportables et finissent par conduire à des arrêts de l'activité professionnelle ou scolaire (53).

b. Les douleurs digestives

Elles sont spécifiques d'une localisation anatomique précise plutôt profonde. Les douleurs digestives se caractérisent dans la majorité des cas par une douleur à la défécation (dyschésie) à recrudescence menstruelle. C'est une plainte assez caractéristique qui pourrait être en relation avec des micro-saignements cycliques et une inflammation liés à une infiltration de l'aire postérieure recto-vaginale. D'autres symptômes digestifs minoritaires existent également comme des ballonnements, des gonflements abdominaux, des diarrhées ou constipations au moment des règles, des nausées, des vomissements ou encore des douleurs à l'anus (50).

c. Les douleurs urinaires

Ces douleurs sont principalement des brûlures sans micro-organismes identifiés, des pollakuries (envies fréquentes d'uriner) ou des dysuries (mictions irrégulières) pendant ou à la fin des règles, douloureuses ou non (difficultés à déclencher les mictions). Ce sont souvent des douleurs localisées avec une atteinte vésicale (50).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les algies pelviennes. En effet, il existe une corrélation entre l'importance des douleurs et le degré d'envahissement des nerfs en particulier dans la paroi vésicale et digestive. Les douleurs peuvent également s'expliquer par le degré d'infiltration des lésions en profondeur, plus une lésion est profonde, plus les douleurs sont importantes. De plus, certaines études supportent l'idée que des médiateurs inflammatoires locaux relargués par les cellules endométriosiques ou par les macrophages pourraient générer et augmenter la stimulation algique au niveau des fibres nerveuses. Enfin, les adhérences auraient un rôle dans la genèse des dysménorrhées (52)(50)(28).

2) Les conséquences de l'endométriose

a. L'infertilité

L'endométriose est souvent associée à une infertilité et on estime qu'elle l'est dans 10 à 50% des cas. L'estimation du risque d'infertilité est donc multipliée par 2 pour une femme atteinte. Ce risque est également majoré par la sévérité et la profondeur de l'endométriose. Sa physiopathologie exacte n'est pas bien connue même si de nombreux mécanismes ont été suggérés. Il semblerait que l'endométriose affecte la réceptivité de l'endomètre, la croissance de l'ovocyte et le développement de l'embryon à travers des changements pouvant être inflammatoires, immunitaires, mécaniques ou biologiques (Tableau IV) (54) (28) (55).

Tableau IV: Les différents mécanismes possibles de l'infertilité dans l'endométriose (54) (28)

Causes	Mécanismes	Conséquences
Ovariennes	Altération de la folliculogénèse	Nombre d'ovocytes matures moindre. Qualité ovocytaire diminuée, altération du stock ovarien.
	Augmentation de l'apoptose des cellules de la granulosa	
	Réduction de la qualité ovocytaire	
	Défaut de la phase lutéale	
Mécaniques tubaires	Déformation tubaire	Dues aux lésions endométriosiques provoquant des séquelles inflammatoires, des endométriomes et des adhérences pouvant tirer les trompes et les empêcher d'être fonctionnelles.
	Obstruction tubaire	
	Dysfonction tubaire	
Immunologiques	Auto-immunité	Taux de lymphocytes et d'IgA augmentés provoquant des répercussions sur la réceptivité endométriale.
	AC anti-endomètre	
Inflammatoires pelviennes	Altération des spermatozoïdes et de leur mobilité	L'inflammation altère l'environnement péritonéal. Il y a une augmentation des cytokines, macrophages et prostaglandines induisant des actions néfastes sur les spermatozoïdes, l'ovocyte et l'embryon.
	Altération de l'embryon précoce et défaut d'implantation	

b. Le retentissement sur la vie sociale

L'endométriose est une pathologie qui affecte directement le quotidien des femmes avec une altération fréquente de la qualité de vie. Suivant les femmes, les répercussions de l'endométriose sur le quotidien peuvent être variables en durée et en intensité, ressenties différemment selon la personnalité et le contexte de vie. Les douleurs et la fatigue sont souvent présentes et d'autant plus éprouvantes si elles se cumulent. Elles peuvent impacter la vie étudiante ou professionnelle et donner la sensation pénible de limiter des projets ou des activités. Les douleurs contribuent alors à une altération de la vie sociale, sentimentale et sexuelle. Le stress est également fréquent et il nuit à la mobilisation du système de défense. La souffrance participe à la baisse de l'humeur, à l'apparition de tristesse, de colère et parfois de culpabilité pouvant conduire à un repli sur soi et à l'isolement. La souffrance du corps a un impact sur le psychisme qui se met à souffrir à son tour (56).

H. Le diagnostic de l'endométriose

Il est souvent porté avec retard, les symptômes étant souvent banalisés par les patientes elles-mêmes, leur entourage ou le corps médical. Elles peuvent alors souffrir d'une errance médicale parfois pendant plusieurs années. De plus, ce diagnostic est souvent difficile à établir en raison de la diversité des symptômes et des difficultés diagnostiques. En effet, il n'existe aucun examen simple permettant de poser le diagnostic. C'est le plus souvent le tissu endométrial ectopique qui assurera le diagnostic, lors d'une coelioscopie (57)(58). Il existe une certaine stratégie diagnostique comprenant l'examen clinique puis l'examen paraclinique.

1) L'examen clinique

Il comprend plusieurs étapes successives, à savoir un interrogatoire minutieux, une inspection au speculum, un toucher vaginal et si besoin un toucher rectal. La sensibilité de cet examen est augmentée lorsqu'il est réalisé pendant les menstruations (59). Toutefois, elle reste relativement faible et d'autres examens complémentaires auront besoin d'être pratiqués pour confirmer le diagnostic (33).

a. **L'interrogatoire**

A l'interrogatoire les « 5D » des signes évocateurs de l'endométriose sont à rechercher les dysménorrhée, les dyspareunies, les douleurs pelviennes chroniques, les douleurs digestives et les douleurs urinaires. Ils sont en général corrélés à la localisation des lésions. La réalisation d'un interrogatoire minutieux permet ainsi d'orienter le praticien quant aux sièges de celles-ci. Cependant, il est difficile de rattacher les symptômes au diagnostic d'endométriose. Pour cela deux caractéristiques essentielles sont à rechercher systématiquement, la variabilité de la symptomatologie fonctionnelle en fonction du cycle menstruel et l'efficacité des traitements hormonaux sur celles-ci (60). Il est également important de questionner sur des antécédents familiaux d'endométriose, sur l'infertilité ainsi que sur les facteurs de risques (nulliparité, cycles courts) (40).

S'agissant d'une pathologie principalement fonctionnelle, les symptômes dont souffre la patiente doit être recensé et quantifié. C'est la seule façon de mesurer objectivement les retentissements fonctionnels de la maladie. Ainsi, des outils tels que des évaluations ou questionnaire de la douleur ont été mis en place afin d'orienter les praticiens (59).

L'évaluation des symptômes se fait grâce à des échelles unidimensionnelles, simples d'utilisation pouvant être répétées plusieurs fois dans la journée. Elles sont graduées de 0 à 10 et la douleur considérée comme sévère si elle est supérieure à 7. Dans le cadre de l'endométriose, ces échelles peuvent être utilisées pour chaque symptôme douloureux. Il en existe plusieurs qui sont

- L'EVA (Échelle Visuelle Analogique),
- L'EN (Échelle Numérique),
- L'EVS (Échelle Verbale Simple).

D'autres types d'échelles existent, les échelles multidimensionnelles mais sont beaucoup moins adaptées au contexte d'endométriose. Parmi elles, l'échelle Andersh et Milsom qui est une échelle comportementale permettant de grader la sévérité des dysménorrhées. On note 0 lorsque les règles sont non douloureuses et l'activité quotidienne n'est pas affectée et 3 lorsque la douleur est sévère et l'activité quotidienne clairement inhibée, avec un faible effet des antalgiques (59).

Il est de plus important d'évaluer la qualité de vie. Son évaluation est multidimensionnelle prenant en compte les paramètres physiques, psychiques et sociaux (61). Pour cela, plusieurs outils sous formes de questionnaires sont disponibles.

Le *Medical outcome study short form-36* (MOS SF-36) et le *short form-12* (version simplifiée) permettent d'évaluer la qualité de vie indépendamment de la pathologie, de l'âge, du sexe et du traitement. Ils ne sont pas spécifiques de l'endométriose.

Le *Endometriosis health profile-30* (EHP-30) permet d'évaluer globalement la gêne occasionnée sur les événements de la vie quotidienne sur lesquels la douleur est susceptible de retentir. Parmi ceci, on évalue les conséquences sur les activités et tâches courantes (vie professionnelle, loisirs, sport), la relation avec les autres (conjoint, famille, collègues, amis), l'altération psychologique (anxiété, colère, troubles du sommeil) et le bien être intérieur (se sentir en forme, plein d'énergie).

L'*Endometriosis health profile-5* (EHP-5), version courte de l'EHP-30, est également adaptée pour évaluer l'endométriose. Elle contient 11 questions en deux parties, une sur la douleur et une autre sur l'impact du quotidien. Le score est calculé en faisant la somme des réponses aux onze questions (jamais = 0, rarement = 25, parfois = 50, souvent = 75, toujours = 100). Les scores peuvent donc s'étendre de 0 (meilleure qualité de vie envisageable) à 1100 (pire qualité de vie envisageable). Elle est appelée à devenir l'échelle de référence pour cette pathologie (59) (60) (21).

b. L'inspection

C'est un examen clinique se faisant au spéculum consistant en l'exploration de toutes les faces du vagin, en particulier le cul-de-sac postérieur avec la recherche de lésions bleutées signe caractéristique d'endométriose. Ces lésions ne doivent pas être les seules à être recherchées, il peut exister des lésions beaucoup plus frustrées et moins caractéristiques. Dans ce contexte, il faudra également rechercher des lésions avec un aspect irrégulier, rougeâtre, saignant facilement au contact et une zone apparaissant épaisse, cartonnée et moins mobile. Cependant, l'inspection au spéculum peut se révéler totalement normale et n'évoquer le diagnostic uniquement avec cette méthode amènerait à méconnaître près de 85 % des lésions quand il s'agit d'endométriose profonde. En effet, des localisations au niveau des ligaments utéro-sacrés et au niveau digestif sont très difficilement détectables par l'inspection au spéculum. Les lésions localisées au niveau du vagin, sont, elles plus aisément détectables (62) (59).

c. Le toucher vaginal

C'est un examen consistant à la recherche de nodules dans la plupart des cas mais également d'indurations ou de rétractations. Le point sémiologique essentiel est que la palpation des lésions réveille une forte douleur. Cet examen peut également révéler une déviation du col, ou une asymétrie. La palpation au toucher vaginal recherche en général des nodules sur les ligaments utéro-sacrés et une douleur à la mise sous tension de ceux-ci (59). Il vient compléter ainsi l'examen d'inspection par spéculum et peut être complété par un toucher rectal surtout lorsqu'est suspecté une lésion de la paroi postérieure. Il est à noter qu'au toucher vaginal, une lésion n'est palpée que dans 87% des cas (62).

2) Les examens paracliniques

Les limites de l'examen clinique imposent de réaliser des examens complémentaires pour effectuer une cartographie précise des lésions d'endométriose. Tout comme l'examen clinique, les examens complémentaires doivent dans la mesure du possible être effectués soit pendant les règles soit en période péri menstruelle (62).

a. L'échographie pelvienne endovaginale (EEV)

L'EEV consiste à introduire une sonde dans le vagin contenant des cristaux émettant des ultrasons, laquelle transmet une image de la partie antérieure du pelvis. C'est un examen dynamique grâce aux mouvements possibles dans tous les plans de l'espace et assurant une visualisation au millimètre près (63). Cet examen est parfaitement adapté pour explorer la partie antérieure du pelvis (endométriose vésicale, endométriomes ovariens), cependant, l'orientation de la sonde fait qu'aujourd'hui il semble peu performant pour faire le diagnostic et le bilan d'extension des lésions endométriosiques de localisation postérieure (ligaments utérosacrés, tiers supérieur de la face postérieure du vagin, rectosigmoïde, uretère) (60).

C'est aujourd'hui l'examen de première intention chez toute patiente ayant des douleurs, ou étant infertile ou cliniquement suspecte d'endométriose pelvienne. Il est parfois suffisant pour établir un diagnostic exhaustif de la maladie. Cet examen est simple, accessible, peu coûteux est bien toléré. Il est susceptible d'engendrer des douleurs au contact de la sonde. L'examen ne doit donc pas être trop long (64).

b. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet de visualiser dans les trois plans de l'espace les organes de la cavité abdomino-pelvienne grâce à un système de radiofréquence et de caractériser les lésions, notamment le sang ou le tissu fibreux, selon une échelle de nuances de gris (64). C'est un examen de seconde intention permettant, malgré son coût élevé, d'effectuer un bilan complet des atteintes ovariennes (kystes) et des localisations profondes. C'est d'ailleurs la meilleure technique pour la cartographie des lésions endométriosiques profondes. Il ne se fait qu'en complément pour des situations bien précises telles qu'une endométriose complexe, sévère,

avec beaucoup d'adhérences, ou après une échographie endovaginale non constructive ou pour réaliser une cartographie précise des lésions en préopératoire (65). Il reste cependant moins précis que l'échographie pelvienne endovaginale pour la détection des lésions subtiles, superficielles et débutantes (66). En revanche, il demeure le premier examen à effectuer en cas de virginité. L'IRM ne nécessite aucune préparation particulière pour la patiente et n'exige pas d'injection en intraveineuse (IV) de produit de contraste (64).

L'IRM peut être réalisée à tout moment du cycle, mais la détection des lésions est parfois plus aisée si l'examen est réalisé pendant la période menstruelle.

c. Le coloscanner

Le coloscanner ou scanner abdomino-pelvien est une technique basée sur les rayons X permettant de visualiser l'ensemble des segments de l'intestin et leurs parois. Cet examen n'est effectué qu'en cas d'atteinte endométriosique du rectum ou du colon sigmoïde en complément d'une EEV voire d'une IRM lorsque la décision d'opérer a été prise. En effet, il est important de procéder à l'inventaire le plus exhaustif possible des localisations digestives de la maladie. En pratique, cet examen nécessite une préparation du colon par un remplissage d'eau grâce à une canule rectale (64).

d. L'hystérosalpingographie (HSG)

C'est la seule technique permettant de visualiser les trompes et d'en vérifier la perméabilité. Pour cela, un produit de contraste iodé doit être injecté dans le col au préalable. Cette technique n'est utilisée que pour évaluer la perméabilité des trompes en cas d'infertilité (64).

e. L'écho-endoscopie rectale

Cet examen est utile en cas de suspicion d'atteinte postérieure, en particulier d'envahissement de la cloison rectovaginale pour préciser l'infiltration en profondeur de la musculature rectale (67). Elle peut également être utilisée en cas de discordance entre les données cliniques et l'EEV ou l'IRM. Il se fait sous anesthésie générale (64).

f. La cœlioscopie

C'est une technique chirurgicale consistant à pratiquer des petites incisions dans la paroi abdominale afin de pouvoir accéder à l'intérieur de celle-ci. Elle se déroule sous anesthésie générale et permet d'établir le diagnostic en recherchant d'éventuelles lésions. Elle permet de déterminer le type de lésions avec leurs descriptions macroscopiques, leur taille et leur localisation permettant ainsi de corréliser les symptômes avec la pathologie et de guider la prise en charge. Lorsque l'imagerie montre une endométriose sur des éléments

caractéristiques et spécifiques (kyste et/ou lésions profondes), il n'y a pas lieu de réaliser une coelioscopie dans le seul but de confirmer le diagnostic car il s'agit d'un examen invasif (68).

Toute la chronologie des différentes stratégies diagnostiques est résumée dans sur Figure 35.

3) Les nouvelles perspectives diagnostiques

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont recherché des marqueurs biologiques spécifiques de l'endométriose qui permettraient de réaliser un diagnostic précoce, notamment en préopératoire.

Parmi ces marqueurs, le CA125 (« cancer antigen 125 » ou antigène tumoral 125), est le plus étudié. Des marqueurs immunologiques, inflammatoires et génétiques (IL-6, TNF α) pourraient être retrouvés au niveau sanguin, du liquide péritonéal ou de prélèvements kystiques (59). A ce jour, il n'y a pas encore de biomarqueurs fiables pour une utilisation clinique comme test diagnostique de l'endométriose.

En utilisant ces marqueurs, des interventions chirurgicales pourraient être évitées, des interventions précoces pourraient aider au traitement et prévenir la progression de la maladie ainsi que baisser les coûts lui étant associés (25).

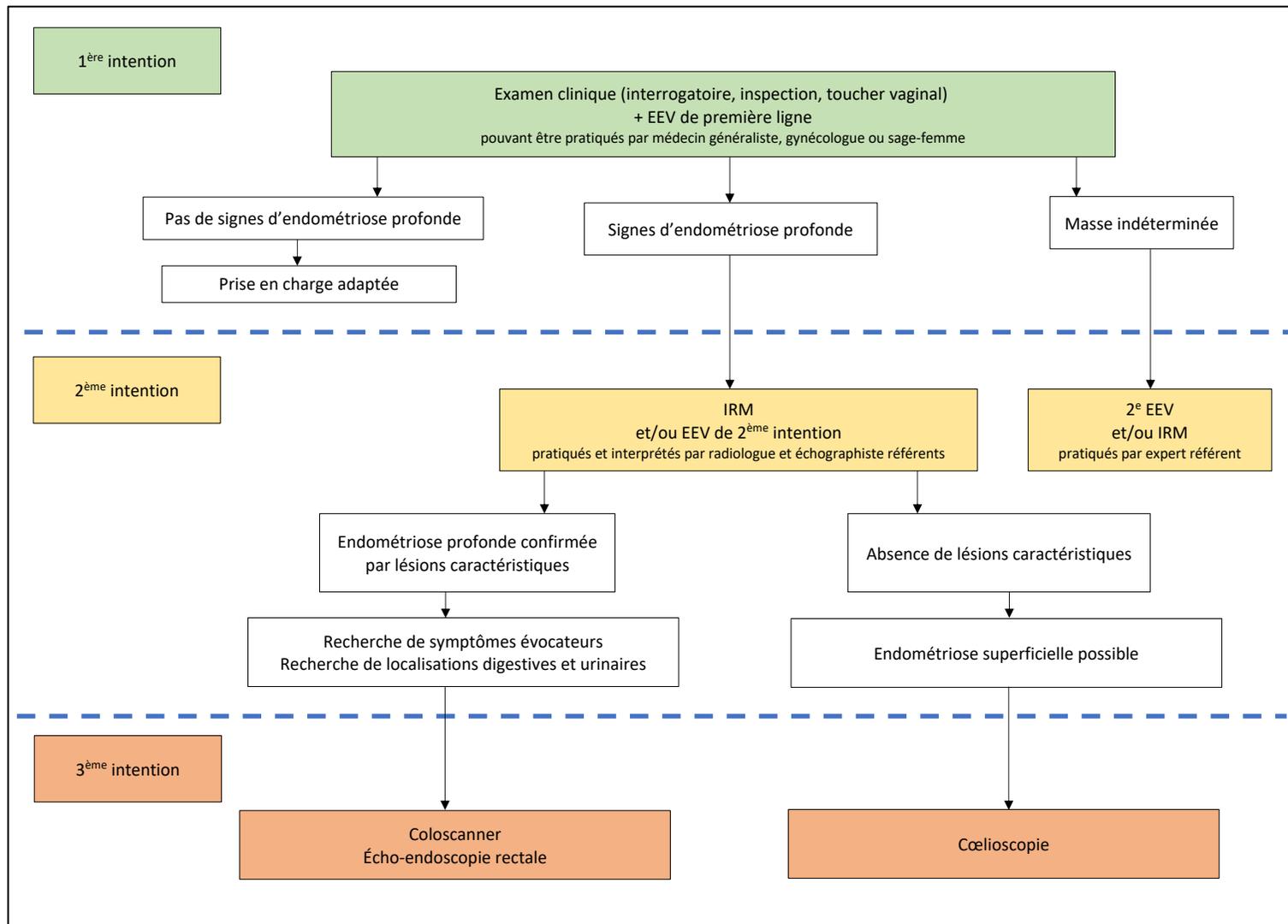


Figure 35 : Stratégie chronologique de diagnostic de l'endométriose (69)

IV- La prise en charge de l'endométriose

Aujourd'hui, les traitements proposés ne permettent pas de guérir l'endométriose. C'est une maladie chronique pouvant récidiver même après une chirurgie complète. Il n'existe pas de médicament faisant disparaître définitivement l'endométriose. Seule la ménopause peut y mettre un terme définitif. Par conséquent, l'objectif du traitement est l'amélioration des douleurs et de la qualité de vie ainsi que le contrôle de la maladie (70). Seule une endométriose douloureuse symptomatique devra faire l'objet d'un traitement médical. La discussion entre traitement médical et chirurgical dépend du type d'endométriose, de la symptomatologie, des souhaits de la patiente, de la tolérance et de l'efficacité du traitement (71).

A. La prise en charge médicamenteuse

La plupart des thérapeutiques se base sur le fait que cette pathologie est hormonodépendante. Deux situations physiologiques, la grossesse et la ménopause, permettent généralement une rémission de symptômes douloureux. Ces dernières induisent un état d'hypo-œstrogénie, supprimant ainsi les règles et l'ovulation. Les équivalents pharmacologiques de ces états de « pseudogrossesse » et de « pseudoménopause » sont représentés par la contraception œstroprogestative ou l'utilisation de progestatifs et par l'utilisation d'androgènes ou d'agonistes de GnRH permettant de diminuer l'exposition aux E2 qui stimulent la croissance des lésions. Cependant, l'hormonothérapie n'est parfois pas suffisante, notamment en cas de douleurs chroniques. Il peut être prescrit en complément des antalgiques.

La qualité de vie des patientes sous traitement reste un problème étant donné le caractère chronique de celui-ci. Le choix des thérapeutiques devra donc prendre en compte les effets secondaires et leur coût (72).

1) L'hormonothérapie

L'idée de base avec l'hormonothérapie est la suppression artificielle des règles permettant de diminuer voire de supprimer la douleur. Pourquoi l'absence de règles est-elle efficace sur les douleurs ?

Les cellules endométriosiques qu'elles soient eutopiques ou ectopiques (ayant migrées) saignent au moment des règles provoquant ainsi des douleurs. L'aménorrhée thérapeutique induit une nette diminution de l'inflammation locale, de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse ainsi qu'une suppression du reflux des règles par les trompes. Cette mise en pause artificielle permet donc de soulager en grande partie les symptômes cataméniaux (liés aux règles) (70).

a. La contraception oestroprogestative (COP)

Appelée pilule contraceptive, elle contient un œstrogène et de la progestérone et constitue le traitement hormonal de première intention en raison de sa très bonne tolérance. Son efficacité a été démontrée en prise cyclique sur les dysménorrhées, les dyspareunies et les douleurs pelviennes chroniques (58). Il a également été démontré une action bénéfique sur les kystes ovariens endométriosiques (puisque'il est probable qu'ils se développent à partir de follicules ovariens) en permettant une diminution de leur volume d'environ 50% en 6 mois de traitement (71).

Elle peut être utilisée en prise cyclique (sur 21 jours puis arrêt de 7 jours pour recréer à la physiologie du cycle menstruel) ou plus souvent en prise continue quand la prise discontinuée n'a pas permis d'amélioration des dysménorrhées. Cette prise continue permet de diminuer la fréquence et l'intensité des saignements et d'entraîner à terme une aménorrhée. La voie vaginale (anneau contraceptif) peut aussi être envisagée ainsi que la voie transdermique (patch).

La pilule oestroprogestative est composée comme son nom l'indique d'un œstrogène, de l'éthinylestradiol (EE) le plus souvent, soit d'un dérivé du 17 β -œstradiol à un dosage compris entre 15 et 50 μ g. Le progestatif caractérise la génération de la pilule allant de la 1^{re} à la 4^e génération (Tableau V) (73).

D'autre part, les différents types de pilules se différencient par le type d'œstrogène, le type de progestatif (1^{re}, 2^e, 3^e ou 4^e génération) et le type d'association pouvant être monophasique (les mêmes quantités d'hormones sont administrées tous les jours), biphasique (deux dosages sont utilisés selon la phase du cycle), triphasique (trois dosages sont utilisés) ou multiphasique (plus de trois dosages sont utilisés).

Les COP contiennent un œstrogène et un progestatif et c'est principalement le progestatif qui joue un rôle antigonadotrope. Il freine la sécrétion de FSH et donc la croissance folliculaire terminale à partir du stade antral et la production d'E2 endogène. Sous pilule, les taux de FSH et de LH sont bas. Lorsque le progestatif freine totalement la sécrétion des gonadotrophines, il y a anovulation (blocage de l'ovulation) mais aussi mise au repos de l'ovaire qu'il faut substituer par un apport d'œstrogène (73). Les progestatifs rendent également la glaire cervicale imperméables aux spermatozoïdes et l'endomètre impropre à la nidation induisant ainsi une atrophie du tissu endométrial dont aussi les foyers ectopiques (58). Les E2 contenus dans les COP disponibles ont un faible rôle antigonadotrope et permettent surtout de réguler les saignements et d'améliorer la tolérance de la pilule. Ainsi, les bénéfices secondaires à la prise d'oestroprogestatifs sont la régularisation du cycle, la diminution de l'abondance du flux menstruel, du syndrome prémenstruel et des dysménorrhées.

Tableau V : Contraceptions orales oestroprogestatives disponibles en France (73)

<i>Pilules contenant un progestatif de 2^e génération</i>		
Minidril, Ludéal, Optidril, Milevoni 30	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + Lévonorgestrel 150 µg
Leeloo, Lovalulo, Optilova, Milevoni 20, Lolistrel	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + Lévonorgestrel 100 µg
Adepal Pacilia Gé	Biphasique	Éthinylestradiol 30/40 µg + Lévonorgestrel 150/200 µg
Trinordiol, Daily Evanecia	Triphasique	Éthinylestradiol 30/40/30 µg + Lévonorgestrel 50/75/125 µg
Seasonique	Biphasique	Éthinylestradiol 30/10 µg + Lévonorgestrel 150 µg (84 cps) puis 10 microg d'ethinylestradiol (7 cps) (en continu sur 91 jours)
<i>Pilules contenant un progestatif de 3^e génération</i>		
Harmonet, Meliane Carlin20	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + Gestodène 75 µg
Minulet, Carlin 30	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + Gestodène 75 µg
Perleane	Triphasique	Éthinylestradiol 30/40/30 µg + Gestodène 50/70/100 µg
Minesse, Melodia	Monophasique	Éthinylestradiol 15 µg + Gestodène 60 µg
Mercilon, Desobel 20	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + Désogestrel 150 µg
Varnoline, Desobel 30, Varnoline continu	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + Désogestrel 150 µg
<i>Pilules contenant un progestatif de 4^e génération</i>		
Triafemi	Triphasique	Éthinylestradiol 35 µg + Norgestimate 180/215/250 µg
Femi, Optikinzy	Monophasique	Éthinylestradiol 35 µg + Norgestimate 250 µg
Jasmine, Drospibel 30 Convuline	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + Drospirénone 3 mg
Jasminelle, Izeane, Drospibel 20, Yaz, Belanette	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + Drospirénone 3 mg
Belara, Belara continu	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + Acétate de Chlormadinone 2 mg
Misofla, Oedien	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + diénogest 2 mg
Qlaira	Quadriphasique	Estradiol valérate 3/2/2/1 mg + diénogest 0/2/3/0 mg
Zoely	Monophasique	Estradiol 1,5 mg + acetate de nomegestrol 2,5 mg (4 jours placebo)

Les pilules de seconde génération sont à privilégier en raison de la diminution du risque thromboembolique veineux par rapport aux pilules de troisième et quatrième génération. En effet, les E2 synthétiques modifient la coagulation du sang et facilitent la formation de caillots. Un des rôles des progestatifs est d'atténuer ces effets anticoagulants. Or les progestatifs de 3^e et 4^e génération sont, sur ce point, moins efficaces que celles de 2^e génération. De plus, un faible dosage en EE (20 µg) semble être associé à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) (58). La prescription devra donc être précédée d'une recherche de facteurs de risques comme un âge supérieur à 35 ans, des antécédents personnels et familiaux d'accidents cardiovasculaires, des anomalies de coagulation, la consommation de tabac, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et le surpoids (74). Les patchs et anneaux sont des choix de deuxième intention par rapport à une pilule 2^e génération.

Les principaux effets secondaires sont la prise de poids, la baisse de la libido, les tensions mammaire (mastodynies), les spotting (saignements plus ou moins répétés en dehors des menstruations) et les nausées. Les risques thromboemboliques veineux et artériels comme la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'AVC, l'IDM sont rares mais justifient de tenir compte de la présence de ces facteurs de risques (58).

b. Les microprogestatifs

Les microprogestatifs sont une contraception dépourvue d'E2 et ne contenant uniquement qu'un progestatif à faible dose « microdosé » (Tableau VI). Chez certaines patientes, ils permettraient une nette amélioration des symptômes douloureux notamment les dysménorrhées par l'aménorrhée induite. Cependant, l'absence d'effet antigonadotrope constant (absence d'E2 et un dosage de progestatif faible) ne fait pas d'eux le traitement de première intention (72). En effet, le blocage total des menstruations est inconstant (40 à 60% des cas) et des spotting peuvent survenir (71). Ils peuvent être utilisés notamment en cas de contre-indication aux œstroprogestatifs (EP) ou en cas d'intolérance aux E2.

Les effets indésirables rapportés sont similaires à la COP (spotting, céphalées, mastodynies) et sont contre indiqués en cas d'accident thromboembolique évolutif (58).

Tableau VI: Contraceptifs oraux microdosés (73)

Microval	Lévonorgestrel 30 µg
Cerazette Optimizette Gé Antigone Gé Desopop Gé Claréal Gé Elfasette Gé	Désogestrel 75 µg
Slinda	Drospirénone 4 mg

Il existe de plus un implant sous cutané à l'étonogestrel (*Nexplanon*[®]) pour les personnes ayant des difficultés d'observance.

c. Les macroprogestatifs

Les macroprogestatifs sont des progestatifs à forte dose (« macrodosés ») et sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance lutéale ou des pathologies endométriales ou mammaires bénignes. Ils n'ont pas d'AMM comme contraceptifs seuls mais certains disposent tout de même d'un fort pouvoir antigonadotrope. Ils ont donc une bonne efficacité sur les douleurs liées à l'endométriose par leur effet antigonadotrope sur le tissu endométrial eutopique et ectopique. La prise se fait généralement selon un schéma continu à raison d'un comprimé par voie orale par jour. Tous les macroprogestatifs peuvent être responsables d'une prise de poids, d'une sécheresse cutanéomuqueuse et d'une baisse de la libido (58).

Les molécules sur le marché sont les suivantes, elles n'ont pas toutes l'AMM pour l'endométriose (Tableau VII).

Tableau VII: Macroprogestatifs disponibles sur le marché dans le cadre du traitement de l'endométriose (61)

DCI	Spécialité	Posologie	AMM dans l'endométriose
Diénogest	<i>Visianne</i> [®]	2 mg/j	Oui
Chlormadinone	<i>Lutéran</i> [®]	10 mg/j	Oui
Médogestrone	<i>Colprone</i> [®]	5 à 15 mg/j	Oui
Nomégestrol	<i>Lutényl</i> [®]	5 mg/j	Non
Dydrogestérone	<i>Duphaston</i> [®]	30 mg/j	Oui

Visianne[®]:

C'est un progestatif dérivé de la nortestostérone ayant un effet puissant sur l'endomètre. En effet, il réduit la production endogène d'E2 et supprime ainsi ses effets trophiques sur l'endomètre eutopique et ectopique. Après un mois de traitement, il inhibe l'ovulation chez la majorité des patientes, sans supprimer complètement la production d'hormones ovariennes ni le processus de maturation folliculaire ne lui permettant donc pas d'être utilisé comme contraceptif seul (75). D'autres effets antiprolifératifs, immunologiques et antiangiogéniques direct semblent contribuer à l'action inhibitrice de Visianne sur la prolifération cellulaire et la réduction des douleurs pelviennes liées à l'endométriose. Il est aussi efficace que les traitements agonistes de GnRH pour le traitement de la douleur avec moins d'effets secondaires liés à la baisse d'E2 (76). Il dispose d'une AMM dans le traitement de l'endométriose à une posologie habituelle de 2mg/j en prise continue par voie orale. Mais, son coût est important et n'est pas remboursé en France (58)(75)(77).

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours du premier mois de traitement et disparaissent avec le temps.

Lutéran[®], Colprone[®] et Lutényl[®]:

La prescription de ces macroprogestatifs est régulière mais aucune donnée récente n'a été publiée dans cette indication (68). De plus, la chlormadinone (*Lutéran*[®]) et le nomégestrol (*Lutényl*[®]) ont fait l'objet d'une mise en garde récente par l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament). En effet, des cas de méningiome (tumeur cérébrale touchant les cellules des enveloppes du cerveau et de la moelle épinière) ont été rapportés. Ainsi, en l'attente de résultats d'études concernant ce lien, de nouvelles recommandations ont été mises en place. L'utilisation de *Lutéran*[®] et *Lutényl*[®] est contre-indiquée en cas d'antécédent de méningiome, la balance bénéfice/risque doit être (ré)évaluée pour chaque patiente et la prescription doit être faite aux durées les plus courtes possibles (78).

Duphaston[®]

Au dosage de 30 mg, Duphaston[®] (dydrogestérone) est une molécule ancienne ne bloquant pas l'ovulation. Il est prescrit en continu ou discontinu du 5^e au 25^e jour du cycle par voie orale. Les menstruations ne sont pas forcément supprimées en cas de traitement continu (72). Son efficacité dans l'endométriose reste peu étudiée (74).

d. Les dispositifs intra-utérin (DIU) au lévonogestrel

Ce DIU appelé également stérilet hormonal est composé d'un progestatif, le lévonogestrel dosé à 52 mg (spécialité Mirena[®]). Il entraîne une atrophie glandulaire de l'endomètre en freinant la prolifération cellulaire endométriale. Il permet une réduction significative des douleurs endométriosiques et a également une place importante dans le traitement de l'adénomyose en raison de son effet progestatif local sur les lésions. Ce DIU est posé pour une durée de cinq ans et permet une diminution du flux menstruel pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée. De nombreuses études ont validé son efficacité concernant la diminution des douleurs, l'abondance du flux menstruel et l'amélioration des dyspareunies (74). Cependant, Mirena[®] ne dispose pas de l'AMM dans le traitement de l'endométriose mais représente tout de même une alternative intéressante à la COP (58). D'autres spécialités existent également tel Jaydess[®] (13,5 mg de lévonogestrel) et Kyleena[®] (19,5 mg de lévonogestrel) mais aucune étude n'a actuellement été menée dans les cas d'endométriose (74).

e. Le Danazol

Le Danazol (17-éthynyl-testostérone) est un androgène possédant une activité antigonadotrope avec une activité androgénique modérée. Il est dénué de propriétés œstrogéniques et progestatives. Il inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires, freinant ainsi l'activité ovarienne avec la suppression de l'ovulation, une atrophie de l'endomètre et une hypoœstrogénie (72).

La posologie efficace est variable d'un sujet à l'autre et doit être ajustée individuellement pour obtenir la dose minimale efficace. Elle est en général de 4 gélules de 200 mg en deux ou trois prises par jour. Cette posologie pouvant être modulée secondairement à la recherche de la dose minimale efficace. La durée du traitement en continu est normalement de 3 à 6 mois. Il est conseillé de débiter au cours du 1^{er} ou 2^e jour du cycle menstruel (72).

Cependant, le Danazol peut provoquer de nombreux effets secondaires tels que des troubles métaboliques, dermatologiques mais surtout androgéniques (bouffées de chaleur, acné, peau grasse, prise de poids, raucité de la voix). Il est préférentiellement préconisé chez les patientes non répondeuses aux autres traitements cités précédemment (77)(58).

f. Les analogues de la GnRH

La Gonadoréline ou GnRH (Gonadotrophin-Releasing Hormone) est l'hormone produite par l'hypothalamus permettant la synthèse des hormones gonadotropes FSH et LH.

Les analogues ou agonistes de GnRH agissent en deux temps. D'abord, une phase initiale de stimulation avec une élévation des taux de LH et FSH à l'origine d'une augmentation du taux d'œstradiol. Il est appelé l'effet « flare-up » et dure en général les deux premières semaines de traitement. Ensuite, une phase d'effondrement des gonadotrophines qui

induiront une chute des taux d'hormones stéroïdes E2 et P appelé désensibilisation. Il en résulte en conséquence un blocage de l'axe hypophysogonadique équivalent à une ménopause artificielle transitoire réversible à l'arrêt du traitement (58)(74)(79).

Leur activité antigonadotrope très puissante provoque l'arrêt complet de la sécrétion d'œstrogènes induisant ainsi une anovulation, la disparition de l'inflammation des tissus endométriosiques et leur atrophie permettant en conséquence de réduire les dysménorrhées et les douleurs pelviennes chroniques (74).

Malgré leur efficacité, les analogues de GnRH ne peuvent être utilisés que quelques mois (en général six) du fait des effets secondaires qu'ils peuvent induire notamment du fait du climat hypo-œstrogénique. Cette « castration médicale » ou ménopause artificielle est responsable de bouffées de chaleur, de sécheresse vaginale, d'une baisse de la libido et des troubles de l'humeur (74) (79). Le problème essentiel dans l'utilisation prolongée de ces agonistes reste la diminution de la masse osseuse, un facteur de risque d'ostéoporose. Cette dernière peut être rapide, de l'ordre de 5% en six mois de traitement, leur prescription est donc limitée à 6 ou 12 mois (79). Afin de prévenir ces complications, une administration d'œstrogènes en association est indispensable. Elle permet d'améliorer la qualité de vie des patientes sans nuire à l'efficacité des agonistes de la GnRH (74). Cette association est appelée « add-back therapy » et peut être un œstrogène naturel (*Provames[®]*, *Oramone[®]*, *Oestrodose[®]*, *Estreva Gel[®]*) ou un œstroprogestatif (*Tableau V*). De plus, les analogues de la GnRH ont une action retard, une contraception est donc nécessaire le premier mois de traitement (58).

Trois molécules ont actuellement l'AMM pour la prise en charge de l'endométriose : la leuproréline et la triptoréline administrés par voie parentérale, ainsi que la nafaréline, en solution endonasale. Leur efficacité a été démontrée sur les dysménorrhées et la douleur (réduction de l'EVA globale de 3 à 6 points) (*Tableau VIII*) (58).

Tableau VIII: Analogues de la GnRH disponibles sur le marché dans le traitement de l'endométriose (49)

DCI	Forme	Spécialité	Posologie	Durée du traitement
Triptoréline	Suspension injectable	<i>Décapeptyl[®]</i> LP 3 mg	1 injection toutes les 4 semaines en IM	6 mois maximum <i>Mais peut être portée à 1 an si association à une add-back-therapy</i>
		<i>Décapeptyl[®]</i> LP 11,25 mg	1 injection tous les 3 mois en SC ou IM	
Leuproréline		<i>Enantone[®]</i> LP 3,75 mg	1 injection toutes les 4 semaines en IM	6 mois maximum
		<i>Enantone[®]</i> LP 11,25 mg	1 injection tous les 3 mois en SC ou IM	
Nafaréline	Solution pour pulvérisation nasale	<i>Synarel[®]</i> 0,2 mg	1 pulvérisation dans une narine le matin et 1 pulvérisation dans l'autre le soir.	

En pratique, les analogues de la GnRH sont utilisés quand les autres hormones n'ont pas été efficaces. Ils sont également utilisés avant la chirurgie de nécessité.

2) Les antalgiques classiquement utilisés

L'endométriose est une maladie soignée hormonalement mais nécessitant aussi la prise d'antalgiques en raison des douleurs qu'elles occasionnent quand l'hormonothérapie n'est pas suffisante. Les médicaments les plus prescrits dans ce cas-là sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol, antalgique de palier 1 ou parfois des antalgiques plus puissants de palier 2 (tramadol, codéine, opiacés) (74).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne traitent pas directement les lésions endométriosiques mais ont une efficacité prouvée dans la prise en charge des dysménorrhées. Ils sont cependant peu utiles dans la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques (74) (72). Ils inhibent la contractilité de l'utérus et inhibent les cyclo-oxygénases en diminuant la concentration en prostaglandines (PGE2) responsables de la douleur. Un grand nombre d'AINS sont disponibles en France et beaucoup ont l'AMM pour la prise en charge des dysménorrhées (Tableau IX) (80).

Tableau IX : Liste des AINS ayant l'AMM dans la prise en charge des dysménorrhées (80)

DCI	Spécialité	Posologie
Acide tiaprofénique	<i>Surgam[®], Flanid[®]</i>	300 à 600 mg/j
Diclofénac	<i>Voltarène[®]</i>	75 à 150 mg/j
Flurbiprofène	<i>Antadys[®], Cebutid[®]</i>	200 à 300 mg/j
Ibuprofène	<i>Antarène[®], Brufen[®], Nurofen[®], Advil[®]</i>	1200 mg/j
Kétoprofène	<i>Toprec[®]</i>	75 mg/j
Naproxène	<i>Apranax[®], Naprosyne[®]</i>	550 à 1100 mg/j
Acide méfénamique	<i>Pontsyl[®]</i>	1500 mg/j

Il est préférable de commencer le traitement dès le début des règles et de la poursuivre pendant 48 à 72h. Même si leur efficacité a été démontrée, les AINS provoquent certains effets secondaires non négligeables. Le principal est l'irritation gastrique corrélée à la fréquence des prises et à la durée du traitement pouvant mener à de réels ulcères gastriques. Il est donc conseillé de prendre l'AINS au cours d'un repas. En plus des effets gastriques, les AINS pris au long cours peuvent engendrer des atteintes rénales pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale (80).

Le paracétamol (*Doliprane[®], Efferalgan[®], Dafalgan[®]*) utilisé à 3 g/j est l'antalgique de premier choix utilisable au long cours. En pratique il semble n'avoir que peu d'efficacité sur les douleurs de l'endométriose et n'a été que très peu étudié au même titre que les antalgiques de palier 2 et 3 (58). Son principal effet secondaire est sa toxicité hépatique.

Les antispasmodiques agissent sur l'hypercontractilité utérine et ainsi soulagent les douleurs pelviennes (81). Le phloroglucinol (Spasfon®) est très bien toléré, n'engendrant que de rares effets secondaires (éruptions cutanées) et pourra être utilisé à une posologie d'un comprimé de 160 mg trois fois par jour.

3) Les antalgiques neuropathiques

On distingue deux types de douleurs. Les douleurs nociceptives, liées à l'inflammation ou à une lésion d'un tissu de l'organisme répondent aux antalgiques classiques comme le paracétamol ou les anti-inflammatoires. Les douleurs neuropathiques liées à l'ensemble des lésions du système nerveux ne répondent pas à ce type d'antidouleurs. Dans l'endométriose, ces deux types de douleurs sont en jeu avec les douleurs nociceptives relatives à l'organe touché et les douleurs neuropathiques liées aux nerfs irrités de ces organes. Ce dernier mécanisme passe souvent inaperçu et est à l'origine de douleurs persistantes. Le phénomène inflammatoire n'est prédominant que pendant la période menstruelle, ce qui explique l'efficacité partielle des antidouleurs classiques. En dehors de cette période, ils doivent céder leur place à d'autres catégories médicamenteuses ayant une action de fond et non de crise sur les douleurs neuropathiques qui sont pour certains des antidépresseurs et des antiépileptiques (82).

a. **Les antidépresseurs**

Seuls certains comme la venlafaxine (Effexor®) et l'amitriptyline (Laroxyl®) ont un effet antalgique. Leurs mécanismes ne sont pas entièrement compris mais impliquent probablement la modulation de l'hypersensibilité neuronale (83). La dose recommandée de venlafaxine est de 150 à 225 mg/j et celle de l'amitriptyline est à commencer à 0,3 mg/kg/j et peut être ajustée jusqu'à 1 mg/kg/j (84).

b. **Les antiépileptiques**

Ils ne sont pas tous équivalents par leur effet antalgique. Deux principaux sont proposés, la gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®) pour les douleurs type « coup de poignard ». Ils jouent sur l'excitabilité du nerf qui décharge des informations algiques (83). La dose recommandée de gabapentine est à commencer à 5 mg/kg/j puis augmentée progressivement jusqu'à 10 à 30 mg/kg/j. Celle de prégabaline est à commencer 50 mg/j à augmenter progressivement jusqu'à efficacité jusqu'à 150 à 300 mg/j (84).

La mise en place d'un tel traitement pour la prise en charge de la dimension neuropathique des douleurs liées à l'endométriose ne se justifie qu'après une évaluation rigoureuse permettant de suspecter une origine physiopathologique neuropathique à la douleur (85).

B. La prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale vise à limiter la gêne occasionnée par l'endométriose. L'éradication de celle-ci par la chirurgie est relativement illusoire puisque le risque de récurrence peut survenir. La chirurgie n'est pas toujours justifiée en raison de la bénignité de l'affection et des possibilités de traitements palliatifs (86). Elle peut s'imposer lorsque le traitement médical n'est pas ou plus efficace sur les douleurs ou quand il existe un retentissement important de la maladie sur la qualité de vie ou dans certains cas d'infertilité. Dans tous les cas, la décision de la chirurgie doit être discutée, surtout dans les formes complexes, au cas par cas, idéalement après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (75).

Tous les gestes concernant la chirurgie de l'endométriose externe peuvent être exécutés par coelioscopie ou laparoscopie (visualisation de l'intérieur de la cavité abdominale à l'aide d'une caméra par des petites incisions de l'abdomen) ou par laparotomie (incision d'une vingtaine de centimètres de l'abdomen permettant l'accès à celui-ci). Le choix dépend en général de la spécialisation du chirurgien et des conditions locales. Quelle que soit la voie d'abord chirurgicale, une stratégie opératoire est indispensable. Un bilan détaillé des lésions visibles devra être fait et documenté par un compte rendu, puis un bilan des lésions après adhésiolyse, technique consistant à la libération des adhérences pelviennes (86).

Deux types de chirurgie sont à appréhender, la conservatrice et la radicale (visant à retirer un organe malade ainsi que tous les tissus avoisinants susceptibles d'être touchés). L'indication dépendra de l'âge de la patiente, de son désir de grossesse ainsi que l'étendue des lésions.

1) La chirurgie conservatrice

a. **De l'endométriose superficielle**

Le traitement conservateur de l'endométriose superficielle consiste à enlever le maximum de lésions visibles sans sacrifier la fonction de reproduction. La destruction de celles-ci dépendra de leurs identifications préalables. Deux techniques existent et se pratiquent par coelioscopie.

La destruction des foyers par laser (CO₂) ou par coagulation (électrique) consiste à brûler ou vaporiser les lésions à la surface. L'avantage de cette technique est le coût et le temps de récupération court mais il existe un taux de récurrence (40 à 60% deux ans après la chirurgie) (87). L'excision chirurgicale consiste à découper physiquement les lésions à la racine. Le taux de récurrence est moindre mais son coût plus élevé avec un temps de récupération plus long (87).

Le traitement des lésions superficielles peut également être fait par laparotomie. Les méthodes sont semblables (laser, coagulation ou excision) mais cette technique doit être considérée comme abusive dans cette indication (86).

Dans la pratique clinique, la chirurgie n'est proposée qu'après échec des traitements médicamenteux pour la prise en charge douloureuse et/ou après échec des traitements de la prise en charge de l'infertilité.

b. Des kystes ovariens

Deux techniques existent. La première, la kystectomie ovarienne, la plus pratiquée, se pratiquant par coelioscopie. La première étape est la dissection du kyste (avant ou après ponction) à l'intérieur de l'abdomen puis l'extraction de celui-ci. La kystectomie peut également se pratiquer par laparotomie si la coelioscopie n'est pas praticable ou en cas de kyste volumineux (86). La deuxième, la ponction des kystes, se pratique également par coelioscopie et ne nécessite qu'une intervention de ponction grâce à une aiguille et ne dure que quelques secondes. Une analyse biochimique et cytologique du liquide kystique est ensuite effectuée afin de confirmer le diagnostic du kyste fonctionnel. Cependant, elle présente un inconvénient majeur qui est l'incertitude du diagnostic formel et la récurrence de quasiment 100%. Au moindre doute, une kystectomie est donc recommandée (86).

Dans la pratique clinique, sept facteurs de risque sont à considérer pour le choix de pratiquer la chirurgie et la technique utilisée. La douleur, l'âge, la réserve ovarienne, le désir de grossesse, la taille de l'endomètre, le bilatéralisme, une chirurgie ovarienne antérieure (qui prédispose la patiente à une réduction supplémentaire de la réserve ovarienne ainsi qu'à la suspicion d'atteinte maligne) sont évalués.

c. Des lésions sous péritonéales

L'objectif d'éradication est ici majeur car la chirurgie doit être complète ou ne pas se faire. Le principe est l'ablation de la totalité des foyers endométriosiques. Cette chirurgie est complexe du fait de la difficulté diagnostique des lésions, de leur étendue entraînant l'exérèse de celle-ci potentiellement dangereuse (86).

En pratique clinique, l'indication du traitement chirurgical dépend de plusieurs choses. Premièrement, l'intensité de la douleur, si l'EVA (l'échelle visuelle analogique) est supérieure à 7, la chirurgie est à envisager. Si l'EVA est inférieure à 7, le traitement médical est à privilégier et la chirurgie ne sera à envisager que s'il y a échec de celui-ci. Deuxièmement, le désir de grossesse. En effet, la fécondation in vitro (FIV) sera proposée en première intention, la chirurgie ne pourra être envisagée qu'après deux échecs. Pour les femmes rencontrant des difficultés à concevoir associées des douleurs (EVA>7), la chirurgie pourra être proposée d'emblée suivie d'une FIV. Enfin, l'indication chirurgicale dépendra des caractéristiques des lésions (emplacement, étendue, taille, atteintes circonférentielles) (Figure 36).

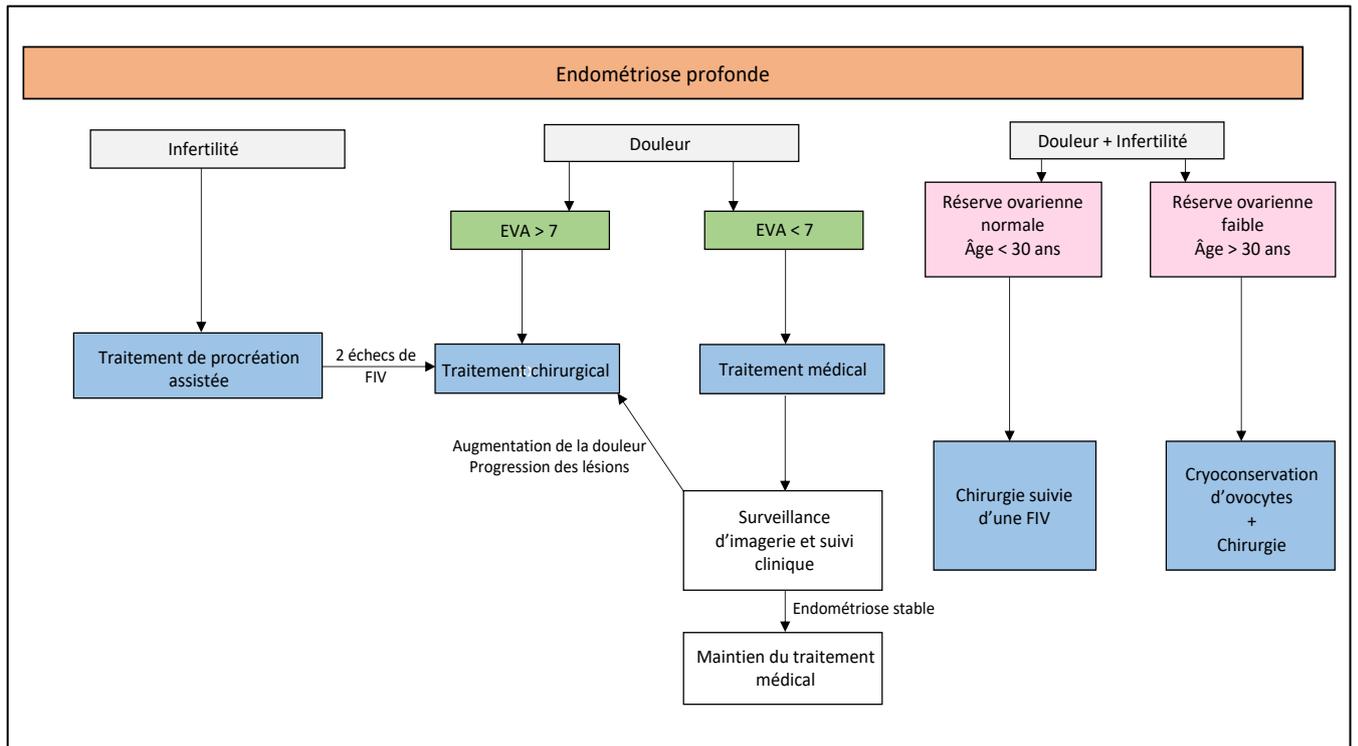


Figure 36: Arbre décisionnel de la prise en charge de l'endométriose profonde (88)

EVA : Échelle visuelle analogique ; **FIV** : Fécondation in vitro

2) La chirurgie radicale

La conservation ovarienne est associée à un risque de récurrence douloureuse et d'une nouvelle réintervention significativement majorée. Pour cela, la chirurgie radicale peut être suggérée. L'hystérectomie et l'annexectomie sont des chirurgies à envisager en cas d'endométriose symptomatique sévère avec échec des traitements et absence de désir de fécondité.

L'hystérectomie est une chirurgie consistant à enlever l'utérus en entier ou seulement une partie. Il peut également impliquer la suppression du col de l'utérus, des ovaires, des trompes de Fallope et d'autres structures environnantes. L'annexectomie est l'ablation chirurgicale d'une trompe de Fallope de l'ovaire correspondant. Elles sont considérées comme définitives même si le taux de récurrence peut atteindre 10% (89). Les deux se font par cœlioscopie ou laparotomie, la laparotomie étant la technique de référence.

3) Les complications chirurgicales

Les complications majeures de la chirurgie de l'endométriose rapportées sont les plaies urétérales, vésicales, intestinales et vasculaires. Leur incidence est de l'ordre de 0,1 à 15% en fonction de l'importance des lésions. Les taux les plus élevés sont observés dans la prise en charge d'endométriose profonde. D'autres complications comme l'insuffisance

ovarienne secondaire à une intervention de prise en charge de kystes ovariens ont été rapportées mais restent rares.

Enfin, des complications fonctionnelles invalidantes types rétention urinaire chronique ont été rapportées dans la prise en charge de l'endométriose profonde.

Dans tous les cas, la patiente est informée et les complications spécifiques graves font parties des informations à délivrer, notamment dans la prise en charge chirurgicale d'endométriose profonde. Il est cependant souhaitable d'expliquer que l'amélioration des douleurs est observée dans près de 80% des cas que la chirurgie soit complète ou partielle (87).

V- Les nouvelles perspectives thérapeutiques de l'endométriose

A. Les dernières thérapeutiques hormonales

La stratégie principale du traitement de l'endométriose est basée sur le blocage de la fonction ovarienne, créant un état iatrogène de ménopause ou de pseudo-grossesse afin d'inhiber le développement du tissu endométrial ectopique. Pour obtenir un tel effet, le traitement hormonal est le principal utilisé. Parmi celui-ci, les COP, les progestatifs et les analogues de la GnRH déjà ont déjà été détaillés. De nouveaux traitements hormonaux tendent à se développer tels les antagonistes de la GnRH, les inhibiteurs de l'aromatase, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et à la progestérone (SPRM) (90).

1) L'antagoniste de la GnRH

La GnRH sécrétée par l'hypothalamus induit la sécrétion des hormones hypophysaires FSH et LH. Les antagonistes de la GnRH agissent en se liant au même récepteur hypophysaire que la GnRH supprimant ainsi rapidement et réversiblement la production de gonadotrophines induisant un état hypoestrogénique et donc une diminution de la prolifération et de la différenciation des cellules endométriales ectopiques (91). A la différence des agonistes qui induisent une désensibilisation des récepteurs à la GnRH, les antagonistes entrent directement en compétition avec la GnRH au niveau de ses récepteurs. Il en résulte une action immédiate ne provoquant pas d'effet « flare-up » (92).

Elagolix (Orilissa®) est un antagoniste non peptidique de la GnRH administré par voie orale. Il a été approuvé par la FDA (Food Drug Academy) pour la prise en charge de la douleur modérée à sévère associée à l'endométriose. Le degré de suppression ovarienne obtenu par l'élagolix est dose-dépendant et pourra être modulé afin d'obtenir un certain niveau œstrogénique suffisant pour atténuer l'intensité des douleurs. Attention cependant, à faible dose d'élagolix (150 mg) la suppression de l'œstradiol est partielle, l'ovulation n'est donc pas systématiquement inhibée et les patientes devront utiliser un moyen contraceptif non hormonal. A l'inverse, à dose élevée d'élagolix (400 mg) pour les douleurs intenses pendant de longues périodes, la suppression de l'œstradiol est complète, des « add-back-therapy » devront être utilisées afin de limiter les effets secondaires liées à l'hypoestrogénie induite (93).

Cinq essais cliniques de phase II ont été achevés et ont permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'élagolix sur les symptômes liés à la douleur dans l'endométriose. En effet, il avait montré une amélioration des dyspareunies, dysménorrhées et douleurs pelviennes chroniques (94).

À ce jour, l'élagolix est en phase III d'essais cliniques. Dans une étude de 2018, deux doses quotidiennes orales de 150 mg et 400 mg ont été testées contre un placebo sur environ 500 femmes atteintes d'endométriose. Après 3 mois de traitement, le soulagement des dysménorrhées était de 43 à 46% pour la dose quotidienne de 150 mg et de 72 à 75% pour la dose de 400 mg contre 20 à 23% pour le groupe placebo. En ce qui concerne les douleurs pelviennes, les différences sont plus faibles entre les deux groupes, 50% de soulagement pour la dose de 150 mg, 58% à la dose de 400mg contre 37% contre le groupe placebo.

Les effets indésirables rapportés sont des bouffées de chaleur et une réduction de la DMO (Densité Minérale Osseuse) au niveau du rachis lombaire à doses élevées. L'étude conclut que l'effet de l'élagolix à faible dose (150 mg) est faible et ne réduit pas forcément l'utilisation d'analgésiques. De son côté, l'élagolix à forte dose (400 mg) a un effet sur la réduction des douleurs mais a une incidence plus élevée d'effets secondaires hypœstrogéniques type déminéralisation osseuse (90).

Une autre étude clinique d'avril 2021 a permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'élagolix en association avec une add-back-therapy chez des femmes souffrant de douleurs modérées à sévères. Les résultats ne sont pas encore disponibles (95).

En pratique, il ne semble pas y avoir suffisamment de bonnes raisons de considérer l'élagolix différemment des agonistes de la GnRH. Il ne devrait pas être suggéré comme traitement de première intention mais après échec de la COP ou pour les femmes ne voulant pas avoir recours à la chirurgie (95) (Tableau X).

2) Les inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme responsable de la conversion des androgènes d'origine surrénalienne en estrone puis E2. Elle se trouve principalement au sein des cellules de la granulosa ainsi que dans le tissu adipeux et de nombreux autres tissus. Elle est normalement absente du tissu endométrial (96). Chez les patientes atteintes d'endométriose, une activité marquée de l'aromatase a été retrouvée dans le tissu endométrial ectopique. Il serait ainsi en mesure de produire de façon autonome des E2. En effet, les E2 stimulent la synthèse de PGE2, un puissant inducteur de l'activité aromatase dans l'endomètre. Un cercle vicieux se met ainsi en place, à l'origine de la production d'E2 extraovariens et donc de la prolifération des implants endométriosiques favorisant la caractéristique inflammatoire de l'endométriose (Figure 37) (97). Le recours aux inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement de l'endométriose a donc pour objectif de bloquer la conversion des androgènes au sein du tissu ectopique (98).

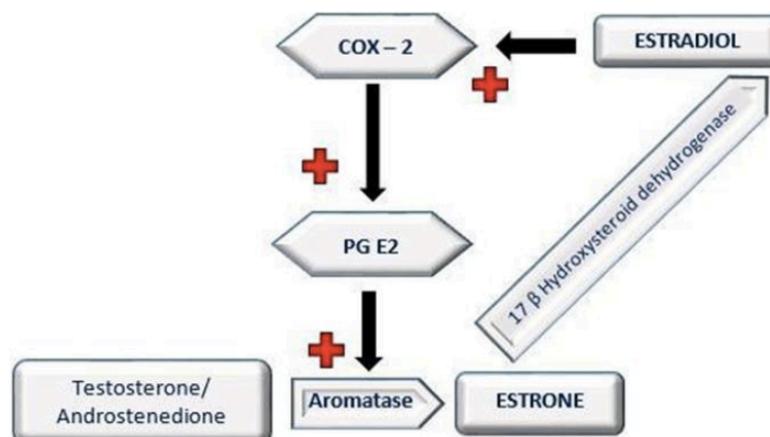


Figure 37: Cercle vicieux de l'œstradiol et de l'aromatase (98)

Les inhibiteurs de l'aromatase sont classés en trois générations. Chaque génération successive a une spécificité améliorée et un meilleur profil d'effets indésirables. Les études cliniques se concentrent sur les inhibiteurs de troisième génération au vu de leurs meilleurs profils dans le traitement de l'endométriose. Les trois molécules sont le **létrozole** 2,5 mg, l'**anastrozole** 1 mg et l'**exemestane** 25 mg (97). Le létrozole et l'anastrozole fonctionnent en se liant de manière réversible à l'aromatase tant dis que l'exemestane se lie de manière irréversible. Il est d'ailleurs rarement utilisé dans le traitement de l'endométriose en raison de sa faible efficacité. Initialement, ces traitements sont utilisés pour traiter le carcinome du sein chez la femme ménopausée (98). Dans le traitement de l'endométriose, ils ne sont pas utilisés seuls chez les femmes non ménopausées car ils ne bloquent pas l'ovulation, une association avec une COP ou un agoniste de la GnRH est donc recommandée (97).

L'efficacité clinique des inhibiteurs de l'aromatase (létrozole et anastrozole) pour le traitement de l'endométriose a été confirmée dans plusieurs essais cliniques. En effet, huit études ont été menées sur des femmes évaluant les résultats des inhibiteurs de l'aromatase. Sept études ont démontré que l'association d'un inhibiteur de l'aromatase (létrozole ou anastrozole) associé à un progestatif, une COP ou un analogue de la GnRH réduisait les scores moyens de douleur et la taille des lésions (97).

Une autre étude a démontré que l'association des inhibiteurs de l'aromatase (létrozole et anastrozole) avec un analogue de la GnRH améliorait significativement la douleur par rapport aux analogues de la GnRH seuls (99). De plus, une monothérapie par inhibiteur de l'aromatase est associée à une augmentation de la formation de kystes ovariens fonctionnels. Par conséquent, une bithérapie par un progestatif ou des contraceptifs oraux est recommandée évitant ainsi l'augmentation de FSH et LH (97)(99).

Les effets secondaires rapportés sont les bouffées de chaleur, les spotting, les céphalées, des douleurs articulaires et musculaires et des troubles digestifs créés par le climat hypœstrogénique (97) (Tableau X).

3) Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)

Antérieurement connus sous le nom d'anti-œstrogènes pour leur activité antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes (RE) du tissu mammaire, les SERM ou « Specific Estrogen-Receptor Modulators » sont des molécules de synthèse non stéroïdiennes capables de se fixer de façon sélective aux RE (ER α , ER β), d'en moduler la réponse et d'exercer un effet agoniste ou antagoniste en fonction du tissu considéré. De façon générale, les SERM présentent une activité agoniste au niveau de l'os, une activité antagoniste au niveau du sein et une activité qui varie en fonction de la molécule au niveau de l'utérus (100).

Le **bazédoxifène** a suscité un intérêt particulier dans le traitement des lésions endométriosiques. Cette molécule est indiquée pour prévenir la perte de densité minérale osseuse et les fractures ostéoporotiques chez les femmes ménopausées et présente un effet antagoniste sur la stimulation des cellules endométriales.

Une étude *in vivo* menée en 2014 sur 60 souris a permis d'étudier son effet sur la diminution des implants d'endométriose. Quatre groupes ont reçu différentes doses de bazédoxifène seul (1, 2, 3 ou 5mg/kg/j) en injection intra-péritonéale, quatre autres ont reçu différentes doses de bazédoxifène associé à une contraception œstroprogestative, un groupe a reçu la contraception œstroprogestative seule et enfin le dernier groupe témoin pendant 8 semaines. Il a été montré une diminution de la taille des implants pour les groupes traités par bazédoxifène seul ainsi qu'associé à une COP (101). Aucune étude sur l'Homme n'a encore été menée à ce jour.

Une deuxième molécule a également suscité un intérêt, le **raloxifène**, indiqué dans le traitement préventif de l'ostéoporose ménopausique. Une étude de 2007 a été menée chez le rat avec deux groupes formés, l'un recevant 10mg/kg/j de raloxifène par voie orale, l'autre groupe recevant un placebo. Après 21 jours, la surface des implants avait diminué pour le groupe traité (102). Les résultats du raloxifène n'ont pas été prouvés chez la femme (77). En effet, l'essai clinique a été interrompu prématurément car les patientes traitées par le raloxifène présentaient une recrudescence de symptômes douloureux plus rapide et plus fréquente que dans le groupe placebo (92)(103).

Par conséquent, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'utilisation des SERM comme nouveau traitement de l'endométriose. La majorité des résultats ont été obtenus sur des modèles animaux et des études cliniques randomisées sont essentielles avant que certains SERM soient utilisés comme médicaments alternatifs dans le traitement l'endométriose. De plus, ils peuvent également être associés à une augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques veineux, de symptômes vasomoteurs et même parfois AVC renforçant la nécessité d'études supplémentaires avant leur introduction comme arsenal thérapeutique contre l'endométriose (103) (Tableau X).

4) Les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone (SPRM)

Les SPRM ou « Specific Progesterone-Receptor Modulators » sont des dérivés de la noréthindone ayant à la fois une action agoniste et antagoniste sur les récepteurs à la progestérone (RP) en fonction de leur cible tissulaire (endomètre, seins, ovaires ...). Ils seraient intéressants dans le traitement de l'endométriose pour leur action inhibitrice sélective de la prolifération endométriale sans effet anti œstrogénique, pour la suppression des saignements endométriaux par un effet direct sur les vaisseaux utérins et ainsi sur la réduction de la production de prostaglandine et donc de la douleur (77)(98).

La mifépristone :

La mifépristone est un antagoniste RP utilisée chez la femme à des doses de 1mg/kg par voie orale comme abortif, pour l'avortement médicamenteux en début de grossesse (jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée). Une étude clinique de 2016 chez 360 femmes atteintes d'endométriose a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la mifépristone. Pour cela, quatre groupes ont été formés traités respectivement par 2,5, 5 et 10 mg de mifépristone par voie orale et un groupe traité par un placebo pendant 6 mois. Cette étude a montré une diminution des symptômes douloureux sans différence significative entre 5 mg et 10 mg

contrairement à 2,5 mg versus le groupe placebo. Par ailleurs, dans le groupe traité avec 10 mg, il a été observé une augmentation des transaminases hépatiques. D'après cette étude, la mifépristone utilisée à 5 mg semble être plus efficace et devrait être étudiée dans les futurs essais cliniques et comparée aux traitements déjà approuvés pour traiter l'endométriose (104) (Tableau X).

L'Ulipristal :

Il agit aussi comme antagoniste des RP en inhibant ainsi l'ovulation et en interférant avec la nidation. Il est utilisé dans la contraception d'urgence. Dans l'endométriose, en bloquant l'action de la P, l'ulipristal pourrait réduire la croissance des implants. Il pourrait également soulager les douleurs pelviennes en diminuant les saignements menstruels abondants et prolongés (Tableau X).

Une étude clinique de 2016 portant sur l'efficacité de l'ulipristal dans le soulagement des douleurs pelviennes causées par l'endométriose a été parrainée par Northwestern University et prévoyait d'inscrire 25 femmes traitées par 15 mg d'ulipristal tous les deux jours pendant trois mois. L'étude devait se terminer en juin 2018 mais aucune donnée n'a encore été publiée (105).

En 2017, une étude de cas a été menée sur une femme de 25 ans souffrant de douleurs liées à l'endométriose ne pouvant être traitée ni par chirurgie, ni par d'autres médicaments. Durant cette étude, elle a reçu 15 mg d'ulipristal tous les deux jours pendant 3 mois. Durant le traitement, la patiente est devenue aménorrhéique et son score de douleur avait considérablement diminué. Cependant, d'autres essais cliniques menés sur l'utilisation d'ulipristal au long cours notamment dans les cas de fibromes utérins ont montré qu'il pouvait engendrer des hyperplasies endométriales réversibles à son arrêt (106). Par conséquent, les SPRM ne sont pas recommandés actuellement dans le traitement de l'endométriose (77).

B. Les inhibiteurs spécifiques

Ces pistes thérapeutiques constituent des thérapies ciblées sur les mécanismes physiopathologiques non hormonaux identifiés dans l'endométriose (inflammation, surproduction de prostaglandines, de métalloprotéases ou de cytokines) (92).

1) Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale α (TNF α)

Les TNF α appartiennent au groupe des cytokines pro inflammatoires produites et activées par les macrophages. Les concentrations de TNF α dans le liquide péritonéal des femmes ayant une endométriose sont plus élevées que les autres et sont corrélées au degré de sévérité de celles-ci. La sécrétion de TNF α jouerait un rôle dans les manifestations locales et systémiques en promouvant la croissance des cellules endométriosiques.

La neutralisation du TNF α pourrait donc être une solution pour inhiber le développement de l'endométriose, inhiber le processus inflammatoire et ainsi soulager la douleur. Les traitements sont des anticorps monoclonaux et consistent à se fixer sur le TNF α , neutralisant ses effets biologiques (107).

L'infliximab :

C'est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris produite par biotechnologie, ayant une action très ciblée pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . Les effets anti-inflammatoires du blocage du TNF α par l'infliximab ont été démontrés *in vivo* chez des modèles animaux et chez l'homme (98).

En 2008, un essai clinique randomisé a été réalisé avec 21 femmes souffrant de douleurs intenses. Pour cela, un groupe a été traité avec 5mg/kg d'infliximab en 3 perfusions dans une période de 6 semaines versus un autre groupe a reçu le placebo à la même fréquence. A la fin de cette étude, il a été observé une diminution de 20% des scores de douleurs dans les deux groupes. L'étude n'a pas été suffisante pour conclure à un effet bénéfique de l'infliximab sur les femmes atteintes d'endométriose (108).

En 2011, une étude (Brésil) *in vivo* sur le rat a été menée. Des implants endométriaux ont été greffés chez 120 rats et ont été répartis en 4 groupes au hasard. Le premier groupe a reçu une injection intrapéritonéale d'un placebo, le deuxième une injection SC d'1mg/kg de leuproréline, analogue de la GnRH, le troisième et quatrième groupe ont reçu respectivement une injection SC d'infliximab de 5mg/kg et de 10mg/kg. Les résultats ont montré que la thérapie anti-TNF α entraînait une diminution de l'expression de TNF α mais n'a pas réduit la surface des lésions endométriosiques. Seule la thérapie à la leuproréline a pu réduire la surface des implants (109) (Tableau X).

A ce jour, aucun essai clinique n'a rendu compte des effets de l'infliximab chez la femme atteinte d'endométriose.

L'étanercept :

Ce n'est pas un anticorps monoclonal mais une protéine de fusion issue de biotechnologie approuvé depuis 1998 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

En 2003, une étude *in vivo* randomisée sur un modèle de babouins a été menée afin de déterminer l'efficacité de l'étanercept comme traitement potentiel de l'endométriose. Pour cela, 12 babouins répartis en deux groupes ont été traités avec de l'étanercept ou un placebo en injection SC de 2mg/kg trois fois par semaine pendant 8 semaines. Les résultats ont montré une réduction significative des lésions (110).

En 2010, une étude *in vivo* a été menée sur un échantillon composé de 22 rats. Pour cela, deux groupes ont été traités, l'un avec 0,4mg/kg d'étanercept en injection SC une fois par semaine pendant 4 semaines versus un placebo à la même fréquence. A la fin tu

traitement, il a été observé une diminution significative des taux de TNF α et d'IL-6 ce qui suggère que l'étanercept pourrait être efficace dans l'endométriose (111) (Tableau X).

2) L'inhibiteur des métalloprotéases (MMP)

Les métalloprotéases matricielles ou MMP sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire et de la membrane basale, étapes clés de la migration et de l'invasion cellulaire. Dans l'endométriose, les MMP en particulier les MMP-2 et MMP-9 semblent jouer un rôle important dans le développement et la dissémination des cellules endométriosiques comme en témoignent de fortes concentrations dans le liquide péritonéal et le tissu endométrial des femmes endométriosiques. Ces MMP joueraient un rôle important dans la croissance, le développement et la régénération du tissu endométrial à chaque cycle favorisant la migration et l'invasion tissulaire. L'expression de MMP est d'autant plus forte que l'endométriose est sévère. Ainsi, les inhibiteurs de MMP pourraient limiter la prolifération de l'endométriose (98) (77).

La **doxycycline**, est un antibiotique de la famille des tétracyclines connu depuis un certain temps, possédant également une forte activité inhibitrice des MMP à des doses inférieures aux doses antimicrobiennes.

En 2009, une étude *in vivo* a été menée afin d'évaluer les effets de la doxycycline sur l'endométriose induite chez le rat. Pour cela, 4 groupes ont été formés, l'un traité par de la doxycycline à faible dose (5mg/kg/j) par voie orale, un autre traité par de la doxycycline forte dose (40 mg/kg/j) par voie orale, un autre traité par la leuproréline, analogue de la GnRH (1 mg/kg SC en dose unique) et un dernier groupe témoin pendant 3 semaines. Il a été constaté que la doxycycline à faible dose pouvait s'avérer aussi efficace qu'un analogue de la GnRH dans la régression de l'endométriose chez le rat (112).

En 2019, une étude *in vitro* a été menée sur une lignée cellulaire d'endométriose épithéliale immortalisée afin de déterminer si la doxycycline pouvait agir comme inhibiteur de l'expression et de l'activité des MMP. Les résultats de cette étude montrent que le traitement par la doxycycline réduit l'activité de la MMP-2 et MMP-9 de manière dose-dépendante (113).

En l'absence de données chez la femme, les inhibiteurs de MMP ne sont actuellement pas recommandés dans le traitement de l'endométriose à ce jour (98) (Tableau X).

3) Les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

Le flux menstruel rétrograde transporterait de l'endomètre riche en facteurs favorisant l'angiogenèse et l'implantation dans le péritoine. De ce fait, le potentiel néo-angiogénique des femmes atteintes d'endométriose semblerait supérieur à celui des femmes non atteintes en raison d'une surexpression de facteurs de croissance angiogéniques, dont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) dans le péritoine et l'endomètre.

Le bévacicumab :

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur VEGF. C'est un agent anti-angiogénique utilisé dans le traitement de différentes tumeurs (pulmonaires, colorectales, mammaires). Plus précisément, c'est un inhibiteur du VEGF et pourrait constituer une nouvelle modalité de traitement de l'endométriose (103).

Une étude *in vivo* en 2011 (Argentine) a étudié l'effet du bévacicumab sur la prolifération cellulaire, la densité vasculaire et l'apoptose dans les lésions endométriosiques. Pour cela, deux groupes de souris ont été formés, l'un recevant 5mg/kg de bévacicumab par injection intrapéritonéale tous les 3 jours pendant 15 jours et l'autre recevant le placebo à la même fréquence. Les résultats de cette étude montrent que le bévacicumab inhibe significativement la prolifération cellulaire dans les lésions, réduit la densité vasculaire, et augmente le pourcentage de cellules proapoptotiques. De plus, il réduit les taux de VEGF dans le liquide péritonéal des souris (114).

Une autre étude *in vivo* en 2014 (Turquie), a été menée sur un modèle expérimental de rat afin d'étudier l'effet du bévacicumab sur les implants d'endométriose induits. Pour cela, trois groupes ont été formés, l'un recevant 1mg/kg de leuproréline (analogue de la GnRH) en injection SC unique, un autre recevant 2,5mg/kg de bévacicumab en injection intrapéritonéale et le dernier recevant un placebo. Cette étude conclut que le traitement par bévacicumab diminue la taille des implants par rapport au groupe témoin, et qu'il pourrait s'avérer aussi efficace que l'agoniste de la GnRH dans la régression des lésions endométriosiques dans un modèle d'endométriose chez le rat. Le mécanisme impliqué serait l'induction de l'apoptose (115) (Tableau X).

En conclusion, ces différentes études suggèrent un effet direct du bévacicumab sur la régression de la croissance des implants endométriaux et soutient la poursuite de la recherche sur l'inhibition de l'action du VEGF en tant que nouvelle modalité thérapeutique dans l'endométriose. Mais, à ce jour, aucune donnée sur l'homme n'existe encore (92)(98).

L'endostatine :

C'est un fragment dérivé du collagène de type XVIII de son extrémité C-terminale qui est un inhibiteur de l'angiogenèse à large spectre pouvant interférer avec l'action pro-angiogénique du VEGF.

Deux études *in vivo* menées sur un modèle de souris en 2007 et en 2014 par un traitement d'endostatine à 2mg/kg en injection intrapéritonéale ont montré une diminution du volume et de la densité des lésions, une diminution de l'expression du VEGF et une augmentation de l'apoptose. L'endostatine, un agent angiostatique pourrait donc être prometteur comme traitement dans l'endométriose (116) (117) (Tableau X).

4) Les inhibiteurs de mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)

La rapamycine :

Également appelée sirolimus, c'est une molécule immunosuppressive normalement utilisée lors d'une transplantation rénale. C'est un inhibiteur de mTOR, enzyme régulant la prolifération, la croissance, la mobilité et la survie cellulaire. Elle a donc suscité un intérêt en tant que nouvelle thérapeutique dans de nombreuses tumeurs ainsi que dans l'endométriose.

Deux études *in vivo* de 2006 et 2016 ont été menées afin de déterminer l'impact de la rapamycine sur les lésions d'endométriose respectivement chez le hamster (1,5 mg/kg/j en injection intrapéritonéale) et la souris (250 µg/semaine en injection intrapéritonéale). Dans les deux études, ces deux groupes traités par rapamycine ont été comparés avec un placebo pendant deux semaines. Pour les deux études, dans le groupe traité, le volume des lésions avait considérablement diminué ainsi que l'expression de VEGF. Ces études concluent que la rapamycine pourrait inhiber la croissance des lésions probablement par inhibition du VEGF inhibant l'angiogénèse (118)(119) (Tableau X).

L'évérolimus :

C'est également un inhibiteur du système mTOR, médicament immunosuppresseur dérivé de la rapamycine utilisé initialement comme agent antitumoral en oncologie.

Une étude *in vivo* de 2018 sur un modèle expérimental de rat a été publiée. En effet, 24 rats ont été divisés en trois groupes, l'un recevant de l'évérolimus oral (1,5 mg/kg/j), l'autre de l'anastrozole oral (4 µg/kg/j) et le dernier un placebo pendant 14 jours. Les deux groupes traités ont réussi à réduire de manière significative leur croissance et leur taille de lésions. Les auteurs démontrent de plus que l'évérolimus ne diminue pas le nombre de follicules. Les auteurs mettent en évidence les effets indésirables importants de l'évérolimus avec des toxicités métaboliques, respiratoires, rénales, hématologiques et dermatologiques. Ces effets indésirables peuvent être tolérables en thérapie oncologique, où les critères d'évaluation principaux sont la survie sans maladie et la survie globale. Il semble difficile de les accepter chez les jeunes femmes atteintes d'endométriose où l'objectif est d'améliorer leur qualité de vie. Dans ce contexte, il semble peu probable que l'évérolimus puisse jouer un rôle pertinent dans le traitement des femmes atteintes d'endométriose (120) (Tableau X).

5) Les inhibiteurs de la Cyclo-Oxygénase 2 (COX-2)

Les lésions endométriosiques ont une biosynthèse élevée de PGE₂ dérivée directement de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2). Des concentrations élevées en COX-2 entraînent une augmentation de la prolifération et de l'invasion cellulaire, une augmentation de l'angiogénèse et une diminution de l'apoptose responsables de la symptomatologie douloureuse.

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) ou coxibs ont été développés pour réduire la toxicité gastrointestinale par rapport aux AINS classiques. Toutefois, il s'est

rapidement avéré que les coxibs pouvaient comporter des risques thromboemboliques. Ces nouvelles données imposent une certaine prudence dans l'emploi au long cours de ces médicaments, surtout chez les patientes à haut risque cardiovasculaire (121). Plusieurs molécules ont fait l'objet d'études dans le cadre de l'endométriose.

Le parécoxib :

Une étude brésilienne *in vivo* sur 20 rats atteints d'endométriose induite a été menée en 2010. Un groupe a été traité par du parécoxib à 3 mg/kg/j en injection IM pendant 30 jours et l'autre par un placebo. Il en a résulté que le traitement a considérablement réduit la taille des implants, diminué la densité des microvaisseaux associé à une diminution du VEGF. De plus, il a été retrouvé dans le groupe traité diminution des concentrations de PGE₂ (122).

Une autre étude (Allemagne) *in vivo* sur un modèle de souris a été menée en 2017 sur l'association de telmisartan (inhibiteur de l'angiotensine II) et de parécoxib. En effet, en 2014, les chercheurs ont mis en évidence dans un modèle murin que la molécule de telmisartan pouvait inhiber l'expression de certains gènes angiogéniques tel le VEGF et par conséquent le développement des lésions. Cependant, il a été noté que son utilisation provoquait une augmentation de l'expression de COX-2. C'est pourquoi, les auteurs émettent l'hypothèse que le telmisartan associé à un inhibiteur sélectif de COX-2 serait une option intéressante de traitement efficace dans l'endométriose. Dans cette étude, 4 groupes de 10 souris ont été formés et traités quotidiennement en injection intrapéritonéale, par 10mg/kg de telmisartan, par 5mg/kg de parécoxib et par l'association de telmisartan et parécoxib versus un groupe placebo durant 4 semaines. La thérapie combinée a montré qu'elle était la plus efficace non seulement en inhibant la progression des lésions mais en conduisant à une régression du tissu endométriosique (123) (Tableau X).

Le célécoxib :

Une étude *in vivo* en 2016 sur un modèle de souris traité par célécoxib 100 mg/kg pendant 2 semaines a montré une réduction significative de la prolifération des cellules endométriales par rapport au groupe témoin (124) (Tableau X).

Le rofécoxib :

Une étude clinique publiée en 2004 a évalué l'efficacité du rofécoxib sur un groupe de 28 femmes souffrant de douleurs pelviennes. Un groupe de 16 femmes a été traité par 25 mg/j de rofécoxib et l'autre groupe de 12 femmes a reçu le placebo. Cette étude conclut à un soulagement significatif de douleurs pelviennes et dyspareunies après 6 mois de traitement. Il a également montré une efficacité plus élevée et moins de récurrences de symptômes en comparaison au placebo, sans effets indésirables significatifs sur cette période de 6 mois (103) (125) (Tableau X).

Cependant, aucune autre étude n'a été réalisée depuis 2004, en raison du retrait du marché du rofécoxib du fait de ses risques cardiovasculaires au long terme (supérieur à 18 mois) (126).

C. Le traitement épigénétique

L'état d'acétylation des histones dépend de deux groupes d'enzymes aux activités opposées mais en équilibre permanent avec les acétyltransférases d'histones (HAT) et les désacétylases d'histones (HDAC) qui ajoutent et enlèvent respectivement un groupe acétyle sur les lysines des queues amino-terminales des histones. Lorsque les lysines sont acétylées, la chromatine des histones est dite ouverte ou non compactée favorisant l'accessibilité de l'ADN et donc sa transcription. Le degré d'acétylation des histones assuré par les HAT et les HDAC joue ainsi un rôle clef dans le contrôle de la transcription génique (127). Il semblerait qu'un déséquilibre puisse modifier le contrôle d'un grand nombre de processus cellulaires tels que l'inflammation, l'angiogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire, qui sont des mécanismes physiopathologiques retrouvés dans la pathologie de l'endométriose. C'est pourquoi, les inhibiteurs des histones désacétylases (HDACis) et plus spécifiquement de classe I semblent être une piste intéressante afin de restaurer un équilibre (92). Deux molécules ont suscité un intérêt particulier, l'**acide valproïque (VPA)** et la **trichostatine A (TSA)** (Tableau X). Des études *in vitro* ont montré que ces deux molécules pouvaient jouer un rôle dans le traitement de l'endométriose par plusieurs mécanismes (Figure 38).

1) Le mécanisme antiprolifératif

Une étude *in vitro* en 2006 sur des cultures cellulaires stromales endométriosiques traitées par la TSA a montré qu'elle avait un effet antiprolifératif sur celles-ci.

En 2008, une étude *in vitro* a montré que la TSA et l'acide valproïque pouvaient induire un arrêt du cycle cellulaire et donc stopper la différenciation des cellules de manière dose-dépendante.

En 2011 une autre étude *in vitro* a été menée et montré que les HDACis avaient un effet antiprolifératif et induisaient un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (128).

En 2017, une autre étude *in vitro* a montré que TSA pouvait induire l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose notamment en améliorant l'expression d'un gène « NAG-1 », gène pro-apoptotique (129).

2) Les mécanismes anti-angiogénique et anti-inflammatoire

La surproduction de cyclo-oxygénase-2 (COX-2) joue un rôle important dans la prolifération et l'inflammation de l'endométriose. Dans une étude *in vitro* de 2007, les auteurs ont cherché à déterminer si la TSA réprimait l'expression de COX-2 induite par IL-1 β dans les cellules stromales endométriales. Cette étude conclut que la TSA réduisait l'expression de COX-2.

Un autre acteur important est le PPAR γ (Peroxysome Proliferator-activated Receptor gamma), un récepteur nucléaire contrôlant la transcription de nombreux gènes impliqués dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose. Dans l'endométriose, il pourrait intervenir dans la suppression de l'angiogenèse et l'inflammation. Dans une étude *in vitro* de 2008, le traitement par TSA a entraîné une hausse de l'expression de PPAR γ de manière dose-dépendante, ce qui suggère que les HDACs ont un impact sur la voie de signalisation PPAR γ (130).

Dans une étude *in vitro* en 2010, il a été montré que le traitement par la TSA pouvait également atténuer l'activation de NF-KB, un facteur d'inflammation, de prolifération et d'angiogenèse dans les cellules endométriosiques (131).

3) Le mécanisme suppresseur de l'invasion

Une étude *in vitro* sur des lignées cellulaires endométriales et stromales de 2007 a permis de déterminer que la TSA pouvait supprimer le caractère invasif en réactivant l'expression des E-cadhérines (132).

4) La suppression de la contractilité utérine

Une étude *in vitro* en 2008 sur des cellules utérines humaines (échantillon de biopsie de myomètre humain) a été menée afin d'étudier les effets de la TSA et du VPA sur la contractilité utérine. L'étude conclut que les deux HDACs ont exercé un effet d'inhibition sur les contractions (133).

5) L'effet antinociceptif

Le VPA est initialement indiqué dans le traitement de l'épilepsie. Des études cliniques expliquent son mécanisme d'action par une augmentation du taux de GABA diminuant la neurotransmission excitatrice. D'autres études cliniques indiquent ensuite qu'il pourrait s'avérer efficace dans le traitement de douleurs neuropathiques, douleurs inflammatoires et douleurs persistantes. Par conséquent, il pourrait être une piste intéressante dans le traitement des douleurs liées à l'endométriose (132).

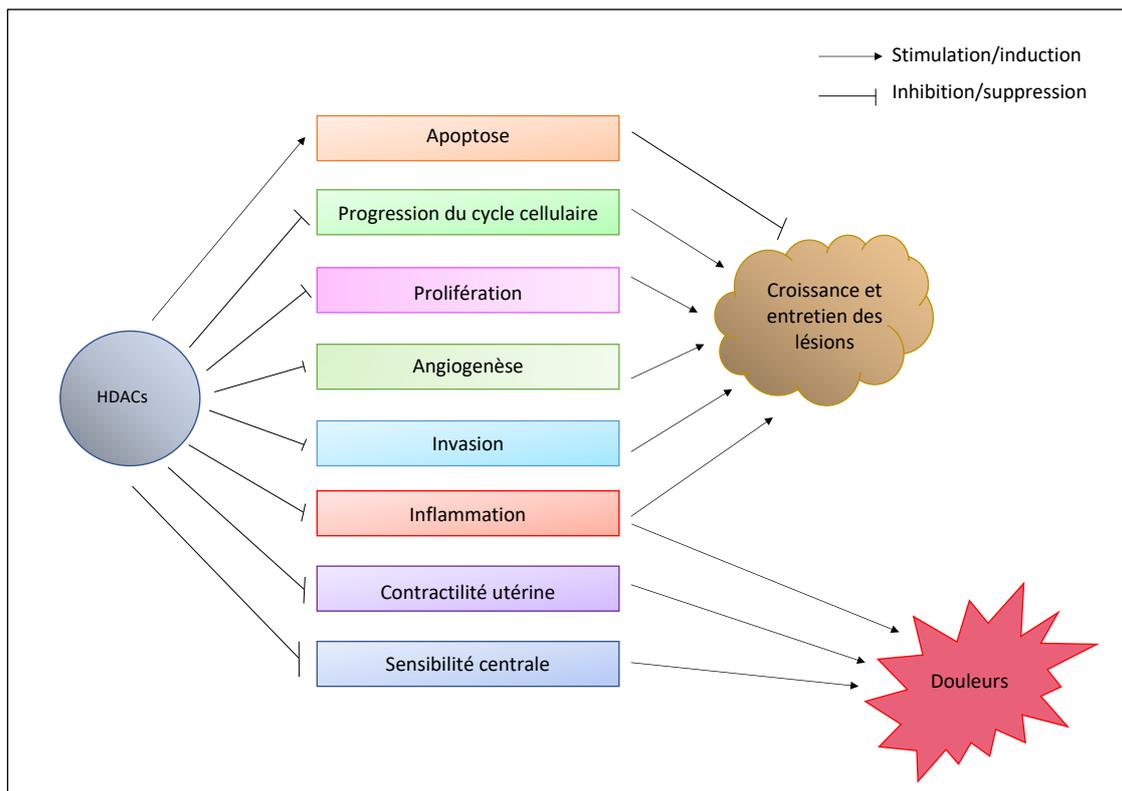


Figure 38 : Illustration schématique des effets thérapeutiques des HDACi (132)

Jusqu'à présent, les données recueillies sur l'utilisation des HDACi ne se sont limitées qu'à des études *in vitro*. Toutefois, ces études en tant que thérapeutique potentielle pour l'endométriose sont encourageantes.

D. Les autres thérapies médicamenteuses

1) Les statines

Initialement, les statines sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles de la HMG-CoA-réductase, une enzyme clef dans la voie de production du cholestérol et sont utilisées comme hypolipémiants afin de diminuer la cholestérolémie, notamment en cas d'atteinte cardiovasculaire. Toutefois, les statines présentent des propriétés anti inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices diminuant ainsi les médiateurs et les marqueurs de l'inflammation ($TNF\alpha$, interleukines). Elles inhibent également les métalloprotéinases matricielles (MMP) et augmentent l'expression de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP), deux systèmes enzymatiques permettant de réguler le remodelage normal de la matrice extracellulaire. Ces propriétés ont amené différents auteurs à identifier les statines comme nouveaux candidats pour le traitement de l'endométriose.

Plusieurs études *in vitro* sur des cultures de cellules stromales endométriosiques humaines ont été menées par différents chercheurs (Tableau X).

Les études de 2009, 2010, 2012, 2013 sur l'effet de la **simvastatine** à des doses croissantes comprise entre 1 $\mu\text{mol/l}$ jusqu'à 50 $\mu\text{mol/l}$ pendant 24 à 48h sur la prolifération

cellulaire concluent que la simvastatine inhibe la croissance des cellules stromales de manière dose-dépendante (134) (135).

En 2009, sur l'étude de l'effet de l'**atorvastatine** à des doses croissantes allant jusqu'à 40 µmol/l pendant 6, 9, 12 et 24 heures. L'étude conclut que l'atorvastatine inhibe la prolifération cellulaire, l'inflammation et la néoangiogenèse de manière dose-dépendante (135).

Enfin en 2018, une étude *in vitro* sur des cultures de cellules stromales d'endomètre humain a montré que seules les statines lipophiles (simvastatine, atorvastatine) pouvaient être efficaces dans le traitement de l'endométriose. Ces résultats pourraient être cliniquement pertinents et suggèrent que les statines liposolubles devraient être de préférence envisagées pour de futurs essais cliniques (136).

D'autres études *in vivo* sur des modèles animaux ont également été menées (Tableau X).

En 2007 et 2010, l'étude de l'atorvastatine chez le rat administrée à 2 doses différentes dans 3 groupes différents, l'un traité par 0,5 mg/kg/j l'autre par 2,5 mg/kg/j versus placebo pendant 21 jours par voie orale conclut que l'atorvastatine à haute dose provoque une régression significative des lésions endométriosiques péritonéales (137) (135).

En 2012, l'étude de la simvastatine administrée chez le rat à 2 doses différentes (5mg/kg et 25mg/kg par voie orale pendant 10 jours) dans 2 groupes différents sur l'inflammation (MCP-1 « monocyte chemoattractant protein 1 », une cytokine) conclut que la simvastatine diminue de manière dose-dépendante l'expression de MCP-1 (135).

En 2014, des chercheurs canadiens prévoyaient d'entreprendre une étude clinique sur 10 patientes atteintes d'endométriose douloureuse sur la prise de pravastatine 20 mg/j durant 3 mois mais cette étude fut abandonnée (138).

2) La metformine

Initialement, la **metformine** est un antidiabétique oral de la famille des biguanines normoglycémiantes utilisée dans le traitement du diabète de type II (500mg à 3g/j) . Toutefois, elle pourrait moduler la réponse inflammatoire, l'activation de l'enzyme aromatase de la granulosa responsable de la production locale d'œstrogènes et la prolifération des cellules endométriales. Toutes ces actions suggèrent que la metformine pourrait être efficace dans le traitement dans l'endométriose (139).

Une première étude *in vitro* sur des cultures de cellules stromales endométriosiques a été réalisée en 2007, afin de déterminer si la metformine pouvait être efficace sur l'inflammation et la production locale d'œstradiol. Pour cela, les cellules stromales ont été cultivées avec différentes concentrations de metformine (10, 100, 1000 µM), et l'IL-8 (marqueur de l'inflammation), et l'aromatase (enzyme responsable de la production d'E2 locaux) ont été dosés. Il ressort que la metformine peut inhiber la production d'IL-8 et

l'activation de l'aromatase des cultures de cellules stromales endométriosiques ce qui suggère un potentiel thérapeutique intéressant de la metformine (140).

Une autre étude (Turquie) menée en 2010 chez le rat a permis d'étudier les effets comparatifs de la metformine par voie orale à 100 mg/kg/j, à 200 mg/kg/j et du létrozole par voie orale à 0,1 mg/kg/j versus placebo sur l'endométriose pendant 4 semaines. Il a été conclu que la metformine et le létrozole provoquent une régression statistiquement significative des implants endométriosiques et que les effets de la metformine étaient comparables à ceux du létrozole (141).

En 2012, une étude clinique égyptienne a été menée sur 90 femmes atteintes avec un groupe témoin et un groupe traité par la metformine à 500 mg trois fois par jour sur une durée de 6 mois. Durant cette étude, les plaintes des patientes (dysménorrhées, douleurs pelviennes et dyspareunies) ont été étudiées ainsi que les marqueurs d'inflammation IL-6, IL-8 et de prolifération cellulaire VEGF. La conclusion est que le traitement par la metformine entraînait une réduction des taux d'IL-6, IL-8 et de VEGF ainsi qu'une diminution des plaintes douloureuses des patientes.

Ces résultats suggèrent un potentiel thérapeutique pour la metformine dans la prise en charge des patientes endométriosiques. En effet, il peut être un agent anti-inflammatoire et antiprolifératif utile dans le traitement de l'endométriose. Cela nécessite toutefois des études complémentaires sur un grand nombre de cas (139) (Tableau X).

Depuis 2012, aucune autre étude n'est trouvée dans la littérature.

3) La rosiglitazone

C'est un antidiabétique oral mis sur le marché en 2002 et dont son autorisation de mise sur le marché a été suspendue en 2010 suite aux risques cardiovasculaires qu'elle engendrait. Dans l'endométriose, elle a suscité un intérêt par son mécanisme d'action agissant sur les récepteurs PPAR γ qui pourraient intervenir dans l'inhibition de l'angiogenèse et l'inflammation.

Plusieurs études *in vivo* sur la souris et sur le babouin ont été menées avant son retrait sur le marché et montraient un effet inhibiteur de la rosiglitazone sur les lésions (142).

Deux essais cliniques ont été lancés en 2005 pour étudier l'effet de la rosiglitazone sur le liquide péritonéal des femmes atteintes d'endométriose. Cependant, les essais ont été arrêtés en raison des effets indésirables cardiovasculaires (143) (Tableau X).

4) Les agonistes dopaminergiques

La néoangiogenèse est essentielle pour l'initiation, la croissance, l'invasion et la récurrence de l'endométriose. Une grande variété d'anti-angiogéniques a été évaluée dans l'endométriose dont les inhibiteurs de VEGF décrits précédemment. A ceux-là s'ajoutent les

agonistes dopaminergiques qui eux aussi ont des propriétés anti-angiogéniques avec par exemple la cabergoline, la quinagolide et la bromocriptine. Ils favorisent l'endocytose du récepteur au VEGF empêchant ainsi la liaison du VEGF réduisant ainsi son expression et donc l'angiogenèse (144).

Une première étude espagnole en 2011 sur quatre groupes de souris a été menée avec l'administration de cabergoline (50 mg/kg/j) et de quinagolide (50 et 200 mg/kg/j) par voie orale versus placebo pendant 14 jours. A la fin de la période traitement, il a été observé une diminution significative de la néoangiogenèse et de la taille des lésions avec les deux agonistes dopaminergiques (145).

Une deuxième étude allemande en 2014 sur le modèle du rat a visé à comparer l'efficacité de la cabergoline à 0,1 mg/kg/j et de la bromocriptine 1 mg/kg/j par voie orale à la leuproréline, analogue de la GnRH 1 mg/kg par voie SC. Après 30 jours de traitement, le nombre d'implants a significativement diminué pour les trois groupes. Il a donc été conclu à la suite de cette étude que les agonistes dopaminergiques pouvaient être aussi efficaces que les agonistes de la GnRH dans la régression de l'endométriose chez le rat (146).

Ces résultats soutiennent les futures études cliniques sur les agonistes dopaminergiques comme nouvelle approche thérapeutique dans l'endométriose (103).

Actuellement, une étude clinique sur les jeunes femmes atteintes d'endométriose randomisée et en double aveugle est en cours aux Etats-Unis. Cette étude consiste à comparer la prise de cabergoline à 0,5mg deux fois par semaine durant 6 mois à la prise d'un placebo à la même fréquence. Les chercheurs pensent qu'après 6 mois de traitement de cabergoline deux fois par semaine ceci diminuerait les scores de douleur (147).

5) La pentoxifylline

La **pentoxifylline** est un médicament dérivé de la xanthine indiqué dans les manifestations douloureuses des artériopathies et dans les déficits pathologiques cognitifs et neurosensoriels chroniques du sujet âgé (400 à 1200 mg/j, voie orale). Elle permet d'inhiber la synthèse des cytokines de type TNF et des leucotriènes permettant ainsi de réduire l'inflammation et de moduler l'immunité qui sont des mécanismes retrouvés dans l'endométriose.

Dans une revue systématique, cinq essais cliniques randomisés comparaient la pentoxifylline à un placebo ou à l'absence de traitement chez 415 femmes jusqu'à décembre 2020. Les résultats concluent qu'il n'y avait pas suffisamment de données probantes pour permettre de tirer des conclusions sur l'efficacité et la sécurité de la pentoxifylline en terme de soulagement de la douleur chez les femmes atteintes (148).

6) La dichloroacétate (DCA)

Dans une nouvelle étude anglaise menée en 2019, des chercheurs de l'Université d'Édimbourg ont testé un médicament anticancéreux, le **dichloroacétate (DCA)** et observé des résultats encourageants. En effet, ils ont observé que l'endométriose présentait des caractéristiques similaires au développement de cellules tumorales. Plus précisément, les cellules tumorales sont programmées par le TGF β pour utiliser une glycolyse aérobie entraînant en conséquence une augmentation du taux de lactate. Dans le microenvironnement tumoral, le lactate est considéré comme un facteur d'invasion cellulaire, d'angiogenèse et de suppression immunitaire. Ces mécanismes sont tous aussi impliqués dans l'établissement et la survie des lésions endométriosiques. Dans cette étude, les chercheurs ont montré que le taux de TGF β et de lactate était tous les deux élevés dans le liquide péritonéal chez les femmes atteintes d'endométriose.

In vitro, ils ont constaté que l'utilisation de dichloroacétate (DCA) (15 mM pendant 48h) sur les cellules endométriales issues de femmes atteintes d'endométriose permettrait de diminuer la production de lactate, et arrêterait leur croissance. Désireux de tester le DCA *in vivo*, les chercheurs ont mené une expérience sur des souris chez qui les lésions d'endométriose ont été implantées. Après sept jours de traitement oral avec le DCA par voie orale (100 mg/kg/j), les lésions d'endométriose des souris ont diminué, tout comme les concentrations de lactate au sein de la cavité péritonéale (149).

L'équipe mène actuellement un premier essai clinique pour confirmer ces premiers résultats très encourageants. Ce dernier prévoit d'inclure 30 femmes souffrant de douleurs endométriosiques sur une période de 6 mois ayant pour protocole une dose de 6,25 mg/kg de DCA par voie orale deux fois par jour pendant 6 semaines, puis une augmentation à 12,5mg/kg deux fois par jour 6 semaines supplémentaires si la douleur n'a pas été suffisamment contrôlée (150).

Classe	Molécule	Mécanisme	État de l'art
Antagoniste de la GnRH	Élagolix 150 à 400 mg/j orale	I ^r de la sécrétion de la GnRH provoquant une hypo œstrogénie	Phase II : achevée 2018 : phase III, essais cliniques randomisés sur une moyenne de 500 femmes montrant une efficacité sur les douleurs à forte dose 2021 : phase III, évaluation sur efficacité et innocuité (résultats non disponibles)
Inhibiteur de l'aromatase	Létrozole 2,5 mg/j orale	I ^r de la production d'E2 extraovariens	Phase II : achevée 2008-2016 : phase III, huit essais cliniques sur de nombreuses femmes atteintes montrant une efficacité des inhibiteurs de l'aromatase en association à une COP ou analogue de la GnRH
	Anastrozole 1 mg/j orale		
SERM	Bazédoxifène 1, 2, 3 et 5mg/kg/j IP	I ^r de la stimulation des cellules endométriales par blocage des récepteurs E2	2014 : étude <i>in vivo</i> sur souris montrant une efficacité sur la diminution des lésions utilisé seul et en association à une COP.
	Raloxifène 10 mg/kg/j orale		2007 : étude <i>in vivo</i> sur souris montrant une régression des lésions 2008 : étude clinique sur femmes atteintes d'endométriose, suspendue pour cause de recrudescence de symptômes
SPRM	Ulipristal 15 mg tous les 2 jours orale	Antagonistes des récepteurs à la P, I ^r de la prolifération endométriale, suppression des saignements endométriaux, réduction des PGE ₂	2016 : étude clinique sur 25 femmes achevée en 2018 (résultats non disponibles) 2017 : étude de cas sur une femme résultant d'une aménorrhée et d'un score de douleur diminué mais pouvant provoquer des hyperplasies endométriales.
	Mifépristone 2,5 ; 5 ; 10 mg/j orale		2016 : étude clinique randomisée sur 360 femmes montrant des résultats encourageants sur les douleurs à partir d'un dosage de 5 mg
Inhibiteur du TNF α	Étanarcept 2mg/kg 3x/semaine SC 0,4 mg/kg/semaine SC	I ^r de la sécrétion de TNF α , I ^r des manifestations locales et systémiques de l'endométriose	2003 : étude <i>in vivo</i> sur babouins montrant une diminution des lésions 2010 : étude <i>in vivo</i> sur rats montrant une diminution des marqueurs de l'inflammation (TNF α et IL-6)
	Infliximab 5 mg/kg et 10 mg/kg SC		2008 : essai clinique sur 21 femmes, les résultats ont été insuffisants pour conclure à un effet bénéfique 2011 : étude <i>in vivo</i> sur rats montrant une diminution de l'expression de TNF α mais pas de diminution de la surface des lésions
Inhibiteur des métalloprotéases	Doxycycline 5 mg/kg/j et 40mg/kg/j orale	I ^r des MMP (2 et 9 en particulier), I ^r de la prolifération endométriale	2009 : étude <i>in vivo</i> sur rats montrant des résultats comparables à ceux des analogues de la GnRH par traitement par la doxycycline à faible dose 2019 : étude <i>in vitro</i> sur culture cellulaire d'implants endométriosiques, montrant une diminution de l'expression de MMP-2 et 9
Inhibiteur du VEGF	Bévacizumab 5 mg/kg tous les 3 jours IP 2,5 mg/kg IP	I ^r de la néoangiogenèse	2011 : étude <i>in vivo</i> sur souris montrant une diminution du taux de VEGF, de la prolifération cellulaire et de la densité vasculaire. 2014 : étude <i>in vivo</i> sur rats montrant une diminution de la taille des implants pouvant s'avérer aussi efficace qu'un analogue de la GnRH

	Endostatine 2 mg/kg IP		2007 et 2014 : études <i>in vivo</i> sur souris montrant une diminution du taux du VEGF, du volume et de la densité des lésions et une augmentation de l'apoptose
Inhibiteur de mTOR	Rapamycine 1,5 mg/kg/j et 250 µg/kg/j IP	I ^r de mTOR, I ^r de la prolifération, croissance, mobilité et survie cellulaire	2006 et 2016 : études <i>in vivo</i> sur souris et hamster montrant une diminution du taux de VEGF et des lésions
	Évérolimus 1,5 mg/kg/j oral		2018 : étude <i>in vivo</i> sur rats montrant une diminution des lésions par rapport au placebo. Cependant, l'évérolimus présente une grande toxicité
Inhibiteur de COX	Parécoxib 3 mg/kg/j IM 5 mg/kg intrapéritonéale	Diminution de l'inflammation	2010 : étude <i>in vivo</i> sur rats montrant une diminution de la concentration de PGE ₂ , de la taille des implants, de la densité des microvaisseaux et du taux de VEGF 2017 : étude <i>in vivo</i> sur souris en association avec le telmisartan (10 mg/kg) montrant que la bithérapie était plus efficace que le parécoxib seul
	Célécoxib 100 mg/kg/j		2016 : études sur souris montrant une diminution des implants et leur volume
	Rofécoxib 25 mg/j orale		2004 : essai clinique sur 28 femmes endométriosiques montrant une efficacité sur soulagement des douleurs après 6 mois. Mais molécule retirée du marché
HDACs	Acide valproïque (VPA) Trichostatine A (TSA)	I ^r des histones désacétylases	2006, 2008, 2011 : études <i>in vitro</i> sur cellules stromales montrant un effet antiprolifératif et pouvant stopper le cycle cellulaire 2007 : étude <i>in vitro</i> montrant que TSA diminue l'expression de COX-2 2008 : étude <i>in vitro</i> montrant que TSA augmente l'expression de PPAR γ 2008 : étude <i>in vitro</i> montrant que TSA et VPA diminuent la contractilité utérine 2017 : étude <i>in vitro</i> sur cellules stromales montrant que la TSA peut améliorer la sensibilité du gène NAG1 pro-apoptotique
Statines	Simvastatine <i>In vitro</i> , 1 à 50 µmol/l <i>In vivo</i> , 5 à 25mg/kg/j orale	I ^r de la HMG CoA réductase, propriétés anti inflammatoires, antioxydantes	2009, 2010, 2012 et 2013 : études <i>in vitro</i> montrant une inhibition de la croissance cellulaire de manière dose-dépendante 2012 : étude <i>in vivo</i> sur rat montrant une inhibition de l'inflammation de manière dose dépendante
	Atorvastatine <i>In vitro</i> , 40 µmol/l <i>In vivo</i> , 0,5 et 2,5 mg/kg/j orale		2010 : étude <i>in vitro</i> montrant une inhibition de la prolifération, de l'inflammation et de l'angiogenèse de manière dose-dépendante 2007 et 2010 : étude <i>in vivo</i> sur rat montrant une régression des lésions à haute dose
Antidiabétique	Metformine <i>In vitro</i> , 10, 100, 1000 µmol/l <i>In vivo</i> , 100 et 200mg/kg/j Clinique, 500 mg 3x/j orale	Activation de l'aromatase, diminution de la prolifération endométriale	2007 : études <i>in vitro</i> montrant une inhibition de la production d'IL-8 et de l'aromatase 2010 : étude <i>in vivo</i> sur rat montrant une efficacité comparable avec celle du létrozole 2012 : étude clinique sur 90 femmes montrant une diminution des taux d'IL-6 et 8, du VEGF ainsi qu'une diminution des plaintes douloureuses

	Rosiglitazone	Augmentation de l'expression des récepteurs PPAR diminuant l'inflammation et l'angiogenèse	2005 : deux essais cliniques sur femmes mais suspendus pour cause d'effets secondaires cardiovasculaires
Agonistes dopaminergiques	Cabergoline Souris, 50mg/kg/j orale Rat, 0,1 mg/kg/j orale Clinique, 0,5mg 2x/sem orale Quinagolide 50 et 200 mg/kg/j orale Bromocriptine 1 mg/kg/j orale	Propriétés anti-angiogéniques	2011 : étude <i>in vivo</i> sur souris montrant une diminution de la néoangiogenèse et de la taille des implants pour la cabergoline et la quinagolide. 2014 : étude <i>in vivo</i> sur rat montrant une régression des implants tout aussi efficace de la cabergoline et de la bromocriptine que les analogues de la GnRH 2021 : étude clinique actuellement en cours non achevée
Vasodilatateur	Pentoxifylline	I ⁻ sécrétions cytokines et leucotriènes, réduction de l'inflammation et modulation immunité	Revue systématique de 2020 : étude clinique sur 415 femmes mais les preuves sont restées insuffisantes quant à l'efficacité et l'innocuité de la molécule
Anticancéreux	Dichloroacétate (DCA) <i>In vitro</i> , 15 µmol/l <i>In vivo</i> , 100mg/kg/j orale Clinique, 6,25 mg/kg 2x/j puis 12,5 mg/kg 2x/j orale	Diminution de la production de lactate et de la croissance des cellules	<i>In vitro</i> , les chercheurs ont constaté que le DCA pouvait diminuer la production de lactate et arrêter la croissance cellulaire 2019 : étude <i>in vivo</i> sur souris montrant une diminution des lésions et de la concentration de lactate 2021 : essai clinique actuellement en cours non achevé

Tableau X Tableau récapitulatif des nouvelles approches thérapeutiques médicamenteuses dans l'endométriose (103) (144)

IP : intrapéritonéale ; **SC** : sous cutanée ; **IM** : intramusculaire ; **I⁻** : inhibition ; **Sem** : semaine

VI- Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'endométriose

Au comptoir, le pharmacien d'officine accueille quotidiennement des femmes se plaignant de douleurs liées à leur cycle menstruel. Certaines d'entre elles ont été diagnostiquées comme ayant de l'endométriose, d'autres sont potentiellement atteintes, et d'autres n'ont que des douleurs courantes de règles. Il est important que le pharmacien soit à l'écoute car ce sujet intime interfère dans la vie quotidienne de beaucoup d'entre elles et l'orienter vers un gynécologue ou un médecin est important pour qu'elles puissent bénéficier d'un suivi adapté. Elles pourraient alors être diagnostiquées ou se voir prescrire un traitement approprié pour calmer leurs douleurs. Lorsqu'un diagnostic est posé, le pharmacien doit être présent pour expliquer la prise en charge médicamenteuse et prodiguer des conseils dans le but d'une observance optimale. Il est également important de suivre l'évolution de cette prise en charge et accompagner les patientes dans leurs traitements.

Afin de pouvoir conseiller du mieux possible et d'orienter, il est fondamental que le pharmacien puisse identifier les symptômes évocateurs d'une potentielle endométriose qui sont les « 5D », dysménorrhées, dyspareunies, douleurs pelviennes chroniques, douleurs digestives et urinaires.

De nombreuses approches et moyens de soulagement de la douleur et de la qualité de vie existent, et c'est ici que le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important afin d'adapter ses conseils en fonction de la demande de la patiente (151).

A. La prise en charge allopathique

Au comptoir, pour le pharmacien, la prise en charge allopathique repose essentiellement sur le soulagement des dysménorrhées.

Les dysménorrhées sont définies par la présence de douleurs abdominales et/ou dorsales pendant les menstruations et sont présentes chez la plupart des femmes atteintes d'endométriose. La sévérité de celles-ci est évaluée en fonction de l'impact sur la vie quotidienne. Les dysménorrhées sont les plaintes gynécologiques les plus fréquentes chez la femme en âge de procréer, environ 87% des jeunes femmes entre 16 et 20 ans et 25% sur la population générale en âge de procréer. Le pharmacien pourra proposer en première intention des AINS puis en deuxième intention du paracétamol ou du phloroglucinol en cas d'échec ou mauvaise tolérance des AINS.

1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Au vu de la physiopathologie des dysménorrhées et de son caractère inflammatoire, les AINS sont très appropriés en bloquant la production de prostaglandines diminuant ainsi l'inflammation.

L'**ibuprofène** (Spedifien[®], Advil[®], Nurofen[®]) est le seul anti-inflammatoire pouvant être dispensé sans ordonnance. Sa posologie est de 400 mg par prise à partir de 11 ans toutes les 6 heures, à prendre pendant les trois repas afin de limiter la survenue d'évènements digestifs. C'est un traitement ponctuel se prenant 1 à 3 jours en période menstruelle qui doit être débuté dès le premier jour des règles ou dès le début des douleurs.

Cependant, les anti-inflammatoires peuvent avoir un effet paradoxal, c'est-à-dire des effets opposés de ce qui est attendu. En effet, ils sont tout de même pourvus d'effets secondaires créant plusieurs cercles vicieux pouvant entretenir l'inflammation. Premièrement, ils bloquent de façon non sélective la production de PG (PGE2 et PGE3) bloquant ainsi les PG bénéfiques (PGE3) issues des oméga 3 induisant une mauvaise gestion du processus inflammatoire. Deuxièmement, ils induisent une hyperperméabilité intestinale rendant l'intestin poreux permettant le passage de macromolécules pouvant engendrer des réponses inflammatoires. Enfin, la prise récurrente d'AINS peut amener à la prise d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) afin de protéger l'estomac. Cette prise d'IPP peut majorer le risque d'ostéoporose (élément important à prendre en compte si la patiente est traitée par des analogues de la GnRH) et induit des carences en magnésium lesquelles augmentent l'inflammation (152).

2) Le paracétamol

Il est peu efficace contre les dysménorrhées mais pourra tout de même être délivré sans ordonnance à 3 grammes par jour toutes les 6 heures chez l'adulte surtout si les AINS sont mal tolérés par les patientes. Il existe sous forme de gélules, sachets, comprimés, effervescents, lyocs aux dosages de 500 et 1000 mg (Doliprane[®], Dafalgan[®], Efferalgan[®]).

Le paracétamol à lui aussi des effets secondaires ayant un impact sur l'endométrie. Il épuise le glutathion, antioxydant endogène engendrant une baisse de la capacité antioxydante de l'organisme favorisant le climat inflammatoire. Il a de plus, une forte toxicité hépatique créant ainsi un terrain propice au stress oxydatif et à l'inflammation (152).

3) Les antispasmodiques

Ils pourront être délivrés par le pharmacien sans nécessité de prescription médicale. Ce ne sont pas des traitements en lien avec la physiopathologie des dysménorrhées mais qui agiront sur les symptômes en atténuant l'hypercontractilité utérine et ainsi soulageant les douleurs pelviennes (81). Le **phloroglucinol** (Spasfon[®] 80 mg ou 160 mg) pourra être utilisé à une posologie de 160 mg trois fois par jour chez l'adulte. Cette spécialité est disponible sous forme de comprimés à avaler, lyocs (à laisser fondre sous la langue) et en suppositoires.

B. La prise en charge par la phytothérapie

Les thérapies conventionnelles ne sont pas toujours efficaces chez toutes les femmes. Les thérapies naturelles comme la phytothérapie représentent une source importante qui peuvent, seules ou en association participer au contrôle des symptômes sévères et l'amélioration de la qualité de vie.

1) La prise en charge des dysménorrhées

Plusieurs plantes par leurs propriétés antispasmodiques, anti-inflammatoires et décongestionnantes ont fait l'objet d'études récentes dans le soulagement des dysménorrhées.

a. **La camomille matricaire ou allemande** (*Matricaria camomilla*)

Cette plante possède des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antispasmodiques et sédatives légères pouvant aider à réduire le stress et induire un état de détente corporelle. Elle est ainsi intéressante pour soulager les menstruations avec crampes accompagnées d'anxiété et d'irritabilité. La partie utilisée est la fleur et elle peut être consommée en infusion (jusqu'à 6 tasses/j), en teinture mère (20 à 40 gouttes dans un verre d'eau, 3 fois/j) ou en gélules (220 mg 1 à 2 fois/j) (Tableau XI) (153) (154).

b. **Le viorne à feuilles de prunier** (*Viburnum prunifolium*) **et le viorne à obier** (*Viburnum opulus*)

Ces deux plantes ont des propriétés antispasmodiques et soulagent ainsi les crampes du bas ventre et les douleurs utérines. Le viorne à feuilles de prunier est utilisé sous forme de teinture mère à la posologie d'une demi goutte par kg deux fois par jour en cas de besoin. Le viorne à obier est utilisé en tisane avec les écorces, à boire deux fois par jour en si besoin (Tableau XI) (100)(155)(156).

c. **L'actée à grappe noire** (*Actea racemosa*)

Anciennement connue sous le nom de cimicifuga et composée de déoxyactéine, elle peut être utilisée pour soulager les règles douloureuses ou irrégulières. Ce sont les racines broyées et séchées qui sont utilisées et existent sous forme de comprimés (contenant 1mg de déoxyactéine à utiliser à raison de 1 ou 2 gélules 2 fois/j), tisane (1 cuillère à café pour une tasse) ou teinture mère (50 gouttes 1 à 2 fois/jour) si douleurs (153). Il est recommandé de ne pas dépasser une durée de six mois de traitement (Tableau XI) (157).

d. La cannelle (*Cinnamomum*)

Cette épice provient de l'écorce du cannelier et possède de multiples propriétés, antioxydantes, anti bactériennes et anti-inflammatoires. C'est en particulier la cinnamaldéhyde qui aurait la capacité de réduire l'activité de la lipo-oxygénase. Une étude clinique de 2018 randomisée a été réalisée sur 80 femmes âgées de 22 ans ayant des douleurs menstruelles légères à modérées et réparties en deux groupes, l'un traité par 1g de cannelle 3 fois par jour pendant les 72 premières heures de leurs cycles l'autre recevant un placebo pendant deux cycles consécutifs. Les résultats indiquent que dans le groupe traité les scores de douleur sont passés de 5,7 à 3,6 pendant le premier cycle et à 3,2 pendant le deuxième. Dans le groupe placebo les scores sont passés de 5,8 à 5 puis 4,9. Les auteurs de l'étude concluent que l'utilisation de cannelle à 3 grammes par jour pouvait réduire significativement la sévérité des douleurs menstruelles (158)(159). La cannelle peut se trouver en gélules dans des magasins bio (Tableau XI).

e. Le gingembre (*Zingiber officinalis*)

Des études ont montré que le gingembre a des propriétés anti-inflammatoires attribuées à l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX) et lipo-oxygénases (LOX) entraînant une réduction des PG et des LT. Ces mêmes études mettent en évidence que le gingembre pouvait donner des résultats similaires aux AINS dans le soulagement des douleurs de règles (160). Il est utilisé sous forme de gélules contenant de la poudre de rhizome et recommandé d'être pris à une dose comprise entre 1000 et 1500 mg par jour pendant les trois premiers jours du cycle (Tableau XI) (161) (162) (163).

f. L'achillée millefeuille (*Achilea millefolium*)

C'est une plante antispasmodique des muscles lisses utérins parfaitement adaptée aux dysménorrhées. Elle traite à la fois les douleurs et les crampes et permet de réguler les menstruations. Elle serait utile pour les femmes ayant tendance à avoir des règles longues (plus de 4 jours) ou trop abondantes grâce à son action hémostatique. Elle se consomme en tisane de sommités fleuries, à raison de 2 à 3 tasses par jour pendant les menstruations (Tableau XI) (164) (165).

Tableau XI: Tableau récapitulatif des plantes pour soulager les dysménorrhées

Plante	Partie utilisée	Propriétés	Galénique	Photo
Camomille matricaire <i>Matricaria camomilla</i>	fleur	anti-inflammatoire antioxydante antispasmodique	infusion teinture mère gélules	
Viorne à prunier <i>Viburnum prunifolium</i>	plante entière	antispasmodiques	teinture mère	
Viorne à obier <i>Viburnum opulus</i>	écorces		tisane	
Actée à grappe noire <i>Actea racemosa</i>	racine	agit sur le syndrome prémenstruel	comprimés tisane teinture mère	
Cannelle <i>Cinnamomum</i>	écorces	anti-inflammatoire antioxydante antibactérien	gélules	
Gingembre <i>Zingiber officinalis</i>	rhizome	anti-inflammatoire	gélules	
Achillée millefeuille <i>Achillea millefolium</i>	sommités fleuries	hémostatique	tisane	

2) La prise en charge par la régulation du terrain hormonal

Dans l'endométriose, l'excès d'œstrogènes joue un rôle clef dans le développement et la croissance des lésions endométriosiques. Les femmes atteintes ont très souvent un déséquilibre hormonal avec une hyperœstrogénie et une hypoprogestéronémie (164).

a. **Le Gattilier** (*Vitex agnus-castus*)

Cette plante permettrait de stimuler la production de progestérone afin de maintenir les œstrogènes sous contrôle. Elle aide à diminuer les symptômes prémenstruels types

tensions mammaires et douleurs pelviennes. Le gattilier se révèle très positif chez les femmes souffrant d'endométriose car il détendrait le muscle utérin et réduirait ainsi les crampes menstruelles. Le dosage de gattilier devrait correspondre à 30 à 40 mg de baies séchées/jour pendant plusieurs semaines voire quelques mois pour ressentir ses effets (Tableau XII) (166)(167).

b. L'alchémille (*Alchemilla vulgaris*)

Cette plante possède des propriétés « progestérone-like » c'est-à-dire une capacité de mimer la progestérone particulièrement à partir du milieu du cycle jusqu'à l'apparition des règles, cela permettrait de réguler les cycles (cycles trop longs ou trop courts). Elle possède de plus de propriétés astringentes (qui resserre les tissus) et hémostatiques lui permettant de diminuer la douleur et l'intensité des règles. Ce sont les tiges fleuries sèches qui sont utilisées en infusion à raison de 2 à 3 tasses/j. Plusieurs semaines, voire mois sont tout de même nécessaires avant de ressentir les effets sur la régularité des cycles (Tableau XII) (167)(168).

Tableau XII: Tableau récapitulatif des plantes pour réguler le terrain hormonal

Plante	Partie utilisée	Propriétés	Galénique	Photo
Gattilier <i>Vitex agnus-castus</i>	baies	stimule la production de P antispasmodique	extraits secs	
Alchémille <i>Alchemilla vulgaris</i>	tiges fleuries	progestérone-like astringente hémostatique	tisanes	

3) La prise en charge par la modulation de l'activité hépatique

Afin de lutter contre le climat hyperoestrogénique retrouvé dans l'endométriose, il est nécessaire que le foie élimine correctement cet excès d'oestrogènes. Certaines plantes sont utiles pour le soutenir dans cette fonction.

a. Le chardon-marie (*Silybum marianum*)

Il stimule la régénération cellulaire du foie et l'aide à éliminer le surplus d'oestrogènes posant problème dans l'endométriose. C'est la silymarine contenue dans les fruits (graines) qui agissent sur les cellules hépatiques. Les doses efficaces varient entre 140 et 210 mg en extraits fluides ou secs avec au moins 70% de silymarine. La cure doit être de 20 à 30 jours (Tableau XIII) (169).

b. L'artichaut (*Cynara scolymus*)

Il possède des propriétés cholérétiques (stimulant la sécrétion biliaire) et hépatoprotectrices grâce à la cynarine contenue dans ses feuilles. Elles favorisent ainsi le drainage et donc l'élimination des substances toxiques par le foie. Son utilisation peut se faire sous forme de gélules ou comprimés contenant 3 à 5% de cynarine, soit 200 mg 2 ou 3 fois/j. L'artichaut peut se consommer également en infusion de feuilles séchées à raison de 6 grammes/j en 3 prises. Une cure d'artichaut ne doit pas dépasser quinze jours (Tableau XIII) (170) (171).

Tableau XIII: Tableau récapitulatif des plantes pour la modulation hépatique

Plante	Partie utilisée	Propriétés	Galénique	Photo
Chardon Marie <i>Silybum marianum</i>	fleurs	régénération cellulaire hépatique	extraits fluides & secs	
Artichaut <i>Cynara scolymus</i>	fFeuilles	cholérétique hépatoprotectrice	gélules comprimés infusion	

4) La prise en charge des métrorragies

Dans le cas de l'endométriose, il est fréquent que les règles soient très abondantes et par conséquent très contraignantes voire handicapantes.

La bourse-à-pasteur (*Capsella bursa-pastoris*), connue comme la « plante du sang », est une plante aux vertus hémostatiques permettant de réguler le flux menstruel et réduire les saignements menstruels trop abondants. Ce sont les parties aériennes qui sont utilisées soit en infusion (50g dans 1L d'eau à boire en 2 à 4 tasses/j), en extrait fluide (3 cuillères à café/j) ou en teinture mère, 20 gouttes 2 fois/j à utiliser pendant la période de règles (Tableau XIV) (172)(173).

5) La prise en charge de l'inflammation

La curcumine est le principal composé chimique du **curcuma** (*Curcuma longa*) retrouvé dans son rhizome. Des études suggèrent que la curcumine possède des propriétés anti-inflammatoires en agissant sur la sécrétion des médiateurs inflammatoires (TNF α , NF-KB, COX-2), antiprolifératives en ayant une action anti-angiogénique (diminution de l'expression de VEGF dans l'endomètre ectopique) et antioxydantes (piège des radicaux libres). Son utilisation pourrait donc être intéressante dans l'endométriose (174). Le curcuma peut être consommé en poudre (1,5 à 3g/j), en infusion (1 à 2g de poudre de rhizome séché 2 fois/j), en teinture mère (10mL/j), en gélules (environ 2g de curcuma/j pendant 3 semaines) (Tableau XIV) (175).

Tableau XIV : Tableau récapitulatif des plantes pour soulager les métrorragies et l'inflammation

Plante	Partie utilisée	Propriétés	Galénique	Photo
Bourse-à-pasteur <i>Capsella bursa-pastoris</i>	parties aériennes	hémostatiques	infusion extrait fluide teinture mère	
Curcuma <i>Curcuma longa</i>	rhizome	anti-inflammatoire antiproliférative antioxydante	poudre infusion teinture mère gélules	

C. La prise en charge par l'aromathérapie

L'aromathérapie consiste en l'utilisation de l'huile essentielle (HE), extrait liquide très concentré de la plante. Les HE sont obtenues par distillation à la vapeur d'eau et sont utilisées sous forme de gouttes par voie orale, olfactives ou cutanées et permettent de traiter de façon naturelle, ciblée et rapide quelques troubles du quotidien dont les dysménorrhées. Dans cette indication, la voie cutanée est à privilégier en raison de son passage systémique et ainsi à sa rapidité d'action.

Afin de soulager les douleurs de règles, quelques HE pourront être conseillées seules ou en association aux propriétés anti-inflammatoires et antispasmodiques (HE de petit grain bigaradier, HE de lavande vraie, HE de camomille noble) et aux propriétés antispasmodiques fortes (HE de basilic, HE d'estragon, HE de fenouil). Elles seront utilisées en massage sur le bas ventre jusqu'à 4 fois par jour en cas de besoin pendant les menstruations (104).

D. La prise en charge par la micronutrition

L'alimentation ne permet pas toujours d'apporter une concentration, biodisponibilité et pureté de nutriments et de vitamines nécessaires. La micronutrition est là pour compléter celle-ci et lutter contre des phénomènes néfastes liés à l'endométriose. En effet, une multitude de substances naturelles agissent sur les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose (Figure 39).

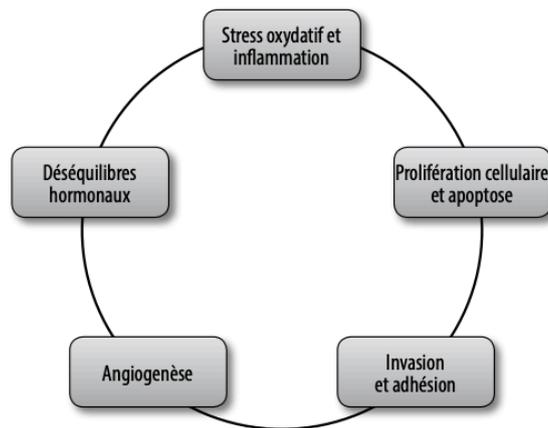


Figure 39 : Mécanismes physiopathologiques de l'endométriose pouvant être corrigés par la micronutrition (152)

1) Micronutrition et modulation de l'inflammation

a. Les oméga 3

L'apport en oméga 3 permettrait de moduler le terrain inflammatoire et de ralentir la croissance des implants endométriosiques et ainsi la douleur. En effet, il a été suggéré que les oméga 3 affectaient la biosynthèse de PG (PGE₂). En micronutrition, l'huile de poisson paraît être la meilleure source d'oméga 3 à longues chaînes tels l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque (EPA et DHA). Ces deux acides gras seraient des ligands PPAR α et l'activation de ses récepteurs inhiberait le développement des cellules épithéliales et stromales endométriosiques (176). Ces différents éléments montreraient qu'une supplémentation en oméga 3 et notamment en EPA permettrait de réduire les douleurs pelviennes et améliorerait la qualité de vie des patientes (177).

En pratique, une complémentation de l'ordre de 500 mg par jour d'EPA + DHA dans un but anti-inflammatoire paraît correcte. Elle peut se faire sur une durée de plusieurs mois.

b. La curcumine

Comme vu précédemment, des études suggèrent que la curcumine possède des propriétés anti-inflammatoires et pourrait profiter à n'importe quelle maladie inflammatoire. Elle possède d'autres propriétés qui pourraient viser spécifiquement les mécanismes physiopathologiques de l'endométriose.

Plusieurs études *in vivo* chez la souris ont été menées et mettent en lumière son potentiel anti-endométriose. Elle régulerait positivement les TIMP-2 réprimant ainsi l'activation de la MMP-2 retardant ainsi le développement de l'endométriose (178). De plus, elle ferait régresser l'endométriose en inhibant l'activation de NF- κ B et l'expression de MMP-3 permettant d'induire l'apoptose (179).

En pratique, une complémentation d'une centaine de milligrammes par jour suffit. Cette complémentation est à prendre plutôt au long cours, mais possibilité de faire des arrêts, par exemple 7 jours avant les règles à continuer jusqu'au 3^{ème} jour des règles (176).

c. La vitamine D

Elle est importante pour de multiples conditions de santé et pas seulement l'ossature. Elle a des propriétés notamment anti-inflammatoires et modulatrice de l'auto-immunité. Plus spécifiquement dans l'endométriose, une étude a permis de tirer la conclusion que les femmes ayant un taux de vitamine D plus élevé avaient par rapport à celles ayant un taux bas un risque réduit de 24% de développer de l'endométriose (180). La vitamine D pourrait réduire certains médiateurs de l'inflammation de type IL-1, TNF α et certains médiateurs de la prolifération et adhésion cellulaire, à savoir le VEGF, la MMP-2 et 9 (181).

Ces résultats suggèrent que la vitamine D est probablement protectrice contre l'endométriose. Bien que le lien de causalité entre le taux sanguin de la vitamine D et l'endométriose ne soit directement prouvé, il est important que celui-ci soit correct afin de limiter l'inflammation.

En pratique, la vitamine D pourra être prise sous forme de gouttes ou capsules à un dosage pouvant aller jusqu'à 2000 UI/jour sur toute l'année (176).

2) Micronutrition et modulation du stress oxydatif et de la douleur

L'inflammation et le stress oxydatif sont étroitement liés. L'inflammation produit des radicaux libres qui entretiennent l'inflammation et les lésions qui en résultent. Il est donc important dans le cadre de l'endométriose, maladie inflammatoire chronique, de faire baisser le stress oxydatif par le biais d'antioxydants précurseurs.

a. Le resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol de la classe des stilbènes. Il est présent dans de nombreux fruits notamment la peau du raisin rouge, les mûres et les cacahuètes. Il a été proposé dans le traitement de nombreuses affections.

Une étude préclinique de 2011 chez la souris s'est montrée prometteuse, où la supplémentation en resvératrol a montré des résultats bénéfiques car elle diminuait le nombre et le volume des implants, diminuait la prolifération, la vascularisation et l'inflammation en augmentant l'apoptose (182).

D'autres études cliniques ont été menées sur des patientes atteintes de dysménorrhées liées à l'endométriose montrant des résultats variables. En effet, une étude aurait montré des effets positifs sur le score de la douleur après une supplémentation de 40 mg de resvératrol en association à une COP (Ludeal®) pendant 42 jours par rapport à la même

COP en association à un placebo. Cependant, une autre étude comparant les mêmes suppléments au placebo a montré des résultats presque insignifiants (183). Avec sa faible toxicité, sa grande accessibilité et compte tenu des études, le resvératrol pourrait devenir un agent thérapeutique alternatif naturel pour la prévention et le traitement de l'endométriose. D'autres études sont tout de même nécessaires afin d'établir les doses pour l'administration humaine (184).

b. Le Pycnogenol®

C'est un extrait d'écorces des pins maritimes (breveté) très riche en polyphénols faisant de lui un antioxydant puissant. Plusieurs études ont révélé des résultats prometteurs pour l'utilisation de Pycnogenol® dans le traitement de l'endométriose (178).

Une étude de 2007 a comparé le traitement par Pycnogenol® (60 mg/jour pendant 48 semaines) *versus* un agoniste de la GnRH. Le traitement par Pycnogenol® a lentement mais progressivement réduit les scores de symptômes. Le traitement par agoniste de la GnRH a réduit les scores plus efficacement mais, 24 semaines après la fin de ce traitement, les scores suggèrent une récurrence des signes (185).

Une autre étude en 2013 a analysé les effets du Pycnogenol® sur les scores de douleur chez des patientes atteintes d'endométriose utilisant des contraceptifs oraux contenant du gestodène 75 µg + EE 30 µg ou de la drospirénone 3 mg + EE 30 µg de façon prolongée. Les scores de douleur ont été déterminés à l'aide d'une échelle visuelle analogique avant et après trois mois de traitement. Les contraceptifs oraux, utilisés seuls, ou en association avec Pycnogenol®, ont entraîné une diminution significative des scores de douleur après trois mois de traitement. Cette réduction était cependant significativement plus importante dans les groupes utilisant des contraceptifs oraux associés au Pycnogenol®, par rapport à ceux utilisant des contraceptifs oraux seuls (186).

En pratique, il est possible de se supplémenter à hauteur de 60 mg par jour durant plusieurs cycles dans le but de réduire les douleurs.

c. L'extrait de thé vert riche en épigallocatechine gallate (EGCG)

Le thé vert contient des polyphénols et notamment de l'épigallocatechine gallate (EGCG) aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques utiles dans le traitement de l'endométriose (152).

Des études *in vitro* sur des cellules stromales endométriales (100mM d'EGCG) et *in vivo* chez la souris (50 mg/j/kg en intrapéritonéale pendant 14 jours) ont montré que l'EGCG permettrait de réduire les lésions endométriosiques en inhibant l'angiogenèse via son action sur le VEGF. L'EGCG pourrait être un agent thérapeutique prometteur dans le traitement de l'endométriose limitant ainsi l'établissement de nouvelles lésions (187) (188).

En pratique, l'extrait de thé vert semble être une arme thérapeutique intéressante dans l'endométriose en inhibant le facteur de croissance VEGF. Il est possible de le consommer sous forme de complément alimentaire ou bien de thé vert en boisson à un dosage quotidien d'environ 350 mg (176).

d. La quercétine

C'est aussi un polyphénol retrouvé dans le chocolat, l'oignon mais en quantité plus importante dans le câpre. Il aurait des propriétés anti-inflammatoires (inhibiteur de COX et LOX), anti-angiogéniques (inhibiteur de VEGF) et anti-proliférative (inhibiteur du récepteur mTOR). Il aurait également un effet sur la régulation de la production de radicaux libres faisant de lui une potentielle thérapeutique naturelle complémentaire pour traiter l'endométriose (152). En pratique, la quercétine peut être consommée en gélules de 500 mg 2 fois par jour.

e. La vitamine E

La vitamine E est liposoluble et son pouvoir oxydant semble important dans l'endométriose. Sa supplémentation en vitamine E pourrait jouer un rôle dans la diminution des douleurs pelviennes en association à la vitamine D et C en diminuant les marqueurs inflammatoires et en diminuant l'oxydation de certaines lipoprotéines pouvant induire la nociception (152). Elle peut être consommée en gélules de 200 mg 2 fois par jour pendant 5 jours au début des menstruations.

f. Le zinc

Le zinc est un oligoélément jouant un rôle central dans la régulation du système immunitaire, dans les mécanismes de division et de croissance tissulaires ainsi que dans la gestion du stress oxydatif et de l'inflammation. De plus, il module une centaine de protéines membranaires de signalisation y compris les récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) jouant un rôle dans le mécanisme antidouleur (152). La supplémentation en zinc est de 10 mg/j en dehors des repas et peut se prendre sur plusieurs mois.

g. Le magnésium

La prise de magnésium (Mg) chez une femme atteinte d'endométriose peut avoir plusieurs intérêts. Le premier est de limiter les spasmes et les crampes, diminuer la fatigue, lutter contre la sensibilité et le stress et améliorer la qualité du sommeil. D'autres aspects du magnésium semblent intéressants car il posséderait des propriétés antalgiques en se liant aux récepteurs NMDA ainsi qu'une action anti-inflammatoire en diminuant la CRP (protéine C réactive, marqueur de l'inflammation) chez les sujets souffrant d'inflammation.

En pratique, les formes bisglycinate, taurinate, malate et glycérophosphate sont les plus biodisponibles et les mieux tolérées au niveau digestif. La posologie est de 100 mg à 300 mg par jour en cure d'un mois renouvelables (152).

h. La N-acétyl-cystéine (NAC)

La NAC est un acide aminé non essentiel, précurseur du glutathion, un antioxydant endogène. Elle est utilisée couramment comme fluidifiant bronchique et serait intéressante dans le traitement naturel de l'endométriose plus précisément contre l'endométriome notamment en luttant contre le stress oxydatif (152).

Une étude clinique italienne a été menée sur 145 femmes atteintes d'endométriome ovarien : 73 ont été traitées par de la NAC (600mg trois fois par jour) et 72 autres n'ont pas été traitées. Au bout de trois mois, le diamètre moyen des kystes était légèrement réduit (-1,5m) chez les femmes traitées alors qu'une augmentation significative (+6,6mm) a été observée chez les femmes non traitées. L'étude a conclu que la NAC pourrait représenter réellement un traitement efficace, simple contre l'endométriose et sans effets secondaires (189).

3) Micronutrition et multicompléments

Certains laboratoires ont élaboré des complexes rassemblant plusieurs composants impactant les différents mécanismes physiopathologiques de l'endométriose. Cela a pour avantage un coût intéressant et une diminution du nombre de gélules à avaler. Toutefois, ces complexes gardent une cible générale et non spécifique et toutes les femmes ne seront donc pas réceptives à ceci.

Parmi ces spécialités, **l'Endomemat®** contenant notamment du Pycnogenol®, du gattilier, de l'achillée millefeuille, de l'EGCG de thé vert, du zinc et de la vitamine E (à raison de 4 gélules/j en deux prises) et **l'Endocriway®** contenant notamment de la curcumine, de la vitamine E, du zinc et de la vitamine D3 (à raison de 1 à 2 gélules/j).

E. La prise en charge par l'alimentation

Les données scientifiques actuelles suggèrent que le régime et le mode de vie peuvent influencer la présence d'inflammation dans le corps, l'activité des E2, le cycle menstruel et le métabolisme des PG pouvant donc aggraver l'inflammation et donc la douleur (190). L'alimentation est un axe très important à ne pas négliger car elle permettrait de lutter contre l'inflammation et le stress oxydatif, de moduler le taux d'hormones circulant en jouant notamment sur la détoxification hépatique et de réduire les troubles digestifs (152).

1) Consommation d'une alimentation avec des vertus anti inflammatoire et antioxydante

Rappelons que l'inflammation et l'oxydation sont des éléments importants impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose. Ces paramètres sont modulables par l'alimentation et font donc d'eux un enjeu important à la fois pour diminuer les douleurs mais également agir sur les facteurs impliqués dans les mécanismes de cette maladie.

a. **Les acides gras**

Le type d'acide gras consommé va directement impacter l'inflammation. On distingue les acides gras saturés des polyinsaturés se distinguant du nombre de doubles liaisons sur leur chaîne carbonée.

Les acides gras saturés, dont l'acide palmitique est le plus connu, est un acide gras retrouvé dans l'huile de palme ainsi que dans des produits composés de graisses animales type beurre, fromages et charcuteries. Il serait associé à une augmentation du risque d'endométriose de 52% (191) (192). Une étude conduite en 2013 a permis de mettre en évidence que ces acides gras saturés seraient associés à une augmentation de la protéine C réactive (CRP), un marqueur de l'inflammation (193).

Les acides gras trans, se trouvent dans de nombreux aliments modifiés industriellement (plats préparés, pâtisserie) ainsi que dans la margarine, les aliments frits et les huiles végétales transformées par hydrogénation. La consommation de graisses trans-insaturées augmenterait le risque d'endométriose de 48% (192). Elle favoriserait la survie des cellules endométriales et donc le développement de cette maladie. Ils augmenteraient également les niveaux circulants de plusieurs marqueurs inflammatoires dont l'IL-6, le TNF α et la CRP impliqués dans la pathogénèse de l'endométriose (191).

Les acides gras insaturés font partis d'une catégorie d'acides gras essentiels avec les omégas 3 et 6. Ils sont dits essentiels car notre organisme ne peut les fabriquer et doivent nécessairement être apportés par l'alimentation. Ces derniers sont les médiateurs des eicosanoïdes dont les PG font parties. Les eicosanoïdes constituent un élément important dans la physiopathologie de l'endométriose et moduler leur action est une piste intéressante en nutrition contre l'endométriose. Dans l'organisme, les omégas 3 et 6 ont des effets purement opposés. En effet, les omégas 6 ont un profil pro-inflammatoire alors que les omégas 3 ont un profil anti-inflammatoire. Un équilibre de consommation doit donc être atteint afin de ne pas augmenter le risque d'inflammation.

En pratique, la consommation d'éléments riches en oméga 3 végétaux (huile de colza, noix, graines de lin) et animaux (poissons gras type saumon, maquereau, sardine, hareng, anchois, truite) est à privilégier tant dis que la consommation d'oméga 6 végétaux (huile de tournesol, de pépin de raisin, de maïs, de soja et d'arachide, les margarines et plats préparés) et animaux (viandes rouges, charcuterie, gras laitier) sont à éviter (192). L'apport d'omégas 3 diminuerait les concentrations de PG et le diamètre de l'implant endométrial (191) et aurait un impact positif sur la diminution de l'intensité, la durée des dysménorrhées (194).

b. Le sucre

Le sucre est un vecteur d'inflammation car une forte concentration de glucose dans le sang augmente le micro-ARN-21 dans les macrophages, régulateur central dans la prolifération cellulaire (inhibition de PPAR α) et l'inflammation. De plus, l'hyperglycémie engendre également une augmentation de l'inflammation via le stress oxydatif (192). En pratique, la consommation de sucre doit être donc modérée.

c. Les fruits et légumes

La consommation de fruits et légumes verts a été étudiée et conclut d'un risque diminué de développement de la maladie. En effet, ils sont riches en antioxydants (surtout les légumes et fruits colorés). De plus, les légumes verts contiendraient des agents lipotropes (méthionine, choline, folates et vitamine B6) qui pourraient influencer l'expression des gènes et altérer la méthylation de l'ADN. En effet, une alimentation pauvre en fruits et légumes pourraient entraîner des altérations moléculaires et épigénétiques qui pourraient être impliquées dans la pathogénèse de l'endométriose (195).

2) Modulation de l'alimentation et du taux d'œstrogènes

Rappelons que l'œstradiol est une hormone jouant un rôle dans la stimulation de la prolifération de l'endomètre après les règles et impliqué dans la physiopathologie de l'endométriose. Il est possible par l'alimentation, d'influencer ce climat œstrogénique afin de limiter le développement de la pathologie.

a. Les fibres

Une étude de 2007 chez les femmes naturellement ménopausées a pu montrer un rôle protecteur des fibres sur le taux circulant d'E2. En effet, les femmes consommant le plus de fibres avait des taux circulants abaissés d'environ 20% (196). Ceci s'expliquerait par l'augmentation de la capacité de leur excréation digestive en facilitant leur élimination dans les selles. Les E2 sont donc moins réabsorbés via la cycle entéro-hépatique et par conséquent leur quantité biodisponible est réduite (197). De plus, les fibres auraient la capacité de réduire la vidange gastrique, réduisant ainsi le pic d'insuline. L'insuline pourrait directement ou indirectement stimuler la prolifération des cellules endométriales. Peu d'études ont prouvé une association entre une forte consommation de fibres et une diminution de la prolifération endométriale (198).

En pratique, manger cinq fruits et légumes par jour, favoriser les pains à base de farines complètes, bio et au levain et la consommation d'oléagineux (graines, noix) aurait la capacité d'augmenter l'excrétion des œstrogènes et par conséquent d'en réduire la quantité biodisponible.

b. L'alcool

Il augmenterait légèrement le niveau d'E2 biodisponibles circulants et pourrait faire partie des mécanismes sous-jacents au développement des maladies œstrogène-dépendantes. En effet, il augmente l'activité de l'aromatase et peut également interagir sur l'hypophyse en augmentant le taux de LH augmentant ainsi la production d'œstradiol par les ovaires. De plus, la consommation d'alcool à long terme aurait un impact sur la production de cytokines pro-inflammatoires. Une étude de 2013 démontre que la consommation d'alcool peu fréquente, modérée ou élevée était proportionnellement liée au risque d'endométriose (199). Une autre étude a montré que plus d'un verre d'alcool par jour chez les femmes préménopausées augmentaient leur taux de 20% (200). D'autres études sont nécessaires pour compléter ces données. En pratique, l'existence d'une corrélation entre consommation d'alcool, le risque d'endométriose et l'augmentation du taux d'E2 circulants, la consommation d'alcool est à déconseiller.

c. Le soja

Les isoflavones de soja sont des phytoœstrogènes et des composés non stéroïdiens d'origine végétale possédant une activité œstrogénique mais beaucoup plus faible que les E2. Les principales isoflavones contenues dans le soja sont la génistéine et de la daidzéine (201).

L'endométriose étant une pathologie hormono-dépendante, il est judicieux de ne pas augmenter le taux d'E2 afin de limiter le plus possible le développement de la maladie. Des études se sont penchées sur le sujet (190).

Une étude japonaise a été menée sur 138 femmes âgées de 20 à 45 ans. Elles ont été classées en trois groupes, un groupe contrôle (absence d'endométriose), un autre avec une endométriose débutante (stades I et II) et un dernier avec une endométriose avancée (stades III et IV). Les niveaux urinaires de génistéine et de daidzéine ont été mesurés et utilisés comme marqueurs de la consommation d'isoflavones. Les résultats ont montré que des niveaux plus élevés de ces composés sont associés à un risque réduit d'endométriose avancée, mais pas à un risque réduit d'endométriose débutante. L'étude ne conclut donc pas que la consommation de soja pourrait aggraver le développement de l'endométriose (202).

Une autre étude (cas-témoin) iranienne de 2020 a comparé 78 femmes endométriosiques à 78 femmes saines consommant un apport quotidien de phytoœstrogènes et conclut que la consommation de phytoœstrogènes pourrait jouer un rôle dans la prévention du développement de l'endométriose mais devrait être réévaluée dans d'autres travaux (203).

En pratique, une consommation modérée de soja peut à priori de pas nuire et n'est probablement pas à éviter puisqu'elle est associée à une baisse du risque d'endométriose dans plusieurs études.

3) Modulation par l'alimentation de la détoxification hépatique

Afin de lutter contre le climat hyperœstrogénique retrouvé dans l'endométriose, le foie joue un rôle capital dans la détoxification hormonale et est nécessaire à l'élimination de cet excès d'E2. Il existe trois phases de détoxification hépatique, la phase I de biotransformation, la II de conjugaison et la III d'élimination (Figure 40).

Durant la phase I, l'E2 peut aboutir à deux formes, la 2-hydroxy-estrone, un bon E2, et la 4-hydro-estrone, un mauvais E2. A ce stade, les crucifères (choux verts, cresson, roquette, navets) permettent de favoriser la voie de la 2-hydroxy-estrone. Durant la phase II, la 2-hydroxy-estrone pourra être transformée en 2-méthoxy-estrone via la méthylation par la peroxydase, c'est la forme protectrice. La 4-hydro-estrone pourra également être transformée par méthylation et deviendra un élément à effet neutre. A ce stade, le radis noir et l'artichaut peuvent aider. D'autres aliments permettent de soutenir la phase II de manière générale, le curcuma, le romarin, le citron (zest), l'ail, l'oignon ou encore le thé vert (Figure 40) (197).

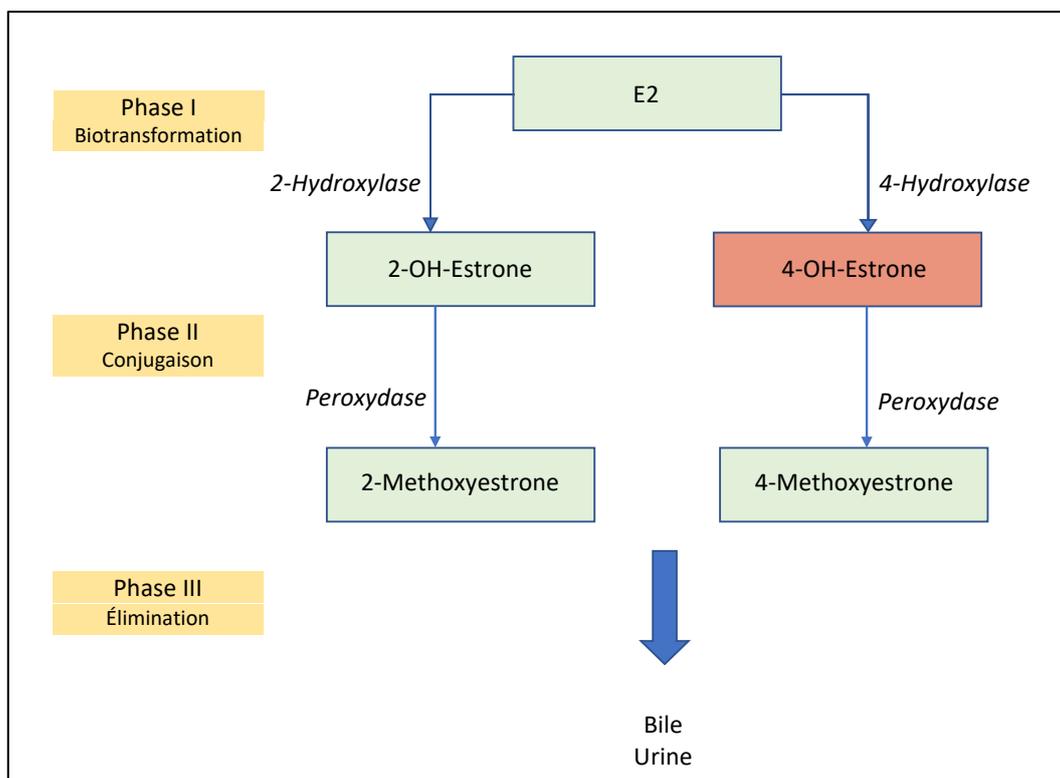


Figure 40 : Métabolisme hépatique des œstrogènes (204)

F. La prise en charge par d'autres moyens non pharmacologiques

1) Les médecines complémentaires antidouleur

a. L'ostéopathie

L'ostéopathie agit manuellement et sa pratique va plus loin, puisqu'elle considère la patiente dans sa globalité. Elle ne traite pas que la zone immergée de la douleur mais cherche à agir sur l'ensemble en remontant les causes. Le principe fondateur est de redonner aux tissus de l'organisme leur mobilité naturelle afin d'assurer leur bon fonctionnement et permettre au corps entier de se rééquilibrer car un tissu qui ne bouge pas est un tissu qui devient douloureux.

Concernant les lésions endométriosiques, elles limitent le mouvement du tissu touché et, progressivement, par perte d'entraînement, le mouvement des tissus voisins comme la vessie, le tube digestif ainsi que le cadre ostéoarticulaire du bassin. L'absence de mouvement fait que toutes ces régions deviennent alors douloureuses et affectent la fonction organique en entraînant divers troubles (digestifs, urinaires, baisse de la fécondité).

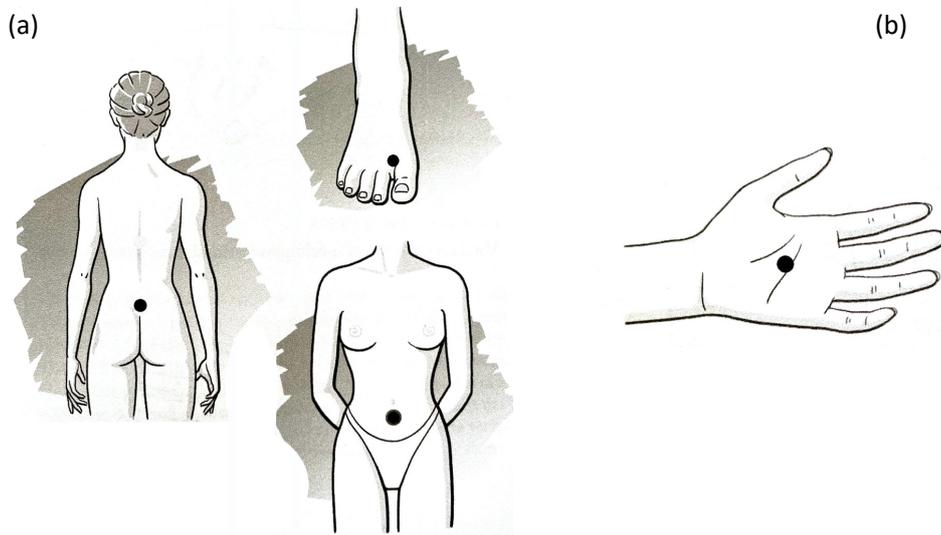
L'objectif de l'ostéopathie est de restaurer le mouvement et la mobilité des différents tissus amenant progressivement le corps à une autorégulation et diminuant ainsi les symptômes locaux et les plaintes douloureuses. C'est un traitement qui peut accompagner la patiente efficacement dans la maladie que le pharmacien peut suggérer aux femmes avec de l'endométriose (205).

b. Les thérapies énergétiques

La médecine traditionnelle chinoise comme l'acupuncture, sont de plus en plus préconisées pour soulager les douleurs chroniques et relancer l'énergie vitale. Dans la médecine chinoise, un symptôme est le reflet d'un déséquilibre d'énergies et elle a pour objectif de les rééquilibrer.

L'acupuncture est pratiquée par un acupuncteur qui applique des aiguilles en des points précis le long des méridiens, lignes imaginaires à travers lesquelles circule l'énergie vitale qui relie les différents organes entre eux. Concernant l'endométriose, la médecine chinoise y voit la défaillance du système immunitaire péritonéal. Ainsi, l'implantation des cellules de l'endomètre pourra évoquer une puissance qui a débordé les systèmes de défense, perdu sa capacité à se réguler et qui entraîne une désorganisation des circulations vitales (205). L'acupuncture permet de soulager les douleurs de règles, les troubles du cycle, les migraines, les sciatiques, les maux de dos, les troubles du transit et les douleurs digestives. Elle consiste en une approche globale et agit en profondeur de façon naturelle et sans effet secondaire ni risque (206).

L'acupression est définie par une énergie vitale pouvant s'autoréguler en stimulant de façon précise certains points du bout des doigts. Cette technique, appelée aussi « Do in » permet de soulager un bon nombre de troubles courants dont les dysménorrhées (Figure 41,a). Elle constitue aussi une réponse express au stress qui majore le ressenti douloureux (Figure 41,b) (206).



La réflexologie est une technique reposant sur l'idée de la présence de « zones réflexe » sur la plante des pieds et la paume des mains en relation avec chaque partie ou organe du corps. La stimulation de ces points agit de façon réflexe sur l'équilibre énergétique du corps. Dans l'endométriose, des zones précises sont à stimuler par massage afin de soulager les symptômes associés tels que les dysménorrhées, maux de dos, sciatique et stress (Figure 42)(206).

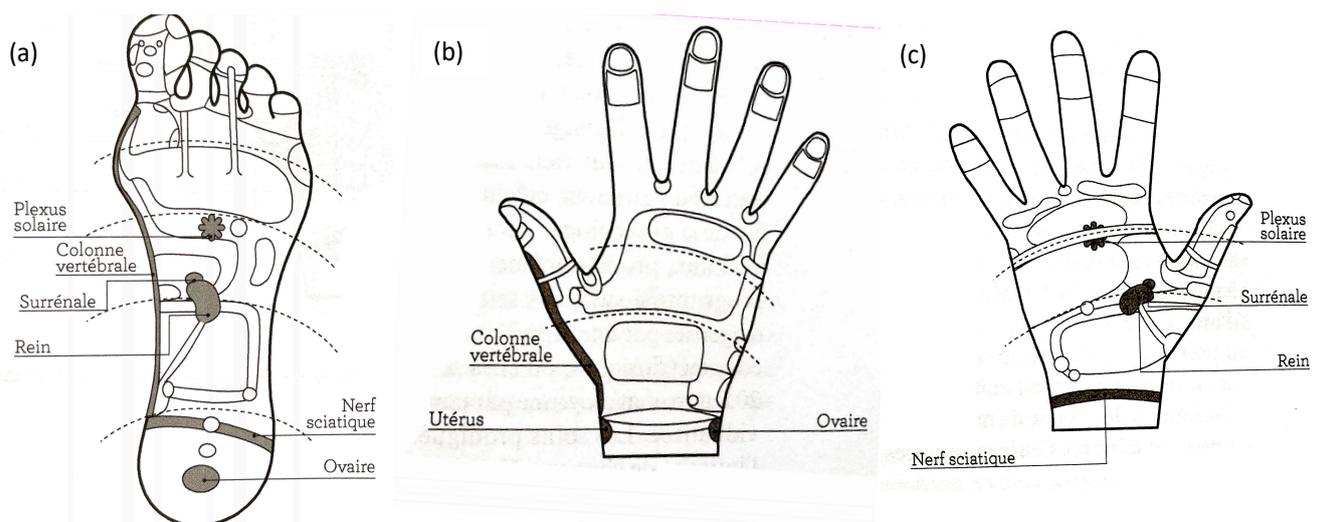


Figure 41: Zones à stimuler en cas de dysménorrhées, maux de dos, sciatique, stress (206)

c. Les cures thermales

La cure thermale constitue un traitement naturel contre l'endométriose reconnue par l'Académie de Médecine et peut être ainsi prescrite par un médecin. Dans le cadre d'une cure thermale à orientation gynécologique, l'eau thermale est un moyen alternatif grâce à ses vertus antalgiques plus particulièrement grâce au soufre (S) permettant d'accélérer la cicatrisation des lésions provoquées par l'endométriose.

Des soins spécifiques sont réservés pour l'endométriose. Parmi eux, un bain d'eau thermale diluée à une température de 34° d'une quinzaine de minute est conseillé. Une irrigation vaginale grâce à une canule sous faible pression pendant 15 minutes peut être proposé également pour permettre d'apporter l'eau et ses minéraux directement au contact du vagin apportant un effet décongestionnant, antalgique et anti-inflammatoire. Une pulvérisation vulvaire d'eau thermale tiède permettant de nettoyer le col et la muqueuse vaginale apportent un effet décongestionnant, anti-inflammatoire, antalgique et cicatrisant. Enfin, une douche à jet sur les régions du corps peut être réalisée. Elle peut être fraîche pour obtenir une sensation tonifiante ou tiède pour une sensation de détente et bien-être. Elle masse les tissus, décontracte les muscles et soulage les tensions musculosquelettiques (206).

d. Les autres techniques de soulagement proposées

Les bains de siège chauds-froids pratiqués en alternance stimulent la circulation pelvienne et aident à obtenir une bonne circulation sanguine et lymphatique ce qui diminue l'inflammation. En pratique, remplir deux bassines d'eau, une froide et une chaude et s'asseoir successivement pendant 3 minutes dans la bassine chaude et 1 minute dans la bassine froide, répéter l'opération trois fois. Ils peuvent être faits 2 fois par jour pendant quelques jours en dehors de la période de règle (206).

L'utilisation de chaleur va permettre d'aider à dilater les vaisseaux dans le bas ventre, décontracter les muscles et ainsi atténuer les douleurs et les impressions de crampes. Cette méthode a montré des résultats très satisfaisants. En effet, une étude a mis en évidence que la chaleur pouvait être aussi efficace que l'utilisation d'ibuprofène et apportait même un soulagement plus rapide (207). Son application existe sous de nombreuses formes, patches, bouillottes ou encore coussins chauffants. Elle est à appliquer localement sur le bas du ventre.

L'électrostimulation ou neurostimulation est une technique qui diffuse un courant à visée antalgique. Appelé TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), cet appareil est remboursé s'il est prescrit par un médecin spécialiste de la douleur (Figure 43). Son efficacité repose sur deux principes, un premier effet de contre-stimulation et un second effet de sécrétion d'endomorphine. Le premier, au même titre que la bouillotte est liée à la stimulation de voies nerveuses inhibant naturellement l'information douloureuse. Le second effet est appelé « courant endomorphinique », il provoque la sécrétion d'endomorphine et est dépendant de la fréquence et l'intensité du courant électrique utilisé (205). En pratique, les électrodes sont positionnées sur le bas-ventre et envoient de très légères stimulations électriques sur la peau. Ces micro-stimulations inhibent les fibres qui conduisent la douleur au cerveau et activent celles qui véhiculent d'autres sensations ce qui brouille le message douloureux (206). C'est un appareil louable à la pharmacie. La fréquence, le programme et la durée des séances seront définis par le spécialiste et adaptés à chaque patiente.



Figure 42: TENS disponibles à la location ou l'achat en pharmacie (208)

2) L'activité physique

a. **L'exercice physique**

L'activité sportive a un rôle à jouer dans le soulagement des douleurs. Une étude suggère que l'exercice, pratiqué pendant environ 40 à 60 minutes, au moins trois fois par semaine pourrait entraîner une réduction cliniquement significative de l'intensité des douleurs menstruelles (209)

b. **Le yoga**

D'origine indienne, sa philosophie se rapproche de celle de la médecine chinoise. Cette discipline vise la détente du corps et de l'esprit. Elle est centrée sur la respiration et basée sur des exercices corporels aménagés autour de la pleine conscience. Ses conséquences positives sur les fonctions de notre corps sont nombreuses tant au niveau cardiaque (diminution de pression artérielle, baisse de la fréquence cardiaque), que pulmonaire (amélioration de la capacité respiratoire), qu'articulaire et musculaire (augmentation de la souplesse, de l'endurance physique), mais aussi sur l'immunité et le sommeil. De plus, le yoga agit sur le psychisme en réduisant l'anxiété, la dépression et le stress.

Concernant les douleurs, une étude brésilienne a constaté une diminution des douleurs pelviennes chroniques et une augmentation de la qualité de vie chez les femmes atteintes. Cette amélioration survient après une pratique de deux mois à raison de deux ou trois séances de yoga par semaine (210). L'effet positif est lié à une réduction du stress, de la fatigue et des douleurs induits par le rétablissement de la sécrétion de cortisol (205).

c. **La respiration**

La respiration constitue un outil très précieux pour combattre le stress. De toutes nos fonctions involontaires, la respiration est la seule que nous puissions influencer de façon consciente. En effet, il est possible d'allonger de façon volontaire les temps d'inspiration et d'expiration, de favoriser la respiration abdominale ou la respiration complète. La respiration abdominale est celle adoptée spontanément lors du sommeil profond. Elle permet de détendre le plexus solaire, « cerveau émotionnel » et réalise un massage abdominal profond en stimulant en douceur l'ensemble des viscères (intestin, foie, rate, pancréas). La respiration complète est une forme ample et profonde dite de « 3 étages » à savoir le ventre, les côtes et les épaules.

Il s'agit d'un réel apprentissage demandant quelques efforts au début mais devenant de plus en plus aisé à force de pratique. Une respiration profonde et complète favorise également les échanges gazeux à l'intérieur des poumons. Le sang est alors mieux oxygéné et le gaz carbonique mieux éliminé (211).

3) La régulation des émotions

a. **La méditation de pleine conscience**

Pratique s'inspirant de techniques issues du bouddhisme et du yoga, elle est aujourd'hui reconnue à l'hôpital comme outil palliatif de la douleur. Comme l'hypnose ou la relaxation, elle fait partie des thérapies comportementales et cognitives consistant à analyser la douleur comme une production du cerveau et à l'envisager comme une émotion parmi d'autres. Grâce à cette technique, il est possible de s'en détacher et ainsi de l'atténuer (212).

b. **La sophrologie**

Créée en 1960 par un neuropsychiatre dans le but de développer « une science de la conscience » la sophrologie est une approche psychocorporelle permettant de mieux se connaître et de mieux comprendre son schéma corporel pour le rendre plus harmonieux. Elle repose sur les capacités de dialogue et d'interaction entre l'esprit et le corps. La sophrologie se pratique en consultation individuelle ou en groupe et les exercices proposés y sont très accessibles. Elle est de plus en plus proposée dans les centres de la gestion de la douleur mais aussi en entreprise car elle permet de réguler les émotions et la réponse au stress. Concernant l'endométriose, la sophrologie va permettre de canaliser les douleurs pelviennes et abdominales en défocalisant l'attention, ainsi que de canaliser le stress étroitement lié à la douleur physique (212).

c. **La psychothérapie**

L'endométriose finit souvent par impacter la sphère psychologique du fait de sa chronicité, de la fatigue, des douleurs et des répercussions sur la sexualité. De plus, cette souffrance peut être majorée par l'incompréhension de l'entourage personnel et professionnel, surtout si la maladie n'a pas encore été diagnostiquée.

Afin de limiter tous ces symptômes psychiques et moins souffrir, une prise en charge globale est indispensable. Le soutien psychologique est une arme supplémentaire, mettre en mots la souffrance peut avoir un réel effet libérateur (212).

Conclusion

L'endométriose est une maladie à caractère évolutif qui ne se guérit pas. C'est une maladie invalidante et handicapante qui induit de lourdes conséquences sur les patientes en termes de qualité de vie et parfois même pour des projets parentaux.

Cette maladie est complexe, hétérogène et différente dans son expression d'une patiente à l'autre ce qui justifie une approche holistique. En effet, chaque endométriose est unique et le choix du traitement sera individualisé et adapté au cas de chaque femme. Il dépendra de la sévérité des douleurs, de l'âge, du désir de grossesse ainsi que la localisation et l'étendue des lésions. Les traitements actuels proposés sont envisagés au long cours, ils permettent de soulager la douleur et procurent parfois de très longues périodes de rémission pour certaines. Pour d'autres, cela ne fonctionne pas toujours. De plus, les effets indésirables des traitements peuvent être nombreux, bouffées de chaleur, perte de densité osseuse et changements d'humeur. Ainsi, d'autres thérapies tendent à se développer afin d'agir de manière plus ciblée ou sur d'autres aspects physiopathologiques de la maladie tels que l'inflammation, l'épigénétique, l'implantation et la vascularisation des implants ectopiques. D'autres visent même à remplacer les cellules endométriosiques par des cellules saines au moyen d'une greffe. Ces nouvelles thérapies visent à limiter le développement et d'ainsi épargner la fertilité, le recours à la chirurgie et limiter les effets secondaires que provoquent les traitements hormonaux. Pour l'heure, plusieurs pistes sont encore en cours de recherche et d'autres essais doivent être faits sur des femmes endométriosiques afin de prouver leur réelle efficacité.

Trop souvent, la globalité de la maladie est négligée et le traitement est basé uniquement sur les symptômes. On ne peut en effet réduire l'endométriose à une prise en charge uniquement chirurgicale ou hormonale. Certes, l'hormonothérapie reste la principale mais parfois cela ne suffit pas toujours pour une gestion optimale de la douleur. En effet, une bonne hygiène de vie participe grandement à l'amélioration des symptômes douloureux. L'encadrement des patientes par une équipe pluridisciplinaire, dont le pharmacien fait partie, participe à l'initiation et la formation des patientes à une bonne hygiène de vie essentielle à l'amélioration significative de leur qualité de vie globale. Certaines pourront même parfois se passer de médicaments sous réserve d'une surveillance médicale. Toutefois, dans la plupart des cas, ces approches resteront par définition complémentaires.

Depuis 2021, les travaux de stratégie nationale contre l'endométriose ont été initiés. L'objectif est d'améliorer sa détection, sa prise en charge et son parcours de soin en renforçant la communication pour faire reconnaître la maladie. Avec plus de 22 000 pharmacies en France, le pharmacien d'officine est le premier point de contact avec les patientes. Il est donc important qu'il soit formé, sensibilisé et alerté dès la présentation de premiers signes au comptoir. Grâce à cela, ils pourront agir, informer et orienter les femmes vers des spécialistes ou des associations comme EndoFrance et permettre de raccourcir le délai diagnostique pour préserver leur qualité de vie.

Bibliographie

1. Erix P, Widmaier, Hershel Raff, Kevin T, Strang. Physiologie de la reproduction féminine. VANDER : Physiologie humaine. 6ème. 2013.
2. Généralités sur l'appareil génital féminin - <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>
3. Histologie ovaire - <http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an23-ovaires.pdf>
4. Trompes (tubes de Fallope) - <http://dietons.com/trompes-tubes-de-fallope.html>
5. Histologie des trompes - <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&vue=5&itm=208&g=1&d=2>
6. Appareil génital féminin, les trompes utérines - http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie_8/site/html/2.html
7. Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM. Appareil reproducteur. Embryologie et histologie humaine. 2016. (Elsevier Masson).
8. Kamina P. Organes génitaux internes féminins. Précis d'anatomie clinique, Tome IV. 2005. (Maloine ; vol. IV).
9. Histologie de l'endomètre - <https://doc-pedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=5&itm=207&g=1&d=2>
10. Marieb E, HOEHN K. Le système génital. Anatomie et physiologie humaines. 11E éd. (Pearson).
11. Dubé S, Martin L. Le système génital féminin. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2e édition. 2016.
12. Hennebicq DS. Ovogenèse, folliculogenèse fécondation, 2012. www.medatice-grenoble.fr
13. Pocock Gillian, Richards C. Physiologie des appareils reproducteurs masculin et féminin. Physiologie humaine, les fondements de la médecine. MASSON. 2002.
14. Patrat PC. Folliculogénèse, 2017.
15. Folliculogénèse. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Folliculog%C3%A9n%C3%A8se&oldid=183900549>
16. Modélisation de la folliculogenèse ovarienne - http://yvinec.perso.math.cnrs.fr/Talk/R_Y_atmosph%C3%A8re_folliculo.pdf
17. Merviel P, Bouée S, Rincé C, Jacq C, Martelot MTL, Chabaud JJ, et al. 2011 : Cycle menstruel. [Wwwem-Premiumcomdatatraitement/00-942534](http://www.em-premium-com.com/medatraitement/00-942534) - <https://www-em-premium-com.ezpum.bi.umontpellier.fr/article/1329845/resultatrecherche/3>
18. Rôle et anatomie fonctionnels de l'endomètre - <http://www.embryology.ch/francais/gnivation/role02.html>
19. Petit E, Lhuillery D, Sauvanet E. Qu'est-ce que l'endométriose ? Tout sur l'endométriose. 2019^e éd.
20. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. 2019 : Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci* - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695957/>
21. 2017: HAS, Prise en charge de l'endométriose - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-01/prise_en_charge_de_lendometriose_-_demarche_diagnostique_et_traitement_medical_-_fiche_de_synthese.pdf
22. Petit E. 2016: Histoire de l'endométriose de l'Antiquité à nos jours. 2016. 2016;5.
23. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. 2018: Définition, description, formes anatomo-cliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. mars 2018;46(3):156-67.
24. Author N. 2019: Endométriose chez les adolescentes. *J Obstet Gynaecol Can*. 1 juin 2019;41:S160-3.
25. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. 2018: Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. mars 2017;6(1):34-41.
26. Lhuillery D, Petit E, Sauvanet E. Quels chiffres et quelles causes ? Tout sur l'endométriose. 2019^e éd. 2019. p. 269.
27. Mehedintu C, Plotogea M, Ionescu S, Bazot M. 2014: Endometriosis still a challenge. 2014.
28. Velemir L, Krief M, Matsuzaki S, Rabischong B, Jardon K, Botchorishvili R, et al. 2008 : Physiopathologie de l'endométriose. *EMC - Gynécologie*. janv 2008;3(3):1-16.
29. Donnez J, Van Langendonck A. 2004: Typical and subtle atypical presentations of endometriosis: *Curr Opin Obstet Gynecol*. oct 2004;16(5):431-7.
30. Bastos BB, Fonseca EKUN, Yamauchi FI, Baroni RH. 2017: Chocolate cyst with ground glass appearance in endometriomas. *Abdom Radiol*. déc 2017;42(12):2957-8.
31. Acien P, Velasco I. 2013: Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:1-12.

32. Endométriome ovarien. Dr Marc ARENS. - <https://drarens.be/kystectomie-ovarienne/>
33. Nassar J, Darai E, Thomassin I, Cortez A, Marsault C, Bazot M. 2005: Diagnostic non invasif de l'endométriase pelvienne. *Feuill Radiol.* avr 2005;45(2):126-32.
34. 2007 : Formes anatomocliniques de l'endométriase. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2007;36(2):105.
35. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, et al. 2013 : Mise au point sur l'adénomyose. *J Radiol Diagn Interv.* janv 2013;94(1):3-25.
36. Nisolle M, Pasleau F, Foidart JM. 2007: L'endométriase extragénitale. *Wwwem-Premiumcomdatatevues0368231500360002173*, 10 mars 2008 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/118053/resultatrecherche/5>
37. Poncelet C, Ducarme G. 2007: Prise en charge de l'endométriase : les bonnes pratiques de la cœlioscopie diagnostique. *Wwwem-Premiumcomdatatevues0368231500360002135*, 10 mars 2008 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/118049/resultatrecherche/1>
38. 2006: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
39. Béliard A, Foidart JM, Nisolle M. 2014 : Endométriase : pourquoi se développe-telle ? 2014. 2014;5.
40. Daraï E, Ploteau S, Ballester M, Bendifallah S. 2017 : Endométriase : physiopathologie, facteurs génétiques et diagnostic clinique. *Presse Médicale.* déc 2017;46(12):1156-65.
41. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. 2011: Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol.* sept 2011;7(5):611-26.
42. Dhesi AS, Morelli & SS. 2015: Endometriosis: A Role for Stem Cells. *Womens Health.* janv 2015;11(1):35-49.
43. Dumont A, Collinet P, Merlot B, Abergel A, Rubod C, Robin G. 2017: Physiopathologie de l'endométriase. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-65070*, 8 août 2017 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/1133004/resultatrecherche/3>
44. Béliard A. 2012 : Etiologie, Endométriase : pourquoi se développe-telle ? :5.
45. Ballester M, Dehan P, Béliard A, Brichant G, Nisolle M. 2012: Etiologie : rôle environnement et génétique. *Rev Med Liège.* :7.
46. Guo SW. 2009: The Epigenetics of Endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 1 sept 2009;15:587-607.
47. cheriyedath susha. Modification d'histone. *News-Medical.net.* 2017 - [https://www.news-medical.net/life-sciences/Histone-Modification-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Histone-Modification-(French).aspx)
48. Kokcu A. 2015: A current view of the role of epigenetic changes in the aetiopathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 17 févr 2016;36(2):153-9.
49. Paris K, Aris A. 2010: Lien endométriase et xénobiotiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* déc 2010;38(12):747-53.
50. Fauconnier A, Huchon C, Fritel X, Lafay-Pillet MC, Chapron C, Panel P. 2014: Aspects cliniques de l'endométriase. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-59712*, 7 mai 2014 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/892585/resultatrecherche/1>
51. Roman H, Bourdel N, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ, Sibert L. 2010 :Endométriase et douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog En Urol.* nov 2010;20(12):1010-8.
52. 2005: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
53. Lhuillery D, Sauvanet E. Des symptômes divers mais bien identifiés. *Tout sur l'endométriase.* 2019.
54. Collinet P, Decanter C, Lefebvre C, Leroy JL, Vinatier D. 2006: Endométriase et infertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2006;34(5):379-84.
55. Lhuillery D, Petit E, Sauvanet E. Et le désir de grossesse dans tout ça ? *Tout sur l'endométriase.* 2019^e éd.
56. Lhuillery D, Petit E, Sauvanet E. Les approches psychocorporelles : Comment prendre soin de mon cerveau ? *Tout sur l'endométriase.* 2019^e éd.
57. Dupas C, Christin-Maitre S. 2008 : Quelles nouveautés sur l'endométriase ? *Ann Endocrinol.* sept 2008;69:S53-6.
58. Le moniteur des pharmacies. *L'endométriase.* 2020. 2020^e éd. 15 févr 2020;
59. Panel P, Renouvel F. 2007: PEC endoM: Diagnostic évaluation clinique et biologique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 2007;36(2):119-28.
60. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, et al. 2003: L'endométriase pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2003;31(3):197-206.
61. Gana A. 2018: Évaluation de la qualité de vie chez les femmes traitées pour endométriase profonde: stratégie médicale versus stratégie chirurgicale. :54.
62. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, et al. 2003: L'endométriase

- pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale ». Wwwem-Premiumcomdatatraitement12979589v0031i0303000456- <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/15163/resultatrecherche/1>
63. Lhuillery, Delphine, Petit E, Sauvanet E. Un diagnostic qui repose sur l'imagerie médicale. Tout sur l'endométriologie. 2019^e éd.
 64. Thomassin-Naggara I, Fedida B, Ballester MK, Bazot M, Daraï E. 2017: Imagerie de l'endométriologie pelvienne. Wwwem-Premiumcomdatatraitement00-65071, 24 août 2016 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/1075314/resultatrecherche/8>
 65. Bazot M, Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Poncelet E, Rousset P, Daraï E. 2019: Imagerie de l'endométriologie. Rappels généraux et techniques d'imagerie. Wwwem-Premiumcomdatatraitement534-60537, 24 déc 2019 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/1340506/resultatrecherche/8>
 66. Maubon A, Bazot M. 2007: Imagerie de l'endométriologie. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2007;36(2):129-34.
 67. Balleyguier C, Chapron C, Eiss D, Hélénon O. 2004: Imagerie de l'endométriologie. Wwwem-Premiumcomdatatraitement534-16664, 2004 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/23660/resultatrecherche/1>
 68. Gourbail L. 2017: Haute Autorité de santé. 2017;39.
 69. Recommandations HAS et CNGOF : Prise en charge de l'Endométriologie. REVUE GENESIS. - <https://www.revuegenesis.fr/recommandations-has-et-cngof-prise-en-charge-de-lendomestriologie/>
 70. Lhuillery, Delphine, Petit E, Sauvanet E. Quels traitement aujourd'hui ? Tout sur l'endométriologie. 2019^e éd.
 71. 2016: Traitement-medical-de-l-endometriologie.pdf - <https://www.fiv.fr/media/traitement-medical-de-l-endometriologie.pdf>
 72. Azoulay C, Daraï E. 2005 : Traitement médicamenteux de l'endométriologie (adénomyose exclue). EMC - Gynécologie-Obstétrique. nov 2005;2(4):312-28.
 73. Amand G, Plu-Bureau G. 2020: Contraception et traitements hormonaux en gynécologie. Presse Médicale Form. mars 2020;1(1):42-51.
 74. Giroux J, Coubret A, Nouaille Y. 2013: Le point sur les pilules estroprogestatives et le risque de thrombose veineuse. Actual Pharm. juin 2013;52(527):42-5.
 75. 2012: Le diénoGEST (Visianne) - https://www.professionsante.ca/files/2013/10/QP_20131022_avezVousEntenduParlerDe.pdf
 76. 2014 : Sommaire des motifs de décision Visianne - https://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2012_visanne_132174-fra.pdf
 77. Legendre G, Delbos L, Hudon E, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, Sauvan M, et al. 2018: Place des nouveaux traitements médicaux dans l'endométriologie douloureuse, RPC Endométriologie CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. mars 2018;46(3):256-63.
 78. Luteran (acétate de chlormadinone) et Lutényl (acétate de nomégestrol) et leurs génériques : des cas de méningiome rapportés - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Luteran-acetate-de-chlormadinone-et-Lutenyl-acetate-de-nomegestrol-et-leurs-generiques-des-cas-de-meningiome-rapportes-Point-d-information>
 79. Hedon B, Laffargue F, Benos P, Dechaud H, Rousseau O, Lefebvre P, et al. Agonistes de la GnRH en gynécologie. Wwwem-Premiumcomdatatraitement00-09782 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/1855/resultatrecherche/1>
 80. 2005: Les dysménorrhées et leur traitement médical. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
 81. Graesslin O, Dedecker F, Gabriel R, Quereux F, Quereux C. 2004: Dysménorrhées. EMC - Gynécologie-Obstétrique. mai 2004;1(2):55-67.
 82. Lhuillery, Delphine, Petit E, Sauvanet E. Quels médicaments prendre, quels médicaments éviter ? Tout sur l'endométriologie. 2019^e éd. p. p149.
 83. TU FF, HELLMAN K, BACKONJA M. 2011: Gynecological Management of Neuropathic Pain. Am J Obstet Gynecol. nov 2011;205(5):435-43.
 84. Fournier-Charrière E, Tourniaire B, Association pour le traitement de la douleur de l'enfant (Paris). Douleur de l'enfant: l'essentiel. 2015.
 85. Wattier JM. 2018: Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires, RPC Endométriologie CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. mars 2018;46(3):248-55.
 86. Querleu D. Chirurgie de l'endométriologie pelvienne (chirurgie tubaire exclue). Wwwem-Premiumcomdatatraitement0341-28003 - <https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/23008/resultatrecherche/2>
 87. Two Types of Surgeries. Endographics - <https://www.endographics.org/infographics/surgeries>

88. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. 2018: Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* août 2018;51:102-10.
89. Golfier F, Sabra M. 2007: Prise en charge chirurgicale de l'endométriose. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 avr 2007;36(2):162-72.
90. Vercellini P, Viganò P, Barbara G, Buggio L, Somigliana E, 'Luigi Mangiagalli' Endometriosis Study Group, et al. 2018: Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH Antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain. *Hum Reprod.* 1 févr 2019;34(2):193-9.
91. Barra F, Scala C, Mais V, Guerriero S, Ferrero S. 2018: Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 4 mai 2018;27(5):445-58.
92. Geoffron S, Legendre G, Daraï E, Chabbert-Buffet N. 2017: Traitement médical de l'endométriose : prise en charge de la douleur et de l'évolution des lésions par traitement hormonal et perspectives thérapeutiques. *Presse Médicale.* déc 2017;46(12):1199-211.
93. Shebley M, Polepally AR, Nader A, Ng JW, Winzenborg I, Klein CE, et al. 2019: Clinical Pharmacology of Elagolix: An Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist for Endometriosis. *Clin Pharmacokinet.* mars 2020;59(3):297-309.
94. Goenka L, George M, Sen M. 2017: A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review. *Biomed Pharmacother.* juin 2017;90:575-85.
95. AbbVie. 2021: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elagolix in Combination With Estradiol/Norethindrone Acetate in Subjects With Moderate to Severe Endometriosis-Associated Pain. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213457); 2021 mars. Report No.: NCT03213457 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213457>
96. Racine AC, Legrand E, Lefebvre-Lacoeuille C, Hoppe E, Catala L, Sentilhes L, et al. 2010: Traitement de l'endométriose par les inhibiteurs de l'aromatase : efficacité thérapeutique et conséquences osseuses. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2010;38(5):318-23.
97. 2018: Role of aromatase inhibitor. *J Asian Sci Res.* 2018;13.
98. Azoulay C, Bardy C, Lasserre M. 2017: Traitements médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). 2020;15.
99. Słopień R, Męczekalski B. 2016: Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Menopausal Rev.* 2016;1:43-7.
100. SERM - modulateurs récepteurs oestrogènes - <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/serm-modulateurs-recepteurs-oestrogenes>
101. Naqvi H, Sakr S, Presti T, Krikun G, Komm B, Taylor HS. 2014: Treatment with Bazedoxifene and Conjugated Estrogens Results in Regression of Endometriosis in a Murine Model. *Biol Reprod.* 1 juin 2014;90(121, 1-7) - <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.114165>
102. Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. 2007: Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril.* oct 2007;88(4 Suppl):1129-34.
103. Rocha ALL, Reis FM, Petraglia F. 2012: New trends for the medical treatment of endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs.* juill 2012;21(7):905-19.
104. Carbonell JL, Riverón AM, Leonard Y, González J, Heredia B, Sánchez C. 2016: Mifepristone 2.5, 5, 10mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Health Med.* janv 2016;2(1):17-25.
105. Bulun S. 2016: Phase IV Pilot Study of Ulipristal Acetate for Treatment of Endometriosis-related Pelvic Pain. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213081); 2016 sept. Report No.: NCT02213081 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213081>
106. Bressler LH, Bernardi LA, Snyder MA, Wei JJ, Bulun S. 2017: Treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain with Ulipristal Acetate and associated endometrial changes. *HSOA J Reprod Med Gynaecol Obstet.* déc 2017;2.
107. Lu D, Song H, Shi G. 2013: Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 - <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008088.pub3/full/fr>
108. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. 2008: Anti-TNF- α treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 1 sept 2008;23(9):2017-23.
109. Kondo W, dal Lago EA, Noronha L de, Olandoski M, Kotze PG, Amaral VF do. 2011: Effect of anti-TNF- α on peritoneal endometrial implants of rats. *Rev Colégio Bras Cir.* août 2011;38(4):266-73.
110. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. 2003: Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril.* mars 2004;81:775-9.
111. Zulfikaroglu E, Kılıç S, İslimye M, Aydın M, Zergeroglu S, Batioglu S. 2010: Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy on endometriosis in an experimental rat model. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2011;283(4):799-804.
112. Akkaya P, Onalan G, Haberal N, Bayraktar N, Mulayim B, Zeyneloglu HB. 2009: Doxycycline causes

- regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod.* 1 août 2009;24(8):1900-8.
113. Samartzis EP, Fink D, Stucki M, Imesch P. 2019: Doxycycline reduces MMP-2 activity and inhibits invasion of 12Z epithelial endometriotic cells as well as MMP-2 and -9 activity in primary endometriotic stromal cells in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 13 avr 2019;17(1):38.
 114. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. 2011: Effect of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition on Endometrial Implant Development in a Murine Model of Endometriosis. *Reprod Sci.* juill 2011;18(7):614-22.
 115. Soysal D, Kızıldağ S, Saatlı B, Posacı C, Soysal S, Koyuncuoğlu M, et al. 2014: A Novel Angiogenesis Inhibitor Bevacizumab Induces Apoptosis in the Rat Endometriosis Model. *Balk J Med Genet.* 1 déc 2014;17(2):73-80.
 116. Jiang HQ, Li YL, Zou J. 2007: Effect of recombinant human endostatin on endometriosis in mice. *Chin Med J (Engl).* 20 juill 2007;120(14):1241-6.
 117. Ma Y, He YL. 2014: Study of an antiangiogenesis gene therapy with endostatin on endometriosis in the nude mouse model. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(3):328-34.
 118. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD. 2006: Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol.* sept 2006;149(2):137-44.
 119. Ren X, Wang Y, Xu G, Dai L. 2016: Effect of rapamycin on endometriosis in mice. *Exp Ther Med.* juill 2016;12(1):101-6.
 120. Barra F, Ferrero S. 2018: mTor Inhibitors for the Treatment of Endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* mars 2018;78(3):283-4.
 121. Netgen. Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 et facteurs de risque cardiovasculaires. *Revue Médicale Suisse* - <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-8/30214>
 122. Machado DE, Berardo PT, Landgraf RG, Fernandes PD, Palmero C, Alves LM, et al. 2010: A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis with an antiangiogenic effect in a rat model. *Fertil Steril.* mai 2010;93(8):2674-9.
 123. Nenicu A, Gu Y, Körbel C, Menger MD, Laschke MW. 2017: Combination therapy with telmisartan and parecoxib induces regression of endometriotic lesions: Combination therapy for endometriosis. *Br J Pharmacol.* août 2017;174(16):2623-35.
 124. Silveira CGT, Marschner G, Canny GO, Klocke S, Hunold P, Köster F, et al. 2016: Disrupting Y-Box-Binding Protein 1 Function Using OSU-03012 Prevents Endometriosis Progression in In Vitro and In Vivo Models. *Reprod Sci.* janv 2017;24(1):67-76.
 125. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, et al. 2004: The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2004;116(1):100-2.
 126. Azoulay et al. - 2020 - Traitements médicamenteux de l'endométriose - https://www-em-premium-com.ezpum.biu-montpellier.fr/showarticlefile/1121179/00-67531_plus.pdf
 127. Mottet D, Castronovo V. Les histones désacétylases: Nouvelles cibles pour les thérapies anti-cancéreuses. *médecine/sciences.* août 2008;24(8-9):742-6.
 128. Kawano Y, Nasu K, Li H, Tsuno A, Abe W, Takai N, et al. 2011: Application of the histone deacetylase inhibitors for the treatment of endometriosis: histone modifications as pathogenesis and novel therapeutic target. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2011;26(9):2486-98.
 129. Seo SK, Lee JH, Chon SJ, Yun BH, Cho S, Choi YS, et al. 2017: Trichostatin A Induces NAG-1 Expression and Apoptosis in Human Endometriotic Stromal Cells. *Reprod Sci.* sept 2018;25(9):1349-56.
 130. Wu Y, Guo SW. 2008: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor agonists synergistically suppress proliferation of immortalized endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 1 mai 2009;91(5):2142-7.
 131. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. 2010: Constitutive and Tumor Necrosis Factor-Alpha-Stimulated Activation of Nuclear Factor-KappaB in Immortalized Endometriotic Cells and Their Suppression by Trichostatin A. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(1):23-33.
 132. Li X, Liu X, Guo SW. 2012: Histone deacetylase inhibitors as therapeutics for endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol.* sept 2012;7(5):451-66.
 133. Moynihan AT, Hehir MP, Sharkey AM, Robson SC, Europe-Finner GN, Morrison JJ. 2008: Histone deacetylase inhibitors and a functional potent inhibitory effect on human uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol.* 1 août 2008;199(2):167.e1-167.e7.
 134. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, Seval Y, Cakmak H, Arici A, et al. 2006: Statins Inhibit Growth of Human Endometrial Stromal Cells Independently of Cholesterol Availability. *Biol Reprod.* 1 juill 2006;75(1):107-11.
 135. Vitagliano A, Noventa M, Quaranta M, Gizzo S. 2015: Statins as Targeted "Magical Pills" for the Conservative Treatment of Endometriosis: May Potential Adverse Effects on Female Fertility Represent the

- “Dark Side of the Same Coin”? A Systematic Review of Literature. *Reprod Sci.* avr 2016;23(4):415-28.
136. Sokalska A, Hawkins AB, Yamaguchi T, Duleba AJ. 2018: Lipophilic statins inhibit growth and reduce invasiveness of human endometrial stromal cells. *J Assist Reprod Genet.* mars 2019;36(3):535-41.
137. Oktem M, Esinler I, Eroglu D, Haberal N, Bayraktar N, Zeyneloglu HB. 2007: High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod.* 1 mai 2007;22(5):1474-80.
138. 2014: Essais cliniques sur L'endométriose: Pravastatine - Registre des essais cliniques - ICH GCP - <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02079974>
139. Foda A, Aal I. 2012: Metformin as a new therapy for endometriosis, its effects on both clinical picture and cytokines profile. *Middle East Fertil Soc J.* 1 déc 2012;17:262-7.
140. Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, et al. 2007: Metformin Suppresses Interleukin (IL)-1 β -Induced IL-8 Production, Aromatase Activation, and Proliferation of Endometriotic Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2007;92(8):3213-8.
141. Oner G, Ozcelik B, Ozgun MT, Serin IS, Ozturk F, Basbug M. 2010: The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod.* 1 avr 2010;25(4):932-7.
142. Chen FY, Wang X, Tang RY, Guo ZX, Deng YZJ, Yu Q. 2019: New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy. *Chin Med J (Engl).* 20 déc 2019;132(24):2984-93.
143. Goenka L, George M, Sen M. 2017: A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review. *Biomed Pharmacother.* juin 2017;90:575-85.
144. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. 2017: New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* mars 2017;107(3):555-65.
145. Delgado-Rosas F, Gómez R, Ferrero H, Gaytan F, Garcia-Velasco J, Simón C, et al. 2011: The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *REPRODUCTION.* nov 2011;142(5):745-55.
146. Ercan CM, Kayaalp O, Cengiz M, Keskin U, Yumusak N, Aydogan U, et al. 2014: Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet.* mai 2015;291(5):1103-11.
147. 2021: Essais cliniques sur L'endométriose: Cabergoline 0,5 MG, Placebo - Casquette - Registre des essais cliniques - ICH GCP - <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03928288>
148. Pentoxifylline chez les femmes atteintes d'endométriose - https://www.cochrane.org/fr/CD007677/MENSTR_pentoxifylline-chez-les-femmes-atteintes-dendometriose
149. Edinburgh U of. 2019: Endometriosis could be treated with cancer drug, study suggests - <https://medicalxpress.com/news/2019-12-endometriosis-cancer-drug.html>
150. 2021: Dichloroacetate as a possible treatment for endometriosis-associated pain: a single-arm open-label exploratory clinical trial (EPiC) - PubMed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712086/>
151. Graz B, Savoy M, Buclin T, Bonvin E. Dysménorrhée : patience, pilules ou bouillotte ? *Rev Médicale Suisse.* 2014;4.
152. PIASCO-ENDOMETRIOSE-APPROCHE-NATURELLE.pdf - <https://www.medicatrix.be/wp-content/uploads/2020/04/PIASCO-ENDOMETRIOSE-APPROCHE-NATURELLE.pdf>
153. Kashani L (M.D.)1, , Mohammadi M (M.D.)1, , Heidari M (M.D.)2, , Akhondzadeh S (Ph.D.). 2015: Herbal Medicine in the Treatment of Primary Dysmenorrhea.
154. Camomille matricaire [Internet]. Wellnutrifood - <https://wellnutrifood.be/produit/camomille-matricaire-bio-30g/>
155. Pierre-Joseph Redout. Viburnum prunifolium - <https://www.rawpixel.com/image/568067/blooming-blackhaw-tree>
156. Pierre-Joseph Redou. Vibrinum opulus -<https://www.rawpixel.com/image/568047/blooming-guelder-rose>
157. Cimifuga 123RF - https://www.123rf.com/photo_15254994_black-cohosh-with-detail-of-root.html
158. Jahangirifar M, Taebi M, Dolatian M. 2018: The effect of Cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* nov 2018;33:56-60.
159. Cannelle - <https://ileauxepices.com/blog/2018/02/01/comment-preparer-un-the-a-la-cannelle/wpid15954/>
160. Rahnema P, Montazeri A, Huseini HF, Kianbakht S, Naseri M. 2012: Effect of Zingiber officinale R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC Complement Altern Med.* déc 2012;12(1):92.
161. Ozgoli G, Goli M, Moattar F. 2009: Comparison of Effects of Ginger, Mefenamic Acid, and Ibuprofen on Pain in Women with Primary Dysmenorrhea. *J Altern Complement Med.* févr 2009;15(2):129-32.
162. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. 2014: Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med.* déc 2015;16(12):2243-55.

163. Zingiber officinale - <https://myloview.fr/sticker-ingwer-zingiber-officinale-no-DEA56F2>
164. Mezerai S. Les plantes contre l'endométriose. In: Soulager l'endométriose sans médicaments. 2019.
165. Achillea millefolium - <https://www.istockphoto.com/fr/photo/achillea-millefolium-fleur-gm865407260-143674929>
166. Alchémille et gattilier : deux plantes qui régulent le cycle menstruel - <https://naturellemaman.com/alchemille-et-gattilier-deux-plantes-qui-regulent-le-cycle-menstruel/>
167. Gattilier - <https://www.abcdelanature.com/p-209-gattilier-bio-gelules.html>
168. Alchémille - <https://www.artiplantes.fr/667-alchemille-artificielle.html>
169. Le Chardon-Marie | Silybum marianum - <https://www.desintoxication.info/le-chardon-marie-silybum-marianum>
170. Artichaut - <https://www.jaimefruitsetlegumes.ca/fr/aliments/artichaut/>
171. Artichaut (Cynara scolymus) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie - Doctissimo - <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/artichaut.htm>
172. Bourse à Pasteur - <https://www.abcdelanature.com/p-136-bourse-a-pasteur-gelules.html>
173. Doctissimo. Bourse-à-pasteur - <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/bourse-a-pasteur.htm>
174. Vallée A, Lecarpentier Y. Curcumin and Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 31 mars 2020;21(7):2440.
175. Curcuma - <https://www.alimentarium.org/fr/savoir/curcuma>
176. Piasco F. Compléments alimentaires. In: L'alimentation anti-endométriose. (NutriDoc).
177. Korosh Khanaki, Nouri M, Ardekani AM, Alieh Ghassemzadeh, Vahideh Shahnazi, Sadeghi MR, et al. 2012: Evaluation of the Relationship between Endometriosis and Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Iran Biomed J IBJ* ISSN 1028-852X. 1996 - <http://ibj.pasteur.ac.ir>
178. Jana S, Rudra DS, Paul S, Snehasikta S. 2012: Curcumin delays endometriosis development by inhibiting MMP-2 activity. *Indian J Biochem Biophys.* oct 2012;49(5):342-8.
179. Jana S, Paul S, Swarnakar S. 2012: Curcumin as anti-endometriotic agent: Implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. *Biochem Pharmacol.* mars 2012;83(6):797-804.
180. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. 2013: Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 1 mars 2013;177(5):420-30.
181. Vitamin D: how can it help manage my Endometriosis - http://preventmiscarriage.com/VitaminD_how-can-it-help-manage-my-Endometriosis.html
182. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, Sokalska A, Haines K, Duleba AJ. 2011: Resveratrol Inhibits Development of Experimental Endometriosis In Vivo and Reduces Endometrial Stromal Cell Invasiveness In Vitro. *Biol Reprod.* janv 2011;84(1):106-12.
183. Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, Sechel G, Burtea V, Anastasiu CV. 2019 : Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules.* 13 févr 2019;24(4):667.
184. Della Corte L, Noventa M, Ciebiera M, Magliarditi M, Sleiman Z, Karaman E, et al. 2019: Phytotherapy in endometriosis: an up-to-date review. *J Complement Integr Med.* 1 oct 2020;17(3):20190084.
185. Kohama T, Herai K, Inoue M. 2007: Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with leuprorelin acetate. *J Reprod Med.* août 2007;52(8):703-8.
186. Maia H, Haddad C, Casoy J. 2013: Combining oral contraceptives with a natural nuclear factor-kappa B inhibitor for the treatment of endometriosis-related pain. *Int J Womens Health.* 21 déc 2013;6:35-9.
187. Matsuzaki S, Darcha C. 2014: Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis. *Hum Reprod.* 1 août 2014;29(8):1677-87.
188. Xu H, Lui WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS. 2009: Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2009;24(3):608-18.
189. Porpora MG, Brunelli R, Costa G, Imperiale L, Krasnowska EK, Lundeberg T, et al. 2013: A promise in the treatment of endometriosis: an observational cohort study on ovarian endometrioma reduction by N-acetylcysteine. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2013;2013:240702.
190. Mezerai S, Pensa S. Quand la nutrition devient traitement. In: Soulager l'endométriose sans médicaments. Leduc.s edition. 2019.
191. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. 2010 : A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod.* 1 juin 2010;25(6):1528-35.
192. Piasco F. Les bases du régime anti-inflammatoire. In: L'alimentation anti-endométriose. 6^e éd. (NutriDoc).
193. Santos S, Oliveira A, Lopes C. 2013 : Systematic review of saturated fatty acid on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutr Res.* sept 2013;33(9):687-95.
194. Hansen SO, Knudsen UB. 2013 : Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*

Biol. juill 2013;169(2):162-71.

195. Soave I, Occhiali T, Wenger JM, Pluchino N, Caserta D, Marci R. 2018: Endometriosis and food habits: Can diet make the difference? *J Endometr Pelvic Pain Disord.* juin 2018;10(2):59-71.

196. Monroe KR, Murphy SP, Henderson BE, Kolonel LN, Stanczyk FZ, Adlercreutz H, et al. 2007: Dietary fiber intake and endogenous serum hormone levels in naturally postmenopausal Mexican American women: the Multiethnic Cohort Study. *Nutr Cancer.* 2007;58(2):127-35.

197. Piasco F. Oestrogènes et alimentation. L'alimentation anti-endométriose. (NutriDoc).

198. Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. 2013: Diet and endometriosis risk: A literature review. *Reprod Biomed Online.* avr 2013;26(4):323-36.

199. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. 2013: A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* août 2013;209(2):106.e1-106.e10.

200. Maskarinec G, Morimoto Y, Takata Y, Murphy SP, Stanczyk FZ. 2006: Alcohol and dietary fibre intakes affect circulating sex hormones among premenopausal women. *Public Health Nutr.* oct 2006;9(7):875-81.

201. le soja est-il mauvais pour l'endométriose ? Fabien Piasco diététicien-nutritionniste Chambéry Savoie - <http://www.nutrinfo.fr/endometriose/soja/>

202. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, et al. 2007: Effect of Soy Isoflavones on Endometriosis: Interaction With Estrogen Receptor 2 Gene Polymorphism. *Epidemiology.* mai 2007;18(3):402-8.

203. Youseflu S, Sadatmahalleh SJ, Mottaghi A, Kazemnejad A. 2020 : Dietary Phytoestrogen Intake and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril,* janv 2020 - <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5806>

204. Véronique. Détoxification des œstrogènes [Internet]. Objectif Detox. 2019 - <https://objectifdetox.fr/detoxification-des-cestrogenes/>

205. Lhuillery, Delphine, Petit E, Sauvanet E. Prendre d'abord soin de mon corps. Tout sur l'endométriose. 2019^e éd.

206. Mezerai S, Pensa S. Les médecines complémentaires antidouleur. Soulager l'endométriose sans médicaments. 2019.

207. Graz B, Savoy M, Buclin T, Bonvin E. Dysménorrhée : patience, pilules ou bouillotte ? *Rev Médicale Suisse.* 2014;4.

208. NEUROSTIMULATEUR. Materiel Medical - <https://osiris.cedric-chapuis.pro/shop/location/neurostimulateur/>

209. 2019 : L'exercice pour la dysménorrhée - /fr/CD004142/MENSTR_l'exercice-pour-la-dysmenorrhée

210. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. 2017: The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *J Altern Complement Med N Y N.* janv 2017;23(1):45-52.

211. Mezerai S, Pensa S. Reprendre confiance en son corps. Soulager l'endométriose sans médicaments. 2019.

212. Mezerai S, Pensa S. Réguler ses émotions pour atténuer la douleur. Soulager l'endométriose sans médicaments. 2019.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

L'endométriose, maladie longtemps ignorée est une pathologie gynécologique fréquente qui touche environ 10% des femmes en âge de procréer. C'est une pathologie multifactorielle dépendante des hormones, de l'inflammation, de l'immunité, de la génétique ainsi que de l'environnement. Elle touche l'endomètre et se caractérise par l'invasion et la prolifération des cellules de celui-ci dans la cavité péritonéale où elles pourront survivre, s'implanter et à leur tour coloniser d'autres tissus environnants. Le diagnostic peut s'avérer compliqué ce qui explique le retard diagnostique d'une durée d'en moyenne sept ans.

Les traitements de base consistent à l'administration d'hormones en traitement de fond afin de stopper les menstruations et ainsi mettre en pause le cycle ovarien complétement d'anti-inflammatoires en cas de crises douloureuses le plus souvent en période menstruelle. La chirurgie peut être ensuite envisagée en deuxième intention s'il y a un échec des traitements.

De nouveaux traitements tendent à se développer étant donné le caractère multifactoriel de la maladie et beaucoup d'études sont en cours. Les médecines alternatives sont également les bienvenues pour permettre d'améliorer la qualité de vie des patientes et c'est ici que le pharmacien participe grandement à la prise en charge officinale de cette pathologie.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Current therapies, new perspectives in the treatment of endometriosis and the place of the pharmacist in its management

PROPOSITION DE MOTS-CLES :

Endométriose – Dysménorrhées – Infertilité – Physiopathologie – Douleur – Inflammation – Traitement – Hormonothérapie – Perspectives thérapeutiques – Pharmacie – Officine – Phytothérapie – Aromathérapie – Nutrition – Micronutrition – Acupuncture – Ostéopathie – Activité physique – Cure thermale – Qualité de vie