



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EVALUATION DE L'IMPACT DE L'ENDOMETRIOSE ET DE SA
SEVERITE SUR LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES
DE L'INTESTIN (MICI).**

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2024 à 18h00 au Pôle
Formation
par **Oumaya El Oumami.**

JURY :

Président :

Monsieur Le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs :

Madame La Professeure Chrystèle RUBOD-DIT-GUILLET

Madame Le Docteur Maria NACHURY

Monsieur Le Docteur Florian POULLENOT

Directeur de thèse :

Madame Le Docteur Pauline WILS

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
RÉSUMÉ.....	6
INTRODUCTION.....	8
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	11
I. Sélection des malades.....	11
II. Recueil des données.....	11
III. Objectifs de l'étude.....	13
IV. Analyses statistiques.....	13
RESULTATS.....	15
I. Caractéristiques de la population de l'étude.....	15
II. Complications de la MICI selon la présence ou non d'une endométriose.....	23
III. Analyse en sous-groupe : Impact de la sévérité de l'endométriose sur la MICI.....	26
DISCUSSION.....	30
CONCLUSION.....	36
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES.....	40

LISTE DES ABREVIATIONS

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

RCH : Recto-Colite Hémorragique

TNF : Tumor Necrosis Factor

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormon

CRP : C-reactive protein

EI : Effet indésirable

IS : Immunosuppresseur

IQR : Interquartile

HR : Hazard Ratio

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

GETAID : Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube
Digestif

RÉSUMÉ

Contexte : Les MICI (RCH et maladie de Crohn (MC)) et l'endométriose partagent une physiopathologie commune, des symptômes similaires et ont une incidence élevée chez la femme jeune, en âge de procréer. L'objectif de notre étude était de décrire le phénotype de la MICI chez des patientes atteintes d'endométriose, de comparer la survenue de complications de la MICI selon la présence ou non d'une endométriose et d'évaluer l'impact de la sévérité de l'endométriose sur l'évolution de la MICI.

Méthodes : Nous avons identifié les patientes atteintes de MICI et d'endométriose dans les services des Maladies de l'appareil digestif et de Chirurgie gynécologique du Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre juin 2022 et octobre 2023. Chaque cas (patiente atteinte d'endométriose et de MICI) a été apparié avec une à quatre patientes atteintes de MICI (témoins) selon le type de MICI, l'âge de la patiente (+/- 2 ans), l'année de diagnostic de la MICI (+/- 2ans) et la date de la dernière consultation de suivi (+/-3 ans). La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser la survie sans survenue de complication de la MICI dans les deux groupes. Des analyses comparatives entre cas et témoins ont été réalisées.

Résultats : Vingt-neuf des 30 patientes (MC, n=25 ; RCH, n=5) identifiées avec une MICI et une endométriose ont été appariées à 94 patientes avec une MICI seule. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur le critère composite comprenant le risque de complications (abcès, fistule, sténose), d'hospitalisations et de chirurgie (HR= 0,613 [0,232 ;1,623] p = 0,325). Il n'y avait également pas de différence significative entre les 2 groupes sur les traitements de la MICI, ni sur la localisation et le phénotype de la maladie. Chez les patientes ayant un antécédent

d'endométriose opérée (n=18), il semblerait que l'évolution de la MICI soit moins sévère avec moins de complications de façon globale (44,4% vs 100% ;p=0,001), moins d'hospitalisations (38,9% vs 91,7% ; (p=0,006)) et moins de chirurgie pour la MICI (33,3% vs 83,3% ; (p=0,01)) dans le groupe des patientes opérées par rapport à celles non opérées, respectivement.

Conclusion : Les patientes atteintes d'endométriose et de MICI n'ont pas de phénotype de la MICI différent de celles atteintes de MICI seule. De plus, la présence d'une endométriose ne modifie pas l'évolution de la MICI avec des taux de complications (sténose, abcès, fistule), d'hospitalisation ou de chirurgie similaires. Dans le sous-groupe des patientes atteintes d'endométriose opérée nous observons moins de complications de la MICI. Cela nécessite d'être confirmé par une étude à plus grande échelle.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces maladies ont une prévalence mondiale en augmentation depuis plusieurs décennies, estimée à 1% en 2030 dans certaines régions du Monde, ce qui en fait une problématique de santé publique mondiale. En France, les MICI affectent environ 300 000 patients(1,2).

La physiopathologie des MICI résulte de l'association de facteurs génétiques et environnementaux et d'une dérégulation du système immunitaire faisant intervenir le TNF alpha, les lymphocytes T activés et d'autres cytokines (interleukines (IL)-12, IL-6, IL-23, IL-3, TGF-Beta...) (3). La meilleure compréhension de la physiopathologie des MICI a permis le développement de nombreux traitements ciblant différentes voies inflammatoires incluant les anti-TNF (influximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), les anti-intégrines (vedolizumab), les anti-interleukines (ustekinumab, risankizumab, mirikizumab) et récemment les petites molécules orales (janus kinases inhibiteurs, S1P inhibiteurs) (4,5). Malgré ces avancées thérapeutiques, environ 50% des patients atteints de MC nécessitent une intervention chirurgicale dans les 10 ans suivant le diagnostic (6). Environ 15% des patients atteints de RCH sont opérés(4).

L'endométriose est également une maladie inflammatoire complexe pouvant être associée à une modification du système immunitaire, et caractérisée par la présence de tissu endométrial ectopique en extra-utérin. Il s'agit d'une maladie fréquente dans la population générale et souvent sous diagnostiquée, touchant 2 à 11% des femmes asymptomatiques en activité génitale et 5 à 50 % des femmes non fertiles (7,8).

Le diagnostic d'endométriose peut être un vrai défi. En effet, le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'endométriose est de 2 à 10,7 ans (9). En première intention, il est recommandé de réaliser un examen physique gynécologique. Le bilan peut être complété par une échographie pelvienne ou une IRM pelvienne mais leur normalité n'exclue pas le diagnostic. En cas de forte suspicion chez les patientes dont l'imagerie n'a montré aucune anomalie, la coelioscopie exploratrice est recommandée (10). En cas d'endométriose réfractaire au traitement médical ou devant la présence d'une infertilité, le traitement chirurgical peut être proposé (11).

L'endométriose et les MICI présentent plusieurs similitudes. Ces deux pathologies ont une prévalence élevée chez l'adulte jeune, en âge de reproduction, avec des conséquences sur la vie gynécologique des femmes atteintes. La présentation clinique de l'endométriose peut, selon sa localisation, se révéler par de multiples symptômes parfois similaires aux MICI : douleurs abdominales et pelviennes, troubles du transit, rectorragies. Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation chronique provoquée par une dérégulation du système immunitaire faisant intervenir des cytokines, des prostaglandines communes ainsi que le TNFalpha. Le TNFalpha permet aux cellules de l'endomètre via la production d'interleukines (IL-1 et IL-6) et de métalloprotéases de produire du tissu endométrial ectopique et d'adhérer aux tissus extra-utérins (12). Enfin, des atteintes intestinales endométriosiques ont également été rapportées, amenant parfois à des difficultés diagnostic (13). Une étude de cohorte danoise a montré que les femmes atteintes d'endométriose avaient un risque augmenté de 50% de MICI, même 20 ans après un diagnostic d'endométriose (14). Enfin, une étude cas-témoins américaine a montré que les patientes atteintes d'endométriose (prouvée chirurgicalement) avaient un risque de

phénotype sténosant de maladie de Crohn plus élevé que chez les femmes atteintes de maladie de Crohn isolée (15).

L'objectif principal de notre étude est de décrire le phénotype de la MICI chez des patientes atteintes d'endométriose et d'évaluer l'impact de l'endométriose et de sa sévérité sur l'évolution de la MICI en comparaison avec des patients atteintes de MICI seule.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Sélection des malades

Entre juin 2022 et octobre 2023, nous avons mené une étude rétrospective au sein des services de Chirurgie gynécologique (Hôpital Jeanne de Flandres) et des Maladies de l'appareil digestif (Hôpital Huriez) du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Nous avons identifié les cas de femmes atteintes de MICI et d'endométriose à partir de la base de données du service des Maladies de l'appareil digestif MICI (Integralis) et déclarés par le service de Chirurgie gynécologique. Les critères d'inclusion des cas étaient les suivants : (1) femmes adultes (>18 ans), (2) atteintes de MICI confirmée par les critères cliniques, endoscopiques et histologiques habituels(16) et (3) atteinte d'endométriose confirmée par des critères cliniques, d'imagerie (échographie et/ou IRM) ou per-opératoires avec ou sans preuve histologique (17). Le DPO de Lille a autorisé la réalisation de cette étude (numéro DEC22-084). Les cas contrôles de cette étude ont également été identifiés dans la base de données du service des Maladies de l'appareil digestif, il s'agissait de femmes adultes atteintes de MICI, sans antécédent d'endométriose.

II. Recueil des données

Pour chaque patiente, les données concernant la MICI et l'endométriose ont été recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical informatisé (SILLAGE). Les données ont été anonymisées.

Les données suivantes ont été recueillies pour toutes les patientes : âge au diagnostic de la MICI, âge à l'inclusion, exposition au tabac (non-fumeuse, ancienne fumeuse ou fumeuse active), antécédents familiaux de MICI au premier degré, gestité,

parité, date de la dernière consultation dans la base de données, localisation de la MICI (selon la classification de Montréal), phénotype de la MC (selon Montréal), atteinte périnéale, manifestations extra-intestinales associées, antécédents de complications liées aux MICI (hospitalisation, sténose, fistule, abcès abdominal), antécédents de chirurgie liés aux MICI (date, type, nombre), traitements médicaux antérieurs des MICI.

En ce qui concerne les patientes atteintes d'endométriose les données suivantes ont également été recueillies : date du diagnostic d'endométriose, âge au diagnostic de l'endométriose, symptômes au diagnostic, localisation, score AFSR (Score de l'American Fertility Society Révisé) adapté à l'IRM (score coelioscopique qui additionne les points donnés pour les implants péritonéaux d'endométriose, superficiels ou profonds, leur surface, les adhérences, fines ou denses et les kystes ovariens) (voir annexe 1). Ce score évalue la sévérité de l'endométriose selon la localisation et son atteinte en profondeur dans le pelvis. Dans notre étude, il a été calculé par une médecin gynécologue experte (Pr Chrystèle Rubod) selon l'atteinte évaluée lors de la coelioscopie pour les patientes opérées et selon l'IRM pelvienne pour les patientes non opérées. Les traitements antérieurs ou actuels pour l'endométriose ont également été recueillis ainsi que le type de traitement médical (pilule oestroprogestative, pilule progestative, Analogue GnRH + add back therapy, dispositif intra-utérin), les antécédents de chirurgie pour endométriose et l'indication de la chirurgie, le type de chirurgie (gynécologique, urologique, digestive), la présence ou non d'une infertilité. Enfin, les données sur le recours à un parcours d'aide médicale à la procréation (PMA) ou de suivi en consultation de la douleur ont été collectées.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était (1) de décrire le phénotype de la MICI chez des patientes atteintes d'endométriose, (2) de comparer la survenue de complications de la MICI (correspondant à un critère composite) selon la présence ou non d'une endométriose et (3) comparer l'impact de la sévérité de l'endométriose sur l'évolution de la MICI.

Le critère composite de survenue de complications de la MICI comprenait : la survenue d'une hospitalisation et/ou d'une chirurgie pour toutes les patientes atteintes de MICI, et/ou la survenue de destructions intestinales (sténose, fistule et abcès) pour les patientes atteintes de maladie de Crohn.

Les analyses comparatives ont également porté sur la recherche de différences sur la localisation et le phénotype de la MICI, sur la prise en charge (chirurgicale ou médicamenteuse), la survenue de complications liées à la MICI, et sur les caractéristiques de l'endométriose (morphologiques ou thérapeutiques par exemple).

IV. Analyses statistiques

Premièrement, nous avons effectué un appariement de chaque patiente atteinte d'endométriose et de MICI identifiée (cas) avec une à quatre patientes atteintes de MICI (témoins) à partir de la base de données du service des Maladies de l'appareil digestif de Lille (Integralis) selon les critères suivants : le type de MICI (Maladie de Crohn ou RCH), l'âge de la patiente (+/- 2 ans), l'année de diagnostic de la MICI (+/- 2ans) et la date de la dernière consultation de suivi (+/-3 ans).

Une analyse statistique descriptive a été effectuée sur la population incluse. Les variables continues ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQR), et les variables discrètes par la fréquence et le

pourcentage. Les analyses comparatives des caractéristiques des patientes entre cas et témoins ont été réalisées à l'aide du test du chi-2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Le test t de Student ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour les variables continues. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement à l'aide d'histogrammes et par le test de normalité de Shapiro-Wilk.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser le critère de jugement composite (survie sans survenue de complication de la MICI) dans les deux groupes. Un modèle de Cox marginal (modèle avec une matrice de variance-covariance, corrigée, dite robuste ou estimateur sandwich) a été réalisé pour évaluer l'effet de l'endométriose (prise en compte de l'appariement). Une vérification à l'aide des résidus de Schönfeld de l'hypothèse des risques proportionnels a été réalisée. Les hazard ratio (HR) dérivés du modèle de Cox permettent de mesurer la taille d'effet entre les 2 groupes (exposé versus non-exposé).

Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Les analyses ont été effectuées sur le logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population de l'étude

Au total, 30 patientes avec une MICI et une endométriose ont été incluses dans notre étude. Vingt-neuf des 30 patientes (cas) ont été appariées à 94 patientes (témoins) avec une MICI. En effet pour une patiente avec antécédent d'endométriose, la MICI avait été diagnostiquée depuis moins de 3 mois et il n'a pas été identifié de témoin avec une durée de suivi de la MICI permettant un appariement.

Après appariement, 19 cas ont été appariés à 4 témoins, 3 cas ont été appariés à 3 témoins, 2 cas ont été appariés à 2 témoins et 5 cas ont été appariés à un témoin.

Les données démographiques et cliniques des cas et des témoins sont détaillées dans le Tableau 1. Parmi les 123 patientes analysées, l'âge médian à l'inclusion était de 40 ans [IQR : 31-45,25], l'âge médian au diagnostic de MICI était de 21,5 ans [IQR : 17-27] et la durée médiane de suivi était de 14 ans [IQR : 7,25-21,25]. L'âge médian lors du diagnostic d'endométriose était de 41 ans [IQR : 31-49]. Chez 21 patientes (70%) la MICI a été diagnostiquée avant l'endométriose, chez 8 patientes (26,7%) la MICI a été découverte après l'endométriose et chez une patiente (3,3%) le diagnostic était concomitant. La durée médiane de suivi de l'endométriose était de 7,5 ans [IQR : 4-13,75]. Lorsque l'endométriose était diagnostiquée avant la MICI, le délai médian entre les deux diagnostics était de 2,5 années [IQR : 1,75-5,25]. Lorsque la MICI était diagnostiquée avant l'endométriose, le délai médian entre les 2 pathologies était de 8 années [IQR : 6-14].

Dans notre étude, parmi les patientes avec un diagnostic d'endométriose, 25 (83,3%) étaient atteintes de maladie de Crohn et 5 patientes (16,7%) atteintes de RCH. Environ la moitié des patientes atteintes de maladie de Crohn présentaient une localisation iléo colique (Classification de Montréal L3). Il n'y avait pas de différence en termes de localisation de la MC, ou d'atteinte ano-périnéale entre les groupes. Environ 2/3 des patientes atteintes de MC avaient un phénotype compliqué (B2 ou B3), sans différence entre les groupes. Le nombre de patientes nulligestes dans le groupe endométriose semblait plus important que dans le groupe MICI seule sans que cela soit significatif (51,7% versus 21,3%, $p=0.086$). Le tabagisme était actif chez 27,6% des patientes atteintes d'endométriose et chez 20% des témoins. Environ 1/3 des patientes analysées avaient un antécédent d'autre maladie dysimmunitaire (41% dans le groupe endométriose et 29,7% dans le groupe MICI seule).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion

	Population de l'étude (N=123)	Présence d'endométriose (N=29)	Absence d'endométriose (N=94)	p value
Age médian [IQR]	40 [31 ; 45,25]	41 [31 ; 49]	40 [31 ; 45]	
Âge au diagnostic de MICI (année), médiane [IQR]	21,5 [17 ; 27]	22,8 [15,1 ; 29]	21,4 [17,8 ; 27]	
Durée médian (année) de suivi de la MICI [IQR]	14 [7,75 ; 21,25]	16 [8 ; 21]	14 [7,25 ; 21,75]	
Fumeur, N (%)				
- Aucun antécédent tabagique	48 (39%)	9 (31%)	39 (41,5%)	
- Fumeur actif	27 (22%)	8 (27,6%)	19 (20,2%)	
- Ancien fumeur	35 (28,5%)	9 (31%)	26 (27,7%)	
- Donnée manquante	13 (10,5%)	3 (10,4%)	10 (10,6%)	
Antécédent de maladie auto immune et ou inflammatoire autre que l'endométriose ou la MICI, N (%)	40 (32,5%)	12 (41,4%)	28 (29,7%)	
Gestité, N (%)				0,086
- G0	35 (28,5%)	15 (51,7%)	20 (21,3%)	
- G1	14 (11,3%)	6 (20,7%)	8 (8,5%)	
- >= G2	39 (31,7%)	8 (27,6%)	31 (33%)	
- Donnée manquante	35 (28,5%)	0 (0%)	35 (37,2%)	

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion (suite)

	Population de l'étude (N=123)	Présence d'endométriose (N=29)	Absence d'endométriose (N=94)	p value
Parité, N (%)				
- P0	36 (29,3%)	16 (55,2%)	20 (21,3%)	
- P1	22 (17,9%)	5 (17,2%)	17 (18,1%)	
- >= P2	40 (32,5%)	8 (27,6%)	32 (34%)	
- Donnée manquante	25 (20,3%)	0 (0%)	25 (26,6%)	
Antécédent au 1^{er} degré de MICI, N (%)				
- Oui	15 (12,2%)	6 (20,7%)	9 (9,6%)	
- Non	69 (56,1%)	14 (48,3%)	55 (58,5%)	
- Donnée manquante	39 (31,7%)	9 (31%)	30 (31,9%)	
Type de MICI, N (%)				
- Crohn	106 (86,2%)	24 (82,8%)	82 (87,2%)	
- RCH	17 (13,8%)	5 (17,2%)	12 (12,3%)	
Crohn : Localisation, N (%)				0,19
- Iléale [Montréal L1]	38/106 (35,9%)	5/24 (20,8%)	33/82 (40,2%)	
- Colique [Montréal L2]	15/106 (14,1%)	5/24 (20,8%)	10/82 (12,2%)	
- Ileo colique [Montréal L3]	53/106 (50%)	14/24 (58,4%)	39/82 (47,6%)	
- Tube digestif haut [Montréal L4]	4/106 (3,8%)	2/24 (8,3%)	2/82 (2,4%)	
Crohn : Atteinte ano-périnéale, N (%)	33/106 (31,1%)	9/24 (37,5%)	25/82 (30,5%)	
Crohn : Phénotype, N (%)				0,82
- Inflammatoire [Montréal B1]	42/106 (39,6%)	10/24 (41,7%)	32/82 (39%)	
- Sténosant [Montréal B2]	35/106 (33%)	8/24 (33,3%)	27/82 (33%)	
- Fistulisant [Montréal B3]	29/106 (27,4%)	6/24 (25%)	23/82 (28%)	
RCH : Type d'atteinte, N (%)				
- Rectite [E1]	3/17 (17,7%)	1/5 (20%)	2/12 (16,7%)	
- Colite gauche [E2]	9/17 (52,9%)	0/5 (0%)	9/12 (75%)	
- Pancolique [E3]	5/17 (29,4%)	4/5 (80%)	1/12 (8,3%)	

Le tableau 2 résume les expositions antérieures aux traitements de la MICI dans les différentes populations de l'étude. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'exposition antérieure aux immunosuppresseurs, aux anti TNF, à l'ustekinumab ou au vedolizumab entre les cas et les témoins (pour les immunosuppresseurs : 86,2% vs 78,7%, p= 0,220 ; pour les anti-TNF : 86,2% versus

80,9%, p=0,315 ; pour l'ustekinumab : 13,8% versus 33% et pour le Vedolizumab : 17,2% versus 14,9%, respectivement).

Il n'y avait pas non plus de différence entre les 2 groupes pour les patientes exposées à au moins deux biothérapies (44,8% versus 52,1%, p=0,492).

Tableau 2 : Expositions antérieures aux traitements de la MICI dans les différentes populations de l'étude

	Population de l'étude (N=123)	Endométriose + (N=29)	Endométriose - (N=94)	p value
Exposition aux dérivés aminosalicylés, N (%)	66 (53,7%)	18 (62,1%)	48 (51,1%)	
- En cas de MC	52/106 (49,1%)	14/24 (58,3%)	38/82 (46,3%)	
- En cas de RCH	14/17 (82,4%)	4/5 (80%)	10/12 (83,3%)	
Exposition aux immunosuppresseurs, N (%)	99 (80,5%)	25 (86,2%)	74 (78,7%)	0,220
- En cas de MC	90/106 (84,9%)	22/24 (91,7%)	68/82 (82,9%)	
- En cas de RCH	9/17 (52,9%)	3/5 (60%)	6/12 (50%)	
Exposition aux biothérapies, N (%)	103 (83,7%)	26 (89,7%)	77 (81,9%)	0,305
- En cas de MC	92/106 (86,8%)	22/24 (91,7%)	70/82 (85,4%)	
- En cas de RCH	11/17 (64,7%)	4/5 (80%)	7/12 (58,3%)	
Exposition à au moins 2 biothérapie, N (%)	62 (50,4%)	13 (44,8%)	49 (52,1%)	0,492
- En cas de MC	59/106 (55,7%)	12/24 (50%)	47/82 (57,3%)	
- En cas de RCH	3/17 (17,6%)	1/5 (20%)	2/12 (16,7%)	
Exposition aux anti TNF alpha, N (%)	101 (82,1%)	25 (86,2%)	76 (80,9%)	0,315
- En cas de MC	91/106 (85,4%)	21/24 (87,5%)	70/82 (85,4%)	
- En cas de RCH	10/17 (58,8%)	4/5 (80%)	6/12 (50%)	
Exposition à l'ustekinumab, N (%)	35 (28,4%)	4 (13,8%)	31 (33%)	
- En cas de MC	34/106 (32,1%)	4/24 (16,7%)	30/82 (36,6%)	
- En cas de RCH	1/17 (5,9%)	0/5 (0%)	1/12 (8,3%)	
Exposition au vedolizumab, N (%)	19 (15,4%)	5 (17,2%)	14 (14,9%)	
- En cas de MC	17/106 (16%)	4/25 (16%)	13/82 (15,9%)	
- En cas de RCH	2/17 (11,8%)	1/5 (20%)	1/12 (8,3%)	

Le tableau 3 résume les caractéristiques phénotypiques de l'endométriose et de ses traitements. Chez 28/30 patientes (93,3%), le diagnostic d'endométriose était suspecté sur une imagerie. L'endométriose a été confirmée chirurgicalement chez 18/30 patientes (60%).

Dans notre cohorte, le diagnostic d'endométriose a été réalisé chez 16 patientes (53,3%) dans le cadre de signes fonctionnels gynécologiques (dyspareunie, métrorragies, ménorragies, dysménorrhées), chez 8 patientes (26,7%) devant des douleurs abdominales et pelviennes, chez 6 patientes (20%) devant des troubles du transit à type de diarrhées et chez 3 patientes (10%) devant des signes fonctionnels urinaires. Enfin, l'endométriose a été découverte dans le cadre d'un bilan d'infertilité chez 9 patientes (30%) et de façon fortuite lors d'une chirurgie digestive pour la prise en charge de MICI chez 2 patientes (6,7%) ou lors d'un bilan de transplantation hépatique chez une patiente (3,3%). Concernant la localisation de l'endométriose, 22 patientes (73,3%) présentaient une atteinte exclusivement gynécologique, 5 patientes (16,7%) une atteinte à la fois gynécologique et digestive, une patiente (3,3%) présentait une atteinte gynécologique, digestive et urologique, et une patiente (3,3%) présentait une atteinte gynécologique et cutanée. Chez les patientes présentant une atteinte digestive de l'endométriose, 4 patientes (66,6%) avaient une atteinte de la charnière recto sigmoïdienne, une patiente (16,7%) avait une atteinte sigmoïdienne et une patiente (16,7%) une atteinte iléo-caecale et de la charnière recto sigmoïdienne.

Les lésions d'endométrioses ont été classées selon le score AFSr (Score de l'American Fertility Society Révisé) adapté à l'imagerie qui permet de connaître la sévérité de l'endométriose selon son extension en profondeur dans le pelvis. Une patiente (3,3%) présentait une endométriose stade I (endométriose minime), 15 patientes (50%) avaient une endométriose stade II (endométriose modérée), 5 patientes (16,7%) une endométriose stade III (endométriose moyenne) et 8 (26,7%) patientes une endométriose stade IV (endométriose sévère).

La prise en charge de l'endométriose a consisté à introduire un traitement médical exclusif chez 11 patientes (36,7%). 15 patientes (50%) ont bénéficié d'une

prise en charge médicale et chirurgicale et 3 patientes (10%) ont été traitées par chirurgie exclusive. En effet, une patiente a eu un diagnostic fortuit d'endométriose lors d'une chirurgie pour prise en charge de la MICI, une patiente a eu un diagnostic d'endométriose dans le cadre d'un bilan d'infertilité avec prise en charge chirurgicale en première intention et une patiente a refusé le traitement médical et a été opérée d'emblée.

Les traitements médicaux de l'endométriose comprenaient une pilule oestro progestative chez 10 patientes (33,3%), une pilule progestative chez 14 patientes (46,7%), les « analogues de la GnRH et add back therapy » chez 13 patientes (43,3%) et un dispositif intra utérin chez une patiente (3,3%).

Sur le plan de la procréation, 12 patientes (40%) ont consulté pour une infertilité et 10 patientes (33,3%) ont eu recours à la procréation médicalement assistée.

Chez 8 patientes (26,7%), l'endométriose a engendré un retentissement douloureux significatif nécessitant un suivi en consultation médicale spécialisée dans la gestion de la douleur.

Les indications opératoires sont résumées dans l'Annexe 2. Il s'agissait pour la majorité des patientes (16 patientes, soit 88,9%) d'une indication pour un retentissement symptomatique majeur (signes fonctionnels tels que douleur, dysménorrhée). Parmi les patientes opérées, 2 patientes (11,1%) ont été opérées de lésions d'endométriose gynécologiques et d'une résection digestive (une patiente avec réalisation d'une résection recto-sigmoïdienne et d'une résection iléocaecale dans le même temps et une patiente avec réalisation d'un « shaving rectal » (exérèse sélective du nodule d'endométriose sans ouverture de la lumière rectale)), 2 patientes

(11,1%) ont été opérées avec dans le même temps, un geste chirurgical gynécologique urologique et une résection digestive (voir Annexe 2).

Tableau 3 : descriptif de l'endométriose :

	Population de l'étude (N=30)
Âge au diagnostic d'endométriose (années), médiane [IQR]	31 [25 ;39]
Durée médiane de suivi de l'endométriose (année) [IQR]	7,5 [4 ;13,75]
Diagnostic d'endométriose antérieur à celui de MICI, n (%)	8 (26,7%)
Délai médian (années) entre le diagnostic d'endométriose et de MICI [IQR]	2,5 [1,75 ;5,25]
Diagnostic de MICI antérieur à celui d'endométriose, n (%)	21 (70%)
Délai médian (années) entre le diagnostic de MICI et d'endométriose [IQR]	8 [6 ;14]
Diagnostic concomitant Endométriose confirmée chirurgicalement	1 (3,3%)
Endométriose confirmée chirurgicalement	18 (60%)
Mode de diagnostic de l'endométriose :	
- Imagerie	28 (93,3%)
- Chirurgie	2 (6,7%)
Circonstances de découverte de l'endométriose	
- Signes fonctionnels gynécologiques (dyspareunie, métrorragies, ménorragies, dysménorrhées)	16 (53,3%)
- Bilan d'infertilité	9 (30%)
- Douleurs abdominales et pelviennes	8 (26,7%)
- Troubles du transit	6 (20%)
- Signes fonctionnels urinaires	3 (10%)
- Découverte fortuite lors d'une résection digestive	2 (6,7%)
- Bilan gynécologique	1 (3,3%)
Localisation de l'endométriose :	
- Uniquement digestive	0
- Uniquement gynécologique	22 (73,3%)
- Gynécologique et digestive	5 (16,7%)
- Gynécologique et digestive et urologique	1 (3,3%)
- Gynécologique et cutanée	1 (3,3%)
- Information manquante	1 (3,3%)
Type d'atteinte digestive :	
- Atteinte de la charnière recto-sigmoïdienne	4 (66,6%)
- Atteinte sigmoïdienne seule	1 (16,7%)
- Atteinte iléocaecale et recto-sigmoïdienne	1 (16,7%)

Tableau 3 : descriptif de l'endométriose (suite) :

	Population de l'étude (N=30)
Score AFSr :	
- Stade 1	1 (3,3%)
- Stade 2	15 (50%)
- Stade 3	5 (16,7%)
- Stade 4	8 (26,7%)
- Information manquante	1 (3,3%)
Traitement :	
- Aucun	1 (3,3%)
- Médical seul	11 (36,7%)
- Chirurgical seul	3 (10%)
- Médical et chirurgical	15 (50%)
Type de traitement Médical :	
- Pilule oestro progestative	10 (33,3%)
- Pilule progestative	14 (46,7%)
- Analogue GnRH + add back therapy	13 (43,3%)
- Dispositif intra utérin	1 (3,3%)
- Information manquante	2 (6,7%)
Infertilité :	12 (40%)
Procréation Médicalement Assistée :	10 (33,3%)
Suivi médecine de la douleur :	8 (26,7%)

II. Complications de la MICI selon la présence ou non d'une endométriose

Taux d'hospitalisation, de complications et de chirurgie

Afin de comparer les 2 groupes nous avons pris tous les évènements dès le diagnostic de la MICI, indépendamment de la date du diagnostic d'endométriose. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les cas et les témoins en terme de survenue d'hospitalisation pour MICI : dans le groupe endométriose et MICI, 18/29 patientes (62,1%) ont été hospitalisées pour la prise en charge d'une MICI contre 51/94 patientes (54,3%) chez les patientes avec MICI sans endométriose. ($p=0,397$).

Il n'y avait pas de différence en termes de complications de la MICI (occlusion, sténose abcès/fistule et/ou colite aigue sévère) ($p=0,124$). Dans le groupe endométriose et MICI, 6/29 patientes (20%) ont présenté une occlusion/sténose contre 23/94 patientes (24,5%) chez les patientes avec MICI sans endométriose, 8/29 (27,6%) patientes ont présenté un abcès/fistule contre 27/94 (28,7%) dans le groupe contrôle et 6/29 (20,7%) patientes ont présenté une colite sévère contre 3/94 (3,2%) patientes dans le groupe contrôle.

Il n'y avait pas de différence significative concernant l'antécédent de chirurgie pour la MICI (55,2% versus 45,7% ; $p=0,37$) ni en cas d'antécédent de plus de 2 chirurgies (20,7% versus 13,8% ; $p=0,345$), entre les cas endométriose et MICI et les témoins non exposés à l'endométriose. Un antécédent de chirurgie abdominale était significativement plus important chez les patientes avec endométriose et MICI (96,6% versus 55,3% ; $p < 0,001$) par rapport aux patientes non exposées à l'endométriose (tableau 4).

Il ne semble pas y avoir de différence également pour ces critères entre les cas et les témoins dans le sous-groupe de patientes atteintes de maladie de Crohn et de RCH (les effectifs sont trop faibles pour réaliser des analyses statistiques en sous-groupe).

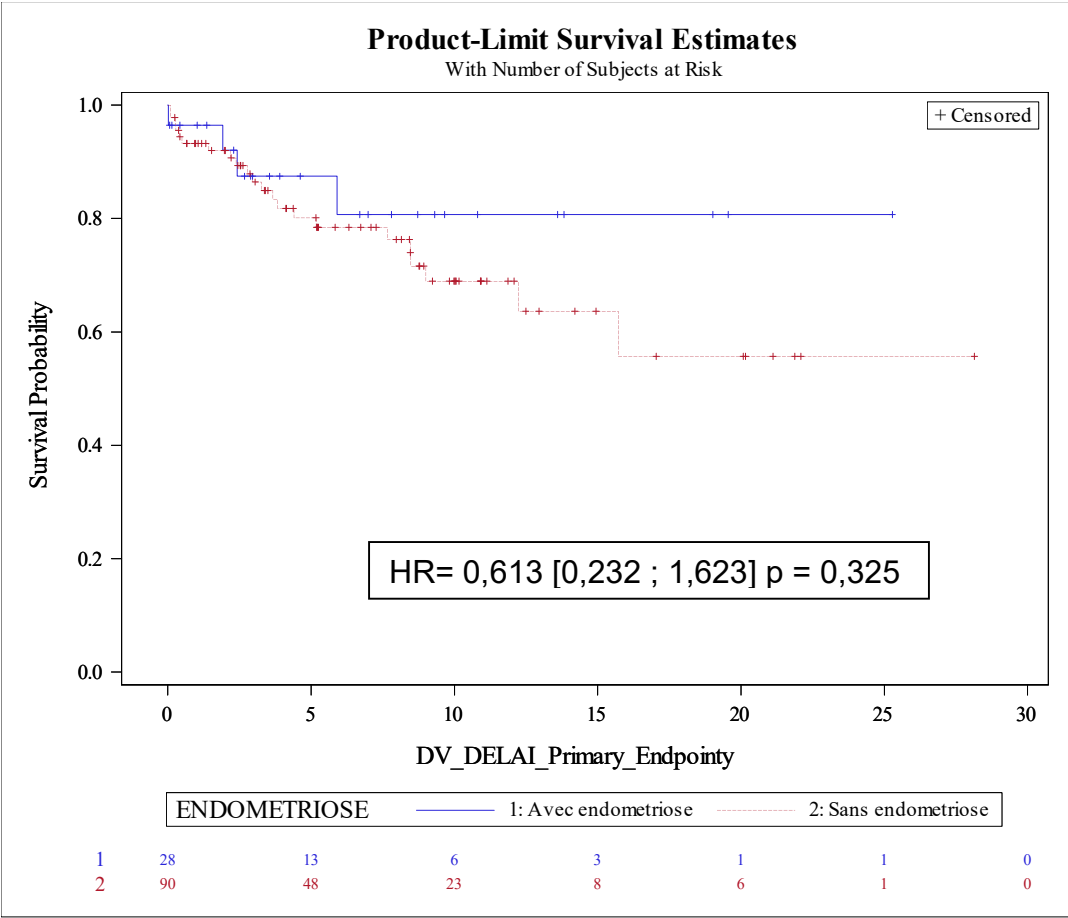
Tableau 4 : Complications et prises en charge chirurgicales de la MICI en fonction de la présence d'une endométriose

	Population de l'étude (N=123)	Endométriose + (N=29)	Endométriose - (N=94)	p value
Hospitalisation pour la MICI, N (%)	69 (56,1%)	18 (62,1%)	51 (54,3%)	0,397
- En cas de MC	63/106 (59,4%)	15/24 (62,5%)	48/82 (58,5%)	
- En cas de RCH	6/17 (35,3%)	3/5 (60%)	3/12 (25%)	
Complications de MICI, N (%)	73 (59,3%)	20 (69%)	53 (56,4%)	0,124
- Occlusion et/ou sténose	29/73 (39,7%)	6/29 (20%)	23/94 (24,5%)	
- Fistule et/ou abcès	35/73 (48%)	8/29 (27,6%)	27/94 (28,7%)	
- Chirurgie pour colite réfractaire	9/73 (12,3%)	6/29 (20,7%)	3/94 (3,2%)	
Chirurgie(s) abdominale(s), N (%)	80 (65%)	28 (96,6%)	52 (55,3%)	< 0,001
- En cas de MC	74/106 (69,8%)	23/24 (95,8%)	51/82 (62,2%)	
- En cas de RCH	6/17 (35,3%)	5/5 (100%)	1/12 (8,3%)	
Chirurgie(s) pour la prise en charge de la MICI, N (%)	59 (48%)	16 (55,2%)	43 (45,7%)	0,37
- En cas de MC	55/106 (51,9%)	13/24 (54,2%)	42/82 (51,2%)	
- En cas de RCH	4/17 (23,5%)	3/5 (60%)	1/12 (8,3%)	
Au moins 2 chirurgies pour la prise en charge de la MICI, N (%)				0,345
- Oui	19 (15,5%)	6 (20,7%)	13 (13,8%)	
- Non	101 (82,1%)	22 (75,9%)	79 (84%)	
- Donnée manquante	3 (2,4%)	1 (3,4%)	2 (2,2%)	

Chez les patientes endométriose et MICI, en comparaison avec les patientes non exposées à l'endométriose, l'analyse de survie par la méthode de Kaplan Meier ne retrouve pas de différence significative sur la survenue de complications de la MICI selon le critère composite qui comprend : la survenue d'une hospitalisation et/ou d'une chirurgie pour toutes les patientes atteintes de MICI, et/ou la survenue d'une

complication intestinale (sténose, fistule et abcès) pour les patientes atteintes de maladie de Crohn (HR= 0,613 [0,232 ; 1,623] p = 0,325 ; Figure 1).

Figure 1 : Survie d'hospitalisation, de chirurgie ou de complications de la MICI en fonction de la présence d'une endométriose ou non



III. Analyse en sous-groupe : Impact de la sévérité de l'endométriose sur la MICI

L'endométriose est définie comme sévère en cas d'échec du traitement médical et d'indication à un traitement chirurgical. Elle peut également être définie comme moyenne à sévère selon son extension en cas de score AFSr supérieur ou égal au stade III. Pour rappel, 60% des patientes de notre cohorte ont été opérées pour prise en charge de l'endométriose et 43,3% ont un score AFSr (Score de l'American Fertility Society Révisé) adapté à l'imagerie moyen à sévère.

Les caractéristiques de la MICI ont été étudiées selon la présence d'une endométriose opérée (n=18) ou non chez 30 patientes incluses dans notre étude (Tableau 5). L'âge médian était similaire dans les deux groupes (38 ans [IQR : 29,5-47,5] chez les patientes opérées pour leur endométriose et 41,5 ans chez les patientes non opérées [IQR : 31,5-47]). La durée médiane de suivi de la MICI était plus longue chez les patientes non opérées (22,5 ans [IQR : 31,5-47] vs 9 ans [IQR : 6-16]) chez les patientes opérées de l'endométriose. Le diagnostic de la MICI avait lieu avant l'endométriose chez 100% des patientes non opérées et chez 55,6% des patientes opérées.

Il n'y avait pas de différence en termes de gestité et parité entre les 2 groupes.

Chez les patientes suivies pour une maladie de Crohn, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes au niveau de la localisation luminale ($p=0,17$), ano-périnéale et concernant le phénotype ($p=0,14$).

Les patientes non opérées pour l'endométriose ont un antécédent de chirurgie pour la MICI significativement plus important (83,3% vs 33,3% ; $p=0,01$). De plus, chez les patientes non opérées pour une endométriose, le taux de complications de la MICI

paraît être plus important, (100% vs 44,4% ; p=0,001) Cependant il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes selon le type de complication. Enfin, il n'y a pas de différence sur l'exposition antérieure aux différents traitements de la MICI entre les deux groupes.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques selon endométriose opérée ou non

	Endométrioses opérées (N=18)	Endométrioses non opérées (N=12)	p
Age médian [IQR]	38 [29,5 ;47,5]	41,5 [31,5 ;47]	
Durée médian (année) de suivi de la MICI [IQR]	9 [6 ;16]	22,5 [16,75 ;27]	
Découverte de la MICI avant l'endométriose, N (%)	10 (55,6%)	12 (100%)	
Découverte de l'endométriose avant la MICI, N (%)	7 (38,9%)	0 (0%)	
Découverte de l'endométriose concomitante à la MICI, N (%)	1 (5,5%)	0 (0%)	
Fumeur, N (%)			0,13
- Non-fumeur	3 (16,67%)	6 (50%)	
- Fumeur actif	6 (33,33%)	3 (25%)	
- Ancien fumeur	7 (38,89%)	2 (16,67%)	
- Donnée manquante	2 (11,11%)	1 (8,33%)	
Antécédent de maladie auto immune et ou inflammatoire autre que endométriose ou MICI, N (%)	6 (33,33%)	6 (50%)	0,89
Gestité, N (%)			0,81
- G0	9 (50%)	6 (50%)	
- G1	3 (16,67%)	3 (25%)	
- > = G2	6 (33,33%)	3 (25%)	
Parité, N (%)			1
- P0	10 (55,56%)	6 (50%)	
- P1	3 (16,67%)	2 (16,67%)	
- > = P2	5 (27,77 %)	4 (33,33%)	
Antécédent au 1^{er} degré de MICI, N (%)			1
- Oui	4 (22,22%)	2 (16,67%)	
- Non	9 (50%)	6 (50%)	
- Donnée manquante	5 (27,77 %)	4 (33,33%)	

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques selon endométriose opérée ou non (suite)

	Endométrioses opérées (N=18)	Endométrioses non opérées (N=12)	p
Type de MICI, N (%)			1
- Crohn	15 (83,33%)	10 (83,33%)	
- RCH	3 (16,67%)	2 (16,67%)	
Crohn : Localisation, N (%)			0,17
- Iléale [Montréal L1]	4/15 (26,67%)	2/10 (20%)	
- Colique [Montréal L2]	1/15 (6,67%)	4/10 (40%)	
- Ileo colique [Montréal L3]	10/15 (66,66%)	4/10 (40%)	
- Tube digestif haut [Montréal L4]	2/15 (13,33%)	0/15 (0%)	
Crohn : Atteinte ano-périnéale, N (%)	4/15 (26,67%)	5/10 (50%)	0.39
Crohn : Phénotype, N (%)			0,14
- Inflammatoire [Montréal B1]	9/15 (60%)	2/10 (20%)	
- Sténosant [Montréal B2]	4/15 (26,67%)	4/10 (40%)	
- Fistulisant [Montréal B3]	2/15 (13,33%)	4/10 (40%)	
RCH : Type d'atteinte, N (%)			1
- Rectite [E1]	1/3 (33,33%)	0/2 (0%)	
- Colon gauche [E2]	2/3 (66,67%)	2/2 (100%)	
- Pancolique [E3]			1
Chirurgie(s) abdominale(s), N (%)			0.4
- Oui	18 (100%)	11 (91,7%)	
- Non	0 (0%)	1 (8,3%)	
Chirurgie(s) pour la prise en charge de la MICI, N (%)			0.01
- Oui	6 (33,3%)	10 (83,3%)	
- Non	12 (66,7%)	2 (16,7%)	
Chirurgie(s) pour la prise en charge de la MICI chez les patientes avec antécédent de découverte de l'endométriose avant la MICI	2 (11,1%)	0 (0%)	
Délai médian (années) entre découverte de l'endométriose et la 1 ^{ère} chirurgie pour la prise en charge de la MICI chez les patientes avec antécédent de découverte de l'endométriose avant la MICI [IQR]	5,5 [5,25 ;5,75]	0	
Au moins 2 chirurgies pour la prise en charge de la MICI, N (%)			0,056
- Oui	1 (5,6%)	5 (41,7%)	
- Non	16 (88,8%)	7 (58,3%)	
- Donnée manquante	1 (5,6%)	0 (0%)	
Hospitalisation pour la prise en charge de la MICI, N (%)	7 (38,9%)	11 (91,7%)	0,006
Complications de MICI, N (%)	8 (44,4%)	12 (100%)	0,001
Type de complications de MICI, N (%)			0,73
- Occlusion et/ou sténose	2 (25%)	4 (33,3%)	
- Fistule et/ou abcès	4 (50%)	4 (33,3%)	
- Chirurgie pour colite réfractaire	2 (25%)	4 (33,3%)	
Utilisation d'immunosuppresseur, N (%)	15 (83,3%)	11 (91,7%)	0,63

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques selon endométriose opérée ou non (suite)

	Endométrioses opérées (N=18)	Endométrioses non opérées (N=12)	p
Utilisation d'au moins une biothérapie, N (%)	15 (83,3%)	12 (100%)	0,25
Utilisation d'au moins 2 biothérapie, N (%)	5 (27,8%)	8 (66,7%)	0,06
Utilisation d'anti TNF alpha, N (%)	14 (77,8%)	12 (100%)	0,13
Utilisation d'Ustekinumab, N (%)	(11,1%)	2 (16,7%)	1
Utilisation de Vedolizumab, N (%)	1 (5,56%)	4 (33,33%)	0.13

Concernant les caractéristiques de la MICI selon l'extension de l'endométriose, les patientes avec un score ASFr à I et II (endométrioses minimales et modérées) ont été comparées aux patientes avec un score ASFr à III et IV (endométrioses moyennes à sévères) (Tableau de Annexe 3). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'antécédent de prise en charge chirurgicale de la MICI ($p=0,36$), pour l'hospitalisation ($p=0,39$), pour l'antécédent de complications de la MICI ($p=0,06$). Il n'y a par ailleurs pas de différence significative lorsque l'on compare l'exposition antérieure aux différents traitements de la MICI entre les deux groupes.

DISCUSSION

Cette étude a recherché des différences dans le phénotype et sur l'évolution de la MICI chez des patientes atteintes d'endométriose (n=30) par rapport à des patientes atteintes de MICI sans endométriose (n=94 témoins) suivies au CHU de Lille. Elle s'est également intéressée à l'impact de la sévérité de l'endométriose (endométriose nécessitant une prise en charge chirurgicale ou selon le score ASFr) sur la MICI. Notre étude montre qu'il n'y a pas de différence significative sur le risque de complications, d'hospitalisations et de prises en charge chirurgicales (HR= 0,613 [0,232;1,623] p = 0,325) de la MICI entre les patientes suivies pour MICI et endométriose et celles suivies pour MICI seule. Il n'a pas été non plus retrouvé de différence en termes de recours aux immunosuppresseurs, aux biothérapies et au nombre de ligne de biothérapies utilisées selon la présence ou non d'une endométriose concomitante. Il n'y a par ailleurs pas de différence significative sur le phénotype de la MC et sur la localisation de la MC. Dans l'analyse en sous-groupe concernant les patientes traitées chirurgicalement pour leur endométriose reflétant endométriose sévère (n=18, 60%), il semblerait que l'évolution de la MICI soit moins sévère avec moins de complications de façon globale (44,4% chez les patientes avec une endométriose opérée vs 100% chez les patientes avec une endométriose non opérée (p=0,001)), moins d'hospitalisations (38,9% vs 91,7% (p=0,006)) et moins de nécessité à recourir à une chirurgie pour la prise en charge de la MICI (33,3% vs 83,3% (p=0,01)) dans le groupe des patientes opérées. Dans cette analyse en sous-groupe, ces résultats doivent être toutefois pris avec précautions en raison des petits effectifs mais aussi du délai d'apparition de l'endométriose par rapport à la MICI (dans le groupe endométrioses non opérées, 100% des patientes avaient un diagnostic de MICI précédant le

diagnostic de l'endométriose contre 55,6% des patientes dans le groupe endométriose opérée) et de la durée médiane de suivi de la MICI (de 22,5 ans [16,75-27] dans le groupe endométriose non opérée, versus 9 ans [6-16]) chez les patientes opérées.

Dans la littérature, plusieurs études soutiennent nos résultats. En effet, dans une première étude rétrospective cas-contrôle publiée en 2016, les caractéristiques et l'évolution naturelle des MICI ont été comparées entre des patientes atteintes de MICI et d'endométriose (n=51, 28 MC et 23 RCH) à des patientes atteintes de MICI seule (n=102). Dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative sur le phénotype et la localisation de la MICI, sur le recours aux thérapeutiques médicamenteuses et à la chirurgie entre les deux groupes. Alors que la durée d'évolution de la MICI était similaire à celle de notre étude (en moyenne 16 ans), les auteurs ont observé un taux significativement plus important de MC sténosante, par rapport aux témoins (33,3 % contre 4,3 % ; OR 11,8 ; IC à 95 % [2,03-69,0]) chez les patientes qui avaient une endométriose confirmée chirurgicalement (n=40) (15). Dans une étude multicentrique française menée par le GETAID, comparant les patientes atteintes de MICI avec endométriose (n=207) à une MICI seule dont les résultats ont été communiqués sous forme d'un abstract au congrès national français d'hépatogastro-entérologie, il n'y avait pas non plus de différence en termes de phénotype et de localisation de la MC, il semblait y avoir plus de forme rectale de RCH chez les patientes atteintes d'endométriose. Concernant les patientes atteintes de MC, celles atteintes par l'endométriose avaient une évolution moins sévère de la MC (HR=0,68; IC95% [0,50; 0,92]; p=0,011). Il n'y avait pas de différence en termes de chirurgie dans la RCH. Le résultat est similaire chez les patientes suivies pour une maladie de Crohn dans le sous-groupe avec une endométriose prise en charge chirurgicalement (HR=0,65 ; IC95% [9,42; 1] ; p=0,05) (18).

Il existe un terrain dysimmunitaire commun entre ces deux pathologies faisant intervenir des cascades immunologiques communes avec un taux élevé de TNF-alpha et de cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'une apoptose cellulaire diminuée et des anomalies des lymphocytes T et B (3,12). Plusieurs études ont montré qu'il existe des taux de TNF alpha et d'IL-6 augmentés dans le liquide péritonéal des patientes atteintes d'endométriose (19,20), que cette augmentation était corrélée de façon significative au niveau de gravité de l'endométriose et que ces taux diminuaient après prise en charge chirurgicale de l'endométriose (19). Chez l'animal, l'inhibition du récepteur soluble du TNF-alpha était associée à une inhibition du développement des nodules d'endométriose (21). Toutefois, une étude n'a pas retrouvé de bénéfice en termes d'amélioration symptomatique (douleurs) et de volume des nodules endométriosiques chez des patientes atteintes d'endométrioses après 3 perfusions d'infliximab (22). Néanmoins, les résultats de notre étude et de celle du GETAID suggèrent que l'inflammation chronique intestinale ne paraît pas être aggravée par la présence d'une endométriose. Il semblerait même que la MICI soit moins sévère en cas d'endométriose associée.

L'endométriose et les MICI ont un pic d'incidence chez les femmes en âge de procréer. Plusieurs études ont suggéré une influence des hormones sexuelles sur l'activité de la MICI, celles-ci ont un rôle sur la barrière intestinale et probablement sur le microbiote (23). Cette implication hormonale a notamment été suspectée dans plusieurs études qui retrouvaient une association significative entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le risque de développer une MICI (24). En cas d'endométriose, le traitement de première ligne repose sur une contraception orale ou sur les analogues du GnRH, et pourrait influencer le risque de survenue d'une MICI. Toutefois, dans notre étude 70% des patientes avaient une MICI préexistante au diagnostic

d'endométriose. Les traitements hormonaux utilisés au cours de l'endométriose pourraient influencer le cours évolutif de la MICI, ce qui n'a pas été retrouvé ici.

La symptomatologie souvent similaire (douleurs abdominales et pelviennes, troubles du transit) chez les patientes atteintes d'endométriose et de MICI peut être source de retard diagnostique ou thérapeutique dans les deux pathologies. Ces symptômes sont en effet une entrée fréquente dans l'endométriose (26,7%% avaient des douleurs abdominales ou pelviennes et 20% des troubles du transit dans notre cohorte). Une autre étude récente retrouvait que les patientes avec une MICI et un diagnostic d'endométriose avaient également plus souvent de la dyschésie que celles atteintes de MICI isolée (25). Dans notre étude, un tiers des patientes ayant une endométriose avaient une consultation en médecine de la douleur traduisant l'impact significatif de cette symptomatologie sur la vie des patientes. De plus, comme dans l'endométriose, les symptômes digestifs en cas de maladie de Crohn peuvent varier selon le cycle menstruel (26). L'endométriose est une pathologie plus fréquente chez la femme jeune (dans notre étude l'âge médian de diagnostic de l'endométriose est 31 ans [25 ;39]). En population générale, il est admis que le diagnostic de l'endométriose est souvent effectué après un long délai parfois de plusieurs années (17), c'est la raison pour laquelle nous avons considéré tout événement (complications, hospitalisation, chirurgie) survenant depuis le diagnostic de la MICI dans nos analyses (et non pas la date du diagnostic de l'endométriose). Dans notre étude, le délai diagnostique entre la MICI et l'endométriose était de 8 ans IQR [6-14] lorsque les patientes avaient un diagnostic de MICI avant l'endométriose (ce qui correspond à 70% des patientes) et de 2,5 ans IQR [1,75-5,25] pour celles avec un diagnostic premier d'endométriose. D'autre part, dans la littérature, 20% des patientes atteintes d'endométriose ont une localisation digestive, ce qui est le cas également dans notre

cohorte (6 patientes, soit 20 %) (27). La physiopathologie suggérée est le contact anatomique étroit entre l'appareil gynécologique féminin et le rectosigmoïde ainsi que la région pelvienne. Une revue de la littérature publiée en 2020, rapporte de nombreux cas d'endométriose avec atteinte digestive (pouvant parfois se compliquer d'occlusion) chez des patientes suivies pour une MICI présentant une réponse médiocre ou nulle à un traitement médical approprié de la MICI (28). Un diagnostic d'endométriose, pouvant imiter des signes d'activité de la MICI, doit donc être envisagé chez les patientes en âge de procréer et atteintes de MICI symptomatiques malgré le traitement spécifique de la MICI.

Notre étude a plusieurs forces, la première réside dans le fait d'avoir apparié les cas et les témoins selon le type de MICI (Maladie de Crohn ou RCH), l'âge de la patiente (+/- 2 ans), l'année de diagnostic de la MICI (+/- 2ans) et la date de la dernière consultation de suivi (+/-3 ans). La seconde est en rapport avec la longue durée de suivi des patientes dans notre centre et le caractère prospectif du recueil des données dans la base Integralis utilisée, malgré le caractère rétrospectif de cette étude. Enfin, il y a peu de données manquantes chez les patientes atteintes d'endométriose et de MICI et la sévérité de l'endométriose a pu être classée selon le score ASFR (Score de l'American Fertility Society Révisé) adapté à l'imagerie après relecture de toutes les IRM par une gynécologue experte. Les résultats de ce travail préliminaire sur un petit échantillon de patientes, a été confirmé dans l'étude multicentrique française du GETAID à laquelle nous avons participé (résultats publiés uniquement sous la forme d'un abstract). Notre étude présente cependant plusieurs limites. Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée au CHU de Lille, il s'agit d'un centre tertiaire dans la prise en charge des MICI et centre de recours dans la prise en charge de l'endométriose, expliquant le taux de patientes atteintes d'endométriose opérée bien plus élevé qu'en

population générale. Il peut exister un biais déclaratif lié à l'antécédent d'endométriose non sévère. Enfin, nous n'avons inclus qu'un faible nombre de cas d'endométriose associée à une RCH (n=5), ne permettant pas de conclure sur l'impact de cette pathologie dans la RCH.

CONCLUSION

L'endométriose et les MICI sont toutes deux des pathologies dysimmunitaires qui partagent des symptômes similaires mais la présence d'une endométriose ne semble pas dans notre étude modifier le phénotype et l'évolution de la MICI en termes de complications (sténose, abcès, fistules), d'hospitalisation ou de recours à la chirurgie pour la MICI. Cependant il semblerait que chez les patientes avec un antécédent d'endométriose opérée présentent moins de complications ou de recours à la chirurgie que chez les patientes suivies pour une endométriose non opérée. Chez des patientes suivies pour une MICI en âge de procréer, la persistance de symptômes digestifs malgré un traitement médical bien conduit doit faire évoquer une endométriose. Compte tenu de l'impact significatif de ces deux pathologies sur la qualité de vie, sur le vécu douloureux et sur la fertilité chez ces patientes, il est important de proposer une prise en charge pluridisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. déc 2017;390(10114):2769-78.
2. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2021;18(1):56-66.
3. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2652-64.
4. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. janv 2009;44(4):431-40.
5. Parragi L, Fournier N, Zeitz J, Scharl M, Greuter T, Schreiner P, et al. Colectomy Rates in Ulcerative Colitis are Low and Decreasing: 10-year Follow-up Data From the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 28 juin 2018;12(7):811-8.
6. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):289-97.
7. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. août 2018;51:1-15.
8. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1244-56.
9. Aubry G, Bencharif C, Vesale E, Oueld E, Dietrich G, Collinet P, et al. Délais diagnostiques et parcours des patientes souffrant d'endométriose en France : une étude multicentrique. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. févr 2023;51(2):117-22.
10. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. sept 2018;47(7):265-74.
11. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open*. avr 2018;8(4):e018924.
12. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril*. août 2001;76(2):223-31.

13. Craninx M, D'Haens G, Cokelaere K, Baert F, Penninckx F, D'Hoore A, et al. Crohn's disease and intestinal endometriosis: an intriguing co-existence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2000;12(2):217-21.
14. Jess T, Frisch M, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* sept 2012;61(9):1279-83.
15. Lee KK, Jharap B, Maser EA, Colombel JF. Impact of Concomitant Endometriosis on Phenotype and Natural History of Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* janv 2016;22(1):159-63.
16. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology.* juill 2021;161(1):47-65.
17. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 14 nov 2022;e070750.
18. Méheut L. Impact de la coexistence d'une endométriose sur l'évolution des maladies inflammatoires chroniques intestinales: étude rétrospective multicentrique. Abstract JFHOD poster; 2024.
19. Li B, Jin F, Yang L. [Evaluation of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 levels in serum and peritoneal fluid of patients with endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* mars 2000;35(3):166-8.
20. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* oct 1988;50(4):573-9.
21. D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC, Deer F, Debrock S, et al. Recombinant Human TNFRSF1A (r-hTBP1) Inhibits the Development of Endometriosis in Baboons: A Prospective, Randomized, Placebo- and Drug-Controlled Study. *Biol Reprod.* 1 janv 2006;74(1):131-6.
22. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 20 juin 2008;23(9):2017-23.
23. Van Der Giessen J, Van Der Woude C, Peppelenbosch M, Fuhler G. A Direct Effect of Sex Hormones on Epithelial Barrier Function in Inflammatory Bowel Disease Models. *Cells.* 19 mars 2019;8(3):261.
24. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut.* août 2013;62(8):1153-9.
25. Neri B, Russo C, Mossa M, Martire FG, Selntigia A, Mancone R, et al. High Frequency of Deep Infiltrating Endometriosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nested Case-Control Study. *Dig Dis.* 2023;41(5):719-28.

26. Lim SM, Nam CM, Kim YN, Lee SA, Kim EH, Hong SP, et al. The Effect of the Menstrual Cycle on Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. *Gut Liver*. 15 janv 2013;7(1):51-7.
27. Habib N, Centini G, Lazzeri L, Amoruso N, El Khoury L, Zupi E, et al. Bowel Endometriosis: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Int J Womens Health*. janv 2020;Volume 12:35-47.
28. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Roncella E, Mauri PA, Parazzini F, et al. Endometriosis and inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. sept 2020;252:246-51.

ANNEXES

ANNEXE 1 : SCORE ASFR (Score de l'American Fertility Society Révisé) :

1 - Lésions péritonéales

Ne coter que la lésion la plus sévère (superficielle ou profonde).

Péritoine	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	2
1 à 3 cm	2	4
> 3cm	4	6

2 - Lésions ovariennes

Ne coter que la lésion la plus sévère et ajouter les scores des ovaires droit et gauche.

Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3cm	4	20

Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1 cm	1	4
1 à 3 cm	2	16
> 3cm	4	20

3 - Adhérences annexielles selon la circonférence

Ajouter les scores des ovaires droit et gauche et des trompes droite et gauche.

Ovaire droit	Superficielles	Profondes
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16

Ovaire gauche	Superficielles	Profondes
< 1/3	1	4
1/3 à 2/3	2	8
> 2/3	4	16

Trompe droite	Superficielles	Profondes
< 1/3	1	4*
1/3 à 2/3	2	8*
> 2/3	4	16

Trompe gauche	Superficielles	Profondes
< 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

5- Calculer le score AFSR en additionnant le score de lésions péritonéales, le score de lésions ovariennes, le score de lésions annexielles et le score d'oblitération du Douglas.

Stade de l'endométriose	Degré de sévérité	Score AFSR
Stade I	Endométriose minime	1-5
Stade II	Endométriose modérée	6-15
Stade III	Endométriose moyenne	16-40
Stade IV	Endométriose sévère	> 40

ANNEXE 2 : Descriptif de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose :

Endométriose opérée (N=18)	
Indication opératoire :	
- Retentissement (signes fonctionnels : Douleur, dysménorrhée majeure...)	16 (88,9%)
- Infertilité	5 (27,8%)
- Complications	1 (5,6%)
Type de chirurgie :	
- Chirurgie gynécologique partielle	8 (44,4%)
- Chirurgie gynécologique complète	6 (33,3%)
- Chirurgie gynécologique et urologique	0
- Chirurgie gynécologique et digestive	2 (11,1%)
- Chirurgie gynécologique, urologique et digestive	2 (11,1%)
Type de chirurgie digestive :	
- Résection recto sigmoïdienne et résection ileocaecale	1 (25%)
- Résection recto sigmoïdienne	2 (50%)
- Shaving rectal	1 (50%)

ANNEXE 3 : Caractéristiques cliniques selon le stade AFSr adapté à l'imagerie :

	Endométrioses AFSr I et II (N=16)	Endométrioses AFSr III et IV (N=13)	p
Age médian [IQR]	42 [31,5 ;46,7]	35 [31 ;43]	
Durée médian (année) de suivi de la MICI [IQR]	16,5 [8,2 ; 25,5]	13 [8 ;16]	
Découverte de la MICI avant l'endométriose, N (%)	13 (81,3%)	9 (69,2%)	
Découverte de l'endométriose avant la MICI, N (%)	3 (18,7%)	3 (23,1%)	
Découverte de l'endométriose concomitante à la MICI, N (%)	0 (0%)	1 (7,7%)	
Fumeur, N (%)			
- Non-fumeur	5 (31,3%)	4 (30,8%)	
- Fumeur actif	8 (50%)	1 (7,7%)	
- Ancien fumeur	1 (6,3%)	7 (53,8%)	
- Donnée manquante	2 (12,4%)	1 (7,7%)	
Antécédent de maladie auto-immune et ou inflammatoire autre que endométriose ou MICI, N (%)	7 (43,8%)	5 (38,5%)	
Gestité, N (%)			0,56
- G0	7 (43,8%)	8 (61,5%)	
- G1	5 (31,2%)	1 (7,7%)	
- > = G2	4 (25%)	4 (30,8%)	
Parité, N (%)			0,31
- P0	7 (43,8%)	9 (69,2%)	
- P1	4 (25%)	1 (7,7%)	
- > = P2	5 (31,2%)	3 (23,1%)	
Antécédent au 1^{er} degré de MICI, N (%)			
- Oui	4 (25%)	1 (7,7%)	
- Non	8 (50%)	7 (53,8%)	
- Donnée manquante	4 (25%)	5 (38,5%)	
Type de MICI, N (%)			
- Crohn	14 (87,5%)	10 (76,9%)	
- RCH	2 (12,5%)	3 (23,1%)	
Crohn : Localisation, N (%)			
- Iléale [Montréal L1]	4/14 (28,6%)	1/10 (10%)	
- Colique [Montréal L2]	4/14 (28,6%)	1/10 (10%)	
- Ileo colique [Montréal L3]	6/14 (42,8%)	8/10 (80%)	
- Tube digestif haut [Montréal L4]	1/14 (7,1%)	1/10 (10%)	
Crohn : Atteinte ano-périnéale, N (%)	6/14 (42,9%)	3/10 (30%)	
Crohn : Phénotype, N (%)			0,41
- Inflammatoire [Montréal B1]	6/14 (42,9%)	5/10 (50%)	
- Sténosant [Montréal B2]	5/14 (35,7%)	2/10 (20%)	
- Fistulisant [Montréal B3]	3/14 (21,4%)	3/10 (30%)	

ANNEXE 3 : Caractéristiques cliniques selon le stade AFSr adapté à l'imagerie (suite) :

	Endométriose avec AFSr I et II (N=16)	Endométriose avec AFSr III et IV (N=13)	p
RCH : Type d'atteinte, N (%)			
- Rectite [E1]	0/2 (0%)	1/3 (33,3%)	
- Colon gauche [E2]	0/2 (0%)	0/3 (0%)	
- Pancolique [E3]	2/2 (100%)	2/3 (66,7%)	
Chirurgie(s) abdominale(s), N (%)			
- Oui	15 (93,8%)	13 (100%)	
- Non	1 (6,2%)	0 (0%)	
Chirurgie(s) pour la prise en charge de la MICI, N (%)			0,36
- Oui	10 (62,5%)	5 (38,5%)	
- Non	6 (37,5%)	8 (61,5%)	
Au moins 2 chirurgies pour la prise en charge de la MICI, N (%)			
- Oui	4 (25%)	1 (7,7%)	
- Non	12 (75%)	11 (84,6%)	
- Donnée manquante	0 (0%)	1 (7,7%)	
Hospitalisation pour la prise en charge de la MICI, N (%)	11 (68,8%)	6 (46,6%)	0,39
Complications de MICI, N (%)	13 (81,3%)	6 (46,6%)	0,06
Type de complications de MICI, N (%)			
- Occlusion et/ou sténose	3/13 (23%)	3/6 (50%)	
- Fistule et/ou abcès	5/13 (38,5%)	2/6 (33,3%)	
- Chirurgie pour colite réfractaire	5/13 (38,5%)	1/6 (16,7%)	
Utilisation d'immunosuppresseur, N (%)	16 (100%)	9 (69,2%)	
Utilisation d'au moins une biothérapie, N (%)	16 (100%)	10 (77%)	0,07
Utilisation d'au moins 2 biothérapies, N (%)	8 (50%)	4 (30,8%)	0,50
Utilisation d'anti TNF alpha, N (%)	16 (100%)	9 (69,2%)	
Utilisation d'Ustekinumab, N (%)	3 (18,8%)	1 (7,7%)	
Utilisation de Vedolizumab, N (%)	1 (6,3%)	3 (23,1%)	

AUTEURE : EL OUMAMI Oumaya

Date de soutenance : 29 mars 2024

Titre de la thèse : Evaluation de l'impact de l'endométriose et de sa sévérité sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Gastro-entérologie

DES + FST/option : Hépatogastro-entérologie

Mots-clés : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), Maladie de Crohn, Recto-colite-hémorragique (RCH), Endométriose.

Contexte : Les MICI (RCH et maladie de Crohn (MC)) et l'endométriose partagent une physiopathologie commune, des symptômes similaires et ont une incidence élevée chez la femme jeune, en âge de procréer. L'objectif de notre étude était de décrire le phénotype de la MICI chez des patientes atteintes d'endométriose, de comparer la survenue de complications de la MICI selon la présence ou non d'une endométriose et d'évaluer l'impact de la sévérité de l'endométriose sur l'évolution de la MICI.

Méthodes : Nous avons identifié les patientes atteintes de MICI et d'endométriose dans les services des Maladies de l'appareil digestif MICI et de Chirurgie gynécologique du Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre juin 2022 et octobre 2023. Chaque cas (patiente atteinte d'endométriose et de MICI) a été apparié avec une à quatre patientes atteintes de MICI (témoins) selon le type de MICI, l'âge de la patiente (+/- 2 ans), l'année de diagnostic de la MICI (+/- 2ans) et la date de la dernière consultation de suivi (+/-3 ans). La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser la survie sans survenue de complication de la MICI dans les deux groupes. Des analyses comparatives entre cas et témoins ont été réalisées.

Résultats : Vingt-neuf des 30 patientes (MC, n=25 ; RCH, n=5) identifiées avec une MICI et une endométriose ont été appariées à 94 patientes avec une MICI seule. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur le critère composite comprenant le risque de complications (abcès, fistule, sténose), d'hospitalisations et de chirurgie (HR= 0,613 [0,232;1,623] p = 0,325). Il n'y avait également pas de différence significative sur les traitements de la MICI, ni sur la localisation et le phénotype de la maladie. Chez les patientes ayant un antécédent d'endométriose opérée (n=18), il semblerait que l'évolution de la MICI soit moins sévère avec moins de complications de façon globale (44,4% vs 100% ;p=0,001), moins d'hospitalisations (38,9% vs 91,7% ; (p=0,006)) et moins de chirurgie pour la MICI (33,3% vs 83,3% ; (p=0,01)) dans le groupe des patientes opérées par rapport à celles non opérées, respectivement.

Conclusion : Les patientes atteintes d'endométriose et de MICI n'ont pas de phénotype de la MICI différent de celles atteintes de MICI seule. De plus, la présence d'une endométriose ne modifie pas l'évolution de la MICI avec des taux de complications (sténose, abcès, fistule), d'hospitalisation ou de chirurgie similaires. Dans le sous-groupe des patientes atteintes d'endométriose opérée nous observons moins de complications de la MICI. Cela nécessite d'être confirmé par une étude à plus grande échelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre DESREUMAUX

Assesseurs : Madame la Professeure Chrystèle RUBOD-DIT-GUILLET

Madame le Docteur Maria NACHURY

Monsieur le Docteur Florian PoulleNOT

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Pauline WILS